

11237  
175  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**MICOSIS EN EL PACIENTE  
PEDIATRICO  
INMUNOCOMPROMETIDO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A    E N  
P E D I A T R I A   M E D I C A  
P R E S E N T A :  
DRA. MA. DEL CONSUELO URIBE REA**



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

	Página
GENERALIDADES.....	1
DEFINICION.....	1
REPRODUCCION.....	1
MORFOLOGIA.....	2
ULTRAESTRUCTURA.....	2
CLASIFICACION.....	9
CONCEPTO DE OPORTUNISMO.....	12
FACTORES DE OPORTUNISMO.....	12
HONGOS OPORTUNISTAS.....	13
CANDIDA.....	15
ASPERGILLUS.....	26
MICOSIS OPORTUNISTAS MENOS FRECUENTES.....	30
INMUNOCOMPROMISO EN EL NINO.....	37
FACTORES DE RIESGO EN EL NINO INMUNOCOMPROMETIDO..	43
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	46
OBJETIVOS.....	46
MATERIAL Y METODOS.....	47
RESULTADOS.....	47
DISCUSION.....	48
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	61

## HONGOS. GENERALIDADES

### DEFINICION:

Los organismos fúngicos u hongos (del latín *fungus*: hongo) carecen de clorofila y consecuentemente no pueden producir elementos estructurales ni a partir de dióxido de carbono vía fotosíntesis, ni a partir de materia orgánica. Por esta razón ellos dependen de fuentes externas de carbón orgánico. Los hongos pueden vivir como saprófitos sobre materia orgánica muerta o como parásitos sobre otros organismos, principalmente plantas, pero también animales y el hombre.

El cuerpo vegetal del hongo, el *thallus*, nunca se diferencia en tallo, hojas y raíces y no tiene vasos diferenciados para el transporte de nutrientes y agua, como ocurre en las plantas vascularizadas. El hongo puede formar solo un tipo de "tejido" consistente en la agregación de células, guardando cada una su individualidad. En ciertos casos como los procesos sexuales, las células pueden comunicarse unas con otras por medio de sustancias parecidas a las hormonas.

En la fase vegetativa la población micótica crece esencialmente como un grupo indiferenciado de células similares. La diferenciación ocurre en la segunda fase del desarrollo, conocida como fase reproductiva. Las hifas que penetran en el medio de crecimiento o se dispersan sobre su superficie absorbiendo sus nutrientes son llamadas micelios vegetativos. El micelio vegetativo se proyecta sobre la superficie del medio como micelio aéreo, llevando estructuras reproductivas. Algunos hongos parásitos producen ramas especiales de micelio vegetativo llamadas haustoria (*haustorium*) las cuales penetran en el citoplasma de la célula huésped y absorben los nutrientes necesarios.

### REPRODUCCION I

Los hongos usualmente se reproducen por medio de esporas móviles e inmóviles, sin embargo en muchos casos aun fragmentos de micelio viable son suficientes para iniciar el crecimiento de un nuevo individuo. Las esporas pueden ser uni, bi o pluricelulares. Se derivan del *Thallus* y contienen toda la información genética para el desarrollo de un nuevo *Thallus*. La forma de las esporas y la manera de esporulación son características importantes en la clasificación e identificación de los hongos.

Las esporas pueden aparecer tanto asexualmente por diferenciación del *Thallus*, como sexualmente por resultado de la fusión de pares de núcleos haploides. Esto es seguido por la formación de un cigoto sexual y por la restauración de un estado haploide por medio de meiosis.

El proceso sexual es iniciado por fusión de pares de células sexuales, móviles o inmóviles (gametos) de sexos opuestos o por copulación somática de hifas vegetativas indiferenciadas.

#### MORFOLOGIA:

Morfológicamente los hongos representan un grupo heterogéneo de microorganismos. Algunos crecen como células únicas (levaduras) y otros como filamentos multinucleados (micelios). Ciertos hongos, incluyendo muchos patógenos para el ser humano presentan dimorfismo, o sea que pueden encontrarse como levaduras o micelios. Ambas formas son capaces de producir enfermedades en el humano, tanto superficiales como profundas. La naturaleza bioquímica del dimorfismo es pobremente conocida. La transición de una a otra forma puede ser influenciada por temperatura, nutrición, presión parcial de dióxido de carbono y otros factores ambientales. Los dos tipos morfológicos del mismo organismo son diferentes en la composición química de su pared celular.

Levaduras: son hongos unicelulares que se reproducen por gemación o fisión. Son células elipsoidales o esféricas que miden de 3 a 10 micras de diámetro por 5 a 30 micras de largo. Difieren unas de otras en su forma de gemación (apical, lateral, bipolar, multipolar) y en otros detalles. Durante la gemación los núcleos de la célula madre se dividen y un núcleo-hijo pasa a través de la gema. Las dos células se separan entonces por una pared intermedia llamada septum y después de un corto tiempo la gemación vuelve a ocurrir. En la pared celular permanece una marca donde estuvo la gema y queda en la superficie sirviendo como indicador de edad celular.

Micelios: tiene como unidad viviente a la hifa. La hifa mide entre 3 y 12 micras de diámetro y puede tener varios centímetros de longitud, crece por elongación de su extremo (apex). En la porción más vieja de la hifa aparece una rama lateral que se desarrolla como la hifa principal.

En la escala más baja de los hongos no hay división en células individuales por medio de tabiques y por lo tanto el micelio es no tabicado o cenocítico. La septación del hongo que se observa en escalas más altas no cambia el carácter cenocítico de la hifa porque el septum tiene finos poros que mantienen la continuidad del citoplasma.

#### ULTRAESTRUCTURA.

En la complejidad anatómica de sus células, los hongos semejan plantas y animales. A diferencia de las bacterias, el hongo posee núcleo "verdadero" que es típico de células eucariotas.

rióticas; el núcleo contiene diferentes cromosomas separados del citoplasma por una envoltura nuclear y un aparato mitótico dentro del núcleo. La cantidad de DNA varía por célula de 4 a 10 veces la cantidad presente en las células bacterianas.

Las observaciones de hongos por medio de microscopía electrónica revelan un complicado sistema de organelos limitados por membranas, que se encuentran dentro del citoplasma. La envoltura nuclear está constituida por dos unidades de membrana paralelas, perforadas en sus contactos por numerosos poros nucleares, los cuales permiten la comunicación entre el nucleoplasma y el citoplasma.

Estrechamente asociado con la membrana nuclear está el complicado sistema de membranas llamado retículo endoplásmico cuyas membranas sirven como sitio de fijación de los ribosomas, los cuales están involucrados en la síntesis de proteínas. El retículo endoplásmico también se encarga del intercambio de ciertos componentes dentro del citoplasma y lo divide en compartimientos. Las membranas del retículo endoplásmico libres de ribosomas y estrechamente cerradas forman cisternas especiales llamadas dictiosomas o aparato de Golgi. Estos organelos están involucrados en la glicosilación de péptidos y en la excreción de glicoproteínas prefabricadas hacia el exterior de la célula (exocitosis).

Las vacuolas son estructuras vesiculoides esféricas envueltas por una unidad de membrana. Ellas pueden contener agua con solutos disueltos, gases y gránulos de polimetáfosfatos, productos del metabolismo celular, así como varias enzimas hidrolíticas usadas para la destrucción de algunas sustancias poliméricas. Los pequeños cuerpos vacuolares derivan de la membrana del retículo endoplásmico o de la cisterna del aparato de Golgi y pueden transportar glicoproteínas prefabricadas hacia el exterior.

La energía metabólica se produce en las mitocondrias en forma de adenosin-5-trifosfato (ATP), por medio de la respiración y mediado por la fosforilación oxidativa a adenosin-5-difosfato (ADP). La mitocondria mide cerca de una micra de diámetro y varios micrometros de longitud.

Además de los organelos principales ya descritos, los hongos en su citoplasma contienen gránulos de materiales de reserva (lípidos y glicógeno) y muchas otras inclusiones. El llamado citoesqueleto es una importante estructura que consiste en microtúbulos y microfilamentos que sostienen las membranas celulares. Se piensa que el citoesqueleto organiza el movimiento de organelos celulares durante la división nuclear (carioquinesis) y división celular (citoquinesis).

El citoplasma está rodeado por una membrana única llamada membrana citoplásmica, que ejerce comunicación entre el citoplasma y el exterior de la célula. Entre las funciones que ejerce es la de difusión de solutos y nutrientes y el transporte activo y pasivo de aminoácidos y azúcares. Se componen igual que otras membranas de fosfolípidos, proteínas (glicoproteínas) y otros. La membrana citoplásmica está recubierta por una estructura llamada pared celular, y el espacio entre ellas se denomina periplásmico.

## CLASIFICACION DE HONGOS

Desde épocas muy remotas, el hombre dividió a los seres vivos en dos grandes grupos, denominados reinos: el vegetal, que comprendió a los organismos no móviles, y fotosintéticos (autótrofos), y el animal que comprendió a los móviles y no-fotosintéticos (heterótrofos).

Con la ayuda del microscopio, el mundo microbioano comenzó a ser explorado y se empezó a realizar una agrupación de seres microscópicos. Los seres unicelulares que mostraban movilidad y tenían una pared celular "flexible", como las de los animales fueron considerados como los animales más primitivos (protozoa).

A las algas por otro lado, se les considero vegetales, -- ya que podían realizar fotosíntesis y su pared celular era -- tan rígida como la de las plantas. Los hongos y las bacterias fueron colocados dentro de este reino a pesar de que en su mayoría no son fotosintéticos, de que muchas bacterias son móviles, de que algunos hongos y algas tienen esporas móviles (zoosporas)., por lo que podrían confundirse con protozoarios y de que los hongos viscosos fueron considerados como hongos o protozoarios de acuerdo a la especialidad del taxonomo. De tal manera se realizó una clasificación, llamando Mycetozoa -- (hongos animales) por exhibir características tanto para animales (en su fase somática desnuda parece una ameba gigante) -- como de vegetales (estructuras reproductoras).

Finalmente se colocó a las algas y hongos dentro del reino vegetal en su subdivisión con Thallophyta.

Los hongos viven en el suelo, en las plantas, en el agua y ocasionalmente en el hombre. La mayoría de las enfermedades de las plantas son ocasionadas por hongos, así como las enfermedades de animales son ocasionadas por virus y bacterias, -- por lo que se explica que los hongos se asocien más a la botánica igual que las bacterias a la zoología.

El término hongos se refiere a formaciones similares a las plantas, no fotosintéticas que tienen una pared celular -- y el glicóxilato se obtiene del ciclo de Krebs. Al igual que las plantas y animales son organismos eucarióticos que poseen núcleo, mitocondrias, retículo endoplásmico, más de un cromosoma, así como la capacidad de sintetizar esteroides. A diferencia de las bacterias que son procariones, los hongos son unidades que poseen hifas o estructuras similares a ellas, citoplasma multinucleado dentro de un sistema de tubos polirramificados (hifas de hongos filamentosos), de citoplasma multinucleado desnudo (el plasmidio de Myxomycota) o de una célula única vegetativa que se multiplica tanto por la formación de yemas (levaduras) como por esporas móviles (algunos ficomicetos acuáticos primitivos).

Existe un mínimo de 50,000 especies de hongos distribuidos en aproximadamente 4,000 géneros. La enumeración de los hongos se dificulta ya que algunos de ellos tienen dos nombres genericos. Esto es resultado de que la taxonomía de los hongos se basa en estructuras sexuales y existen hongos que producen estructuras asexuales, recibiendo estos últimos un nombre de acuerdo a su forma. Si tal hongo produce un estadio sexual se da un segundo nombre que lo relacione con un hongo similar de la clasificación sexual.

Todos los hongos se encuentran ubicados dentro de Myxomycota o Eumycota.

Myxomicota: esta representada por los myxomycetos u hongos viscosos y presentan una fase vegetativa o acumulativa por medio de una masa con citoplasma multinucleado; el plasmidio. Esta estructura incrementa en tamaño arrastrándose sobre el sustrato, consumiendo pequeñas formas de vida y nutrientes solubles. Cuando el alimento y el absto de agua se agota el plasmidio se transforma de espóra en esporangio. La meiosis procede tanto a la formación como a la germinación de estas esporas. Cuando una espóra se rompe, aproximadamente cuatro células ameboides o flageladas escapan y se alimentan de los nutrientes que estan a su alrededor. Pares de estas células funcionando como gametos se fusionan y desarrollan dos plasmidios. Pueden ser encontrados en troncos, hojas caídas, y en la hierba despues de la lluvia. Ninguno es conocido como patógeno para el hombre, ni los animales.

Eumycota: a) Mastigomicotina- son hongos sin plasmidios -- que producen células móviles. Esta movilidad es dada por flagelos de tipo eucariótico. Las hifas, cuando las presentan, son multinucleadas (cenocíticas) sin tabicación regular.

b) Zygomicotina- son ficomicetos que poseen hifas y esporas sexuales llamadas zigosporas y esporangia, que contienen esporas sexuales. La hifa se desarrolla a partir de una espóra y se pueden producir tanto sexuales (homothallicas) como heterothallicas, encontrándose hifas de diferentes tipos (macho-hembra) fusionándose antes de dar origen a la espóra sexual. Se han involucrado hormonas en la atracción hifal. Muchas especies son patógenas para el hombre y sus invasiones se asocian con diabetes, ya que crecen rápidamente sobre azúcares.

c) Ascomicotina- son aproximadamente 15,000 especies agrupadas en 1950 géneros. Son hongos que producen esporas sexuales, las ascosporas, las cuales nacen del ascocarpo y tienen forma de saco (asca). Normalmente un asca tiene 8 ascosporas, pero algunas especies pueden tener 4 y otras mas de 8. Estos ascomicetos se subdividen en 3 categorías mayores:

-Euascomicetos: los cuales tienen varias clases que son patógenas para el hombre, que son Hemiascomicetos, Plectomicetos (a cuya clase pertenece *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenkii*), muchos de los dermatofitos estan en este grupo, aun que ellos estan encasillados en géneros asexuales (*Trichophy-*



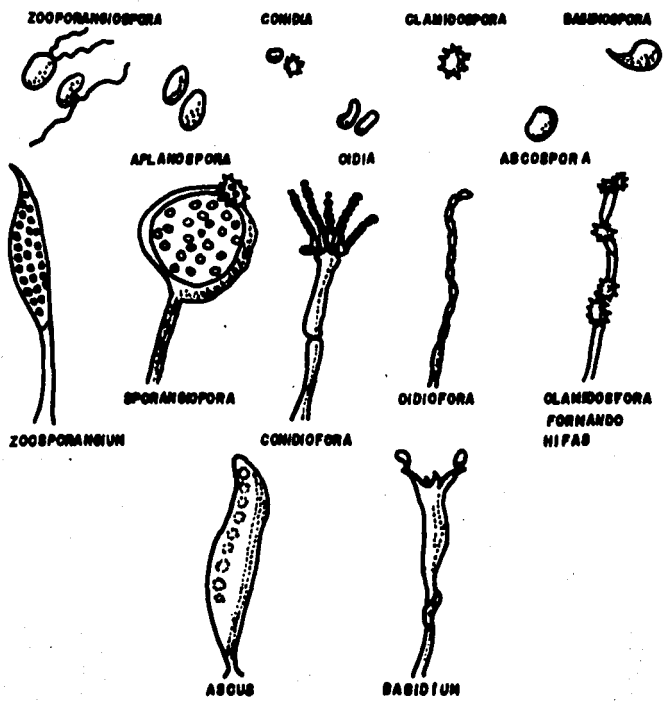


FIGURA 1

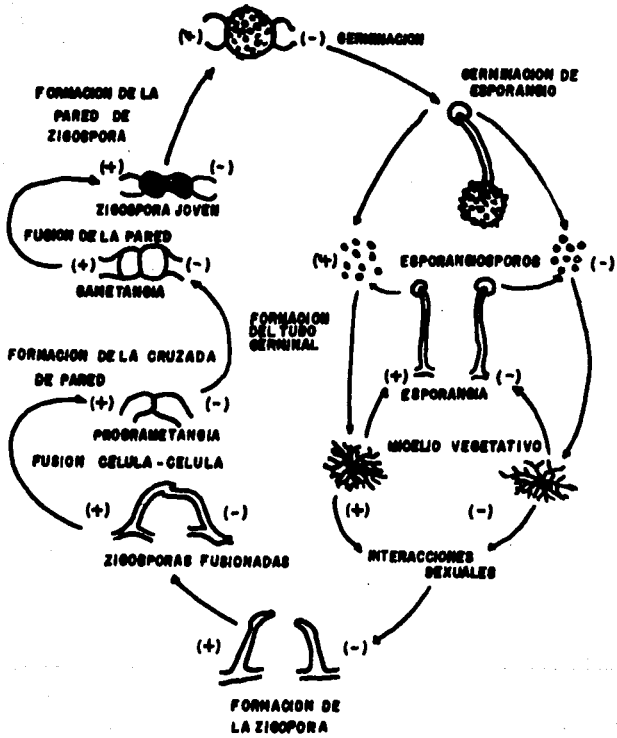


FIGURA 2

ton, *Microsporium*, *Epidermophyton*) tambien podemos nombrar a las clases pireomicetos y disomicetos los cuales no se han encontrado como patogenos para el hombre.

-Loculoascomicetos: tienen hongos causantes de enfermedades como *Piedraia hortae* que crece en el pelo causando piedra blanca, y *Testudina rosatti* que causa micetoma.

-Laboulbenomicetos: crecen en el esqueleto de los insectos.

d) Deuteromicotina: llamados tambien hongos asexuales cuyas clases son Blastomices Hifomices y Coelomices.

e) Basidiomicotina: producen esporas sexuales; como con el asca la fusion nuclear se lleva a cabo por el mecanismo sexual ya mencionado. Tiene varias clases: Telomicetos (a cuya clase pertenece *Cryptococcus neoformans*) Himenomicetos y Gasteromicetos. (1)

## CLASIFICACION DE HONGOS

Antigua	Nueva	Características
Clase Myxomycetos	División Myxomycota Clase Myxomycetos	La fase vegetativa es un plasmodium. Crece sobre la superficie del sustrato.
	División Eumycota	No se arrastran sobre el sustrato. La fase vegetativa es una hifa, célula germinante o célula única
Ficomycetos Oomicetos	Subdivisión Mastigomicotina	Esporas asexuales móviles.
Ficomycetos Zygomycetos	Subdivisión Zygomicotina Clase Zygomycetos	Hifas cenocíticas sin septum regular sin esporas móviles.

Antigua	Nueva	Características
Ascomicetos	Subdivision Ascomicotina 1. Euascomicetos .Hemiascomicetos .Plectomicetos .Pirenomicetos	Hifas cenocíticas con septum perfora do simple. Usual-- mente tienen una - ascospora

2. Loculoascomicetos  
3. Laboulbenomicetos

---

Antigua	Nueva	Clasificación
Hongos imperfectos	Subdivision Deuteromicotina Clases Blastomices Hifomicetos Coelomicetos	Levaduras o hifas micóticas sin fase sexual. Las hifas son cenocíticas con septum perforado.
Basidiomices	Subdivision Basidiomicotina  Clase Teliomicetos Himenomicetos Gasteromicetos	

---

### CONCEPTO DE OPORTUNISMO

Un microorganismo es oportunista cuando no es patógeno-- en condiciones de suficiencia inmune del huésped, pero al --- existir factores que disminuyen ésta, se presenta una enfermedad ocasionada por estos microorganismos (2).

Las micosis por hongos oportunistas son aquellas producidas por hongos que usualmente son saprobios (algunos de ellos viven en el huésped como comensales) y que en condiciones normales son incapaces de producir enfermedad en el hombre. Día a día son descubiertas, gracias a los adelantos de la microbiología, nuevas enfermedades causadas por este tipo de hongos e incluso por hongos superiores y algas aclóricas del género Prototheca. (3)

### FACTORES DE OPORTUNISMO

Existen algunos factores que predisponen al huésped para que pueda ser parasitado por este tipo de hongos, los principales de ellos son:

1.- Procesos que impiden al huésped alcanzar su óptimo desarrollo inmunológico o disminuyen sus defensas orgánicas - por enfermedades crónicas y otros procesos debilitantes tales como inmadurez, prematuridad, diabetes mellitus, tuberculosis, etc.

2.- Inmunodeficiencia primaria o adquirida, especialmente aquellas que comprometen la inmunidad celular como el síndrome de Di George, agammaglobulinemia, leucemias, linfomas, sarcoidosis, etc.

3.- Factores iatrogénicos:

a) Terapia prolongada con antibióticos de amplio espectro, que al mismo tiempo tienen efecto traumático sobre las mucosas y suprimen la flora normal del huésped, por lo que los gérmenes oportunistas carecen de competencia metabólica y posiblemente de algunas sustancias inhibitorias por las bacterias nativas.

b) Procedimientos quirúrgicos o introducción de catéteres y otros procedimientos invasivos.

c) Terapia prolongada con sustancias que disminuyen la inmunidad celular como corticoesteroides, antimetabolitos, etc (3 - 31).

## HONGOS OPORTUNISTAS

Las infecciones causadas por hongos han surgido como una de las causas de muerte mas frecuente entre los pacientes inmunocomprometidos (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29). La evidencia de incremento--significativo de las infecciones micóticas en el paciente con alteraciones en la inmunidad, incluyen las siguientes observaciones: 1) Las infecciones micóticas son actualmente tan frecuentes como las bacterianas dentro de la causa de muerte en pacientes con leucemia, y son mucho mas frecuentes durante el periodo inicial de induccion a la remisión (22). 2) En el pasado, las infecciones micóticas solamente ocurrían en pacientes con poca respuesta a la quimioterapia. 3) La esofagitis--por *Candida*, una infección rara hace 20 años, es ahora comun--(25). 4) La hepatitis candidiásica ha sido reconocida recientemente (24), como adquirida durante la administración de --- quimioterapia de inducción a la remisión en enfermedades hematológicas malignas, pero que persistía a pesar de la terapia antimicótica, aun despues de que la remisión de la enfermedad habia sido lograda. 5) Nuevos hongos patogenos han sido identificados, incluyendo *Trichosporum beigelii*, *Alternaria* sp., *Fusarium* sp, *Drechslera* sp.

La verdadera frecuencia de las infecciones micóticas es difícil de determinar ya que muchas de ellas no son diagnosticadas durante el estudio clínico del paciente y a algunos individuos no se les realiza estudio post mortem.

Las infecciones micóticas pueden ser consideradas en dos categorías:

1) La primera categoría incluye a aquellas infecciones micóticas que usualmente son autolimitadas en huéspedes normales, -- pero tienen el potencial de convertirse en infecciones graves en pacientes con inmunocompromiso. La frecuencia de estas infecciones en pacientes con alteraciones de la respuesta inmune puede no ser mayor, que la presentada en pacientes normales, sin embargo la presentación en los primeros puede desencadenar una enfermedad fulminante o una infección diseminada. La respuesta a la terapia antimicótica es subóptima y es comun la recaída posterior a la suspensión del tratamiento. A demas los pacientes que logran autolimitar la infección por control de su estado de inmunocompromiso, pueden sufrir una recaída y diseminación, si el inmunocompromiso se vuelve a presentar (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Criptococcus neoformans*, *Sporotrix schenckii*).

2) La segunda categoría incluye a aquellos hongos que solamente afectan al huésped inmunocomprometido. Los hongos causantes de estas infecciones son usualmente de amplia diseminación en el ambiente, pero rara vez causa mas que infecciones superficiales en huéspedes inmunocompetentes (*Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Trichosporum*, *Fusarium*, *Alternaria*). (6)



En esta revisión mencionaremos a las más importantes de ellas como causantes de enfermedad en situaciones de inmunocompromiso como las ya mencionadas.

## 1. CANDIDA

Los integrantes del genero Candida son levaduras humanas que colonizan la piel y membranas mucosas de individuos normales y que produce infección solo cuando las resistencias naturales se ven comprometidas. Candida glabrata fue considerada formalmente como un genero separado conocido como Torulopsis glabrata. Sin embargo un estudio cuidadoso de estas levaduras ha descubierto que la diferencia entre ellas y los miembros establecidos del genero Candida, no es suficiente para considerarla como un genero separado. Unicamente su significado -- clínico la hace distinta al resto de las especies del genero Candida.

### Morfología:

Los miembros del genero Candida caracteristicamente desarrollan tanto levaduras como pseudohifas. Candida albicans, -- el principal miembro patogeno del genero, tambien produce hifas verdaderas. Las pseudohifas son cadenas de células gemantes que se desarrollan dentro de una red de ramas que recuerdan a las hifas verdaderas. Las colonias compuestas por pseudohifas tienen la característica de ser suaves y de color blanco igual que las levaduras, en contraste con el crecimiento -- cottonoso y lanudo de los micelios verdaderos. Las levaduras -- de Candida albicans son ovales y gram positivas variando de tamaño desde dos por tres micras hasta ocho por catorce micras. Menos frecuentemente se ven células elongadas despues -- de la incubación a temperatura ambiente. Sobre agar de harina de maiz, un medio nutricionalmente deficiente compuesto solo de agua y harina de maiz, Candida albicans se reproduce de 4 diferentes formas: micelio verdadero, pseudomicelio, blastospora y clamidospora.

La mas importante de las especies del genero Candida es, como ya se menciona Candida albicans, sin embargo ultimamente ha tomado importancia en pacientes inmunocomprometidos Candida tropicalis. Las otras cinco especies encontradas en enfermedad humana son: Candida krusei, Candida guilliermondii, Candida parapsilosis, Candida pseudotropicalis y Candida stellatoidea.

Las diferentes especies de Candida se han clasificado en 6 grupos antigenicos en base a pruebas de aglutinación con -- suero de conejo monoespecifico. Cada una de las 22 especies -- de Candida fue agrupada de acuerdo a su contenido de 7 antígenos termoestables y 3 termolábiles. En este sistema de clasificación tanto Candida stellatoidea como Candida tropicalis -- están antigenicamente relacionadas en forma estrecha con Candida albicans. Aunque todas las especies de Candida comparten un antígeno común, las estructuras antigenicas de Candida pseudotropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis y Candida guilliermondii son diferentes a Candida albicans.

### Fisiología:

El metabolismo de Candida es el mismo que para otras ce-

lulas aeróbicas, eucariotes. Son capaces tanto de efectuar--- glucólisis aeróbica por vía de la hexosa monofosfato, como de llevar a cabo glucólisis anaeróbica por vía Embden-Meyerhof.--- También tiene enzimas del ciclo de Krebs y enzimas mitocon--- driales de fosforilación oxidativa. La fosforilación oxidati--- va de Candida involucra principalmente citocromos a, a<sub>3</sub>, b, --- c, y c<sub>1</sub>.

La síntesis de proteínas también semeja la de los euca--- rriotes. Candida albicans tiene ribosomas 80s, divididos en --- subunidades 60s y 38s. Son poco conocidos los cambios fisiolo--- gicos asociados o responsables del desarrollo de hifas o clamidosporas. La temperatura es un factor importante; relativam--- ente altas temperaturas (37 °C) promueven hifas y blastospo--- ras, mientras que bajas temperaturas (menores de 25°C) favo--- recen la formación de clamidosporas. La formación del micelio se acompaña de la supresión de la vía pentosa-fosfato y la --- desviación de las hexosas para la biosíntesis de la pared ce--- lular.

#### Epidemiología:

En contraste con otros hongos que causan también infec--- ciones humanas, los miembros del género Candida no habitan en el suelo, sino que son componentes de la flora normal del --- tracto digestivo del humano así como de su piel. Candida albi--- cans también se encuentra ampliamente distribuida entre anima--- les y es responsable de infecciones orales, esofágicas, genita--- les, cutáneas y hematológicas diseminadas en mamíferos dom--- mésticos y aves. A pesar de su gran diseminación entre estos animales la fuente de infección humana por Candida albicans--- es siempre endógena. Cerca del 10% de los humanos sanos son --- portadores de Candida albicans en cavidad oral, y el 15% en --- el recto. Se ha reportado entre pacientes prepúberes cerca --- del 10% de portadores en vagina. Se encuentra Candida albi--- cans más frecuentemente en mucosas que en piel y su aislamien--- to en esta última entre pacientes hospitalizados rara vez sobrepasa del 5-8%. Candida tropicalis se encuentra ocasional--- mente en boca y heces, y Candida parapsilosis se encuentra en heces, aunque en menor número que Candida albicans.

El hábitat natural de Candida albicans es la vagina, in--- testino, boca y piel. Se debe tener en cuenta que el aisia --- miento en cultivo de esta levadura a partir de materiales que pasan a través de boca o vagina no constituyen prueba irrefu--- table de infección. Esto debe ser mantenido en mente especial--- mente en los estudios de esputo, ya que las infecciones pulmo--- nares por Candida son extremadamente raras. Otro punto a --- tomar en cuenta es que los sitios donde normalmente existe Can--- dida albicans pueden representar un foco para la transmisión de esta, por ejemplo, una infección candidiasis vaginal en--- una mujer embarazada puede, en el momento de parto, contami--- nar a su recién nacido, produciendo en el candidiasis oral. A partir de úlceras intestinales el hongo puede pasar a la cir--- culación sanguínea o por introducción de catéteres intraveno---

tos a partir de piel. La transmisión de infección a partir -- del medio ambiente ocurre, pero solamente en circunstancias -- excepcionales.

#### Patogenia:

Los miembros del género Candida no pueden infectar a personas sanas, pero causan infecciones serias en pacientes con alteraciones en la resistencia natural. Estas alteraciones -- pueden consistir en cambios en la función endocrina, en la -- flora normal microbiana o en la inmunidad mediada por células (5,14,17,22,24,25,29). Las alteraciones endocrinas más frecuentemente asociadas con candidiasis son la diabetes y los cambios hormonales causados por el embarazo o los anticonceptivos orales. En las personas diabéticas, el elevado contenido de glucosa de la orina promueve el crecimiento de Candida albicans en la piel alrededor de la uretra, en la vagina, y el tracto urinario. En el embarazo y en las pacientes tomando anticonceptivos orales se encuentra aumentado el riesgo de padecer vaginitis por Candida, ya que los estrógenos estimulan el crecimiento de las levaduras. La eliminación de la flora normal por antibióticos también favorece el crecimiento de Candida ya que los hongos son resistentes a los antimicrobianos y se da un sobrecrecimiento de ellos en las superficies que dejaron vacantes las bacterias inhibidas. La boca y faringe también son sitios de proliferación candidiásica posterior a la administración de antibióticos. La candidiasis diseminada se ve comúnmente cuando los materiales de uso intravenoso están contaminados. Tanto el riñón como el cerebro son focos de las infecciones hematógenas, especialmente aquellas asociadas con endocarditis. Se ha reportado falla renal y encefalitis por Candida como causas de muerte. (6).

Esta es la razón para creer que la formación en tubo germinal contribuye a la patogenicidad de Candida albicans. Esto es, Candida albicans, la única especie de Candida (con una -- excepción) que produce tubos germinales, es el más virulento e invasivo (1).

#### Patología:

Mediante la inyección intravenosa de suspensiones densas de Candida albicans al conejo, se obtienen abscesos muy diseminados particularmente en el riñón y el animal de experimentación muere en menos de una semana. Históricamente, las diversas lesiones cutáneas en el hombre muestran cambios inflamatorios; algunas lesiones se asemejan a la formación de abscesos en tanto que otras son similares a un granuloma crónico. Candida puede ser transportada a la sangre y por ella a muchos órganos incluyendo meninges, pero en general no es capaz de autoestablecerse y provocar la formación de abscesos miliares excepto en huéspedes muy debilitados (30).

### Clinica:

Candida puede causar infecciones superficiales de orofaringe, esófago, tracto gastrointestinal bajo, laringe, vagina y piel. La candidiasis orofaríngea es especialmente común entre pacientes con cáncer que están bajo tratamiento quimioterápico, ya que algunos agentes empleados para esto, producen ulceraciones en la mucosa. Además la terapia con antimicrobianos, necesaria en la neutropenia inducida por quimioterapia, puede suprimir la flora normal de orofaringe y favorecer el sobrecrecimiento micótico. (6,17). Se ha encontrado candidiasis orofaríngea en cerca del 35% de los pacientes con tumores sólidos, y es siempre más frecuente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas (17,20,22).

El cuadro clínico es muy inespecífico y ofrece muy pocos datos orientadores, sobre todo en los pacientes neutropénicos (4,5,8,12,15,16,17,18,20,21,22,29), pudiendo fácilmente llevar al paciente a la muerte sin diagnóstico y por lo mismo - sin tratamiento.

En el recién nacido la candidiasis puede ser congénita o adquirida. La primera fue descrita en 1958 por Benirschke y Raphael, siendo cada vez más frecuente (4). Los recién nacidos de término con candidiasis tienen manifestaciones cutáneas generalizadas, pero sufren de baja mortalidad, a diferencia de la enfermedad congénita o adquirida en pacientes de bajo peso al nacimiento, donde se traduce frecuentemente en forma diseminada y mortal. Las manifestaciones dérmicas se han diferenciado en: a) dermatitis difusa similar a quemadura, b) dermatitis diseminada que consistía en lesiones intertriginosas, rojas, descamativas con pápulas y pústulas satélites y c) rash en el área del pañal con o sin afección oral. Se han reportado lesiones dérmicas en 5-10 % de los pacientes con enfermedad sistémica (5).

En cuanto a sus manifestaciones en tubo digestivo, sabemos que la candidiasis es la más frecuente infección micótica en el tracto gastrointestinal. De ellas, la parte más afectada es el esófago, manifestándose como odinofagia o disfagia para sólidos y al realizar esofagoscopia se observan las placas blanquecinas friables con un fondo de mucosa eritematosa (25). Fue una infección rara hasta hace 20 años, pero se han ido incrementando con la administración de agentes quimioterápicos más agresivos. (6).

En un estudio realizado en 1987 por Hass y colaboradores, se encontró relación significativa entre pacientes con fiebre inmunocompromiso y ronquera con una fuerte posibilidad de enfermedad micótica invasiva, laríngea o diseminada, por lo que se sugiere el uso de laringoscopia en estos pacientes como método para diagnóstico temprano.

En otro estudio realizado por Maksymiuk y colaboradores (15), se encontraron los siguientes datos como relacionados -

con candidiasis sistémica en pacientes inmunocomprometidos: - fiebre, taquicardia y disnea.

La fiebre es otro dato importante, ya que se encontró -- frecuentemente en diversos estudios (5,7,22,28), reportándose inclusive posterior a la recuperación de un proceso con déficit granulocitario hasta en un 15.5 % de los pacientes. Tal - bot y colaboradores (22), encontraron a los hongos como agentes etiológicos importantes.

La afección puede ser a cualquier otro nivel: sistema -- nervioso central, hepato-esplénico, pulmonar, laríngeo, oftal mico, pulmonar, laríngeo, esofágico, colecístico, o manifes-- tarse como pielonefritis, miositis o endocarditis (5).

La candidiasis diseminada puede involucrar cualquier órga- no del cuerpo; en algunos casos, si es adquirida por medio del tracto gastrointestinal, los órganos mas frecuentemente - afectados son hígado, bazo y pulmón. En otros casos los orga- nismos invaden el torrente circulatorio a través de un cate- ter intravenoso y los principales sitios de infección son ri- ñones, corazón y pulmones. Se han descrito tres grupos diferen tes de pacientes con candidiasis diseminada: el primer grupo - presenta aparición aguda de fiebre, taquicardia, taquipnea y - ocasionalmente escalofrío o hipotensión. En el segundo grupo los pacientes desarrollaron fiebre intermitente y solamente - se sintieron enfermos durante los episodios febriles. Un ter- cer grupo mostró un deterioro progresivo de su estado general con o sin fiebre. La presencia de candidiasis oral o esofági- ca no es un indicador confiable de infección diseminada. (6).

En algunos pacientes la infección diseminada puede asoc- ciarse con afección en forma predominante a un órgano especí- fico con las siguientes manifestaciones: (17)

Mucositis oral: la cavidad oral es un sitio difícil de -- descontaminar y en ella muchos organismos, sobre todo *Candida albicans*, son un problema serio, sobre todo como complicación de agentes quimioterápicos, desnutrición, etc.

Oftalmítis: rara vez constituye una infección primaria, - pero puede establecerse por contiguidad de otra infección. - Se ha asociado enfermedad sistémica por *Candida* con endoftal- mítis. Se ha encontrado también relación entre infección ocu- lar por *Candida* y la administración de hiperalimentación in- travenosa. En estadios tempranos la infección es asintomática pero a medida que progresa produce alteraciones de la visión. Otras manifestaciones son iritis, papilitis, uveítis, manchas de Roth, así como abscesos del cuerpo ciliar. Sin embargo es - importante considerar que la oftalmítis rara vez se presenta - entre pacientes neutropénicos ya que estos no pueden estable- cer una respuesta inflamatoria adecuada.

Sinusítis: en el paciente inmunocomprometido es usualmen - te causada por bacterias u hongos, especialmente en pacientes neutropénicos se observa infección por *Aspergillus sp* y *Mucor* y los casos sospechosos ameritan biopsia y tratamiento antim

cotico temprano.

Infección pulmonar: la neumonía puede ser una infección localizada causada por la aspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas con Candida, pero más frecuentemente es causada por infección hematogena. Existen diferencias entre pacientes neutropénicos y no neutropénicos. Entre los primeros están los pacientes más afectados por hongos (Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma). Se puede manifestar como infiltrado localizado con neumonía intersticial.

Infección cardiovascular. Endocarditis: es una complicación no frecuente de la bacteremia en pacientes inmunocomprometidos (Candida más frecuentemente). La puerta de entrada -- más frecuente la constituyen los catéteres intravasculares. -- La infección cardíaca por Candida se manifiesta por la presencia de pequeños abscesos múltiples que son usualmente asintomáticos. La endocarditis por Candida se incrementa en frecuencia por el uso de catéteres intravenosos, sobre todo en los pacientes con cáncer. Cuando el conglomerado de elementos micóticos infectantes llegan a una válvula cardíaca, puede haber desprendimiento de émbolos a todo el organismo, y ya que estos émbolos pueden ser grandes pueden ocluir algún vaso mayor provocando un infarto.

Infecciones gastrointestinales. Esofagitis: se caracteriza por disfagia, dolor retroesternal, usualmente asociado con fiebre y neutropenia, en un paciente recibiendo antibióticos de amplio espectro (25). La hepatitis por Candida se ha reportado cada vez más frecuentemente; característicamente esta infección aparece en pacientes recibiendo quimioterapia por leucemia o linfoma. Se reconoce esta infección cuando el paciente entra en remisión de un padecimiento maligno, pero con -- una respuesta muy pobre a los antimicóticos. Se ha reportado infección hepática manifestada por dolor abdominal con fiebre persistente y pruebas funcionales hepáticas alteradas de un paciente de estas características (24). La afección puede persistir por meses y finalmente causar la muerte del paciente. -- Raramente los pacientes desarrollan hiperesplenismo asociados con abscesos en bazo, secundarios a Candida.

Infecciones del tracto urinario: predominantemente asociadas a Candida albicans, sobre todo en pacientes cateterizados, aunque no es muy frecuente. Sin embargo es conveniente tener en cuenta que puede ocurrir una candidiasis sistémica -- en forma secundaria en pacientes neutropénicos (la presencia de pseudohifas en la orina no es diagnóstico).

Infecciones cutáneas: la piel se puede infectar durante la fungemia. Se reconocen lesiones cutáneas características -- en cerca del 10 % de los pacientes con candidiasis diseminada. La dermatosis está constituida por nodulos intradérmicos no dolorosos, de un color rosáceo-purpúrico las cuales pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Aparecen aisladas, pero también pueden ser confluentes. Con frecuencia las lesiones son difusas pero pueden aparecer localizadas a un área limitada.

Infecciones de músculo esquelético: el sistema musculoes

queletico es un sitio poco usual de infeccion primaria. Algunos pacientes en forma posterior a una fungemia presentan mi-sitis, manifestada por hipersensibilidad y dolor a la palpa-ción. La artritis séptica y la osteomielitis causadas por hongos del tipo de Candida se presenta tambien en pacientes inmu-nocomprometidos. La biopsia y cultivo identificaran al agente etiologico.

Infecciones del sistema nervioso central: el espectro de infecciones a este nivel incluyen meningitis, vasculitis granulomatosa, cerebritis difusa con microabscesos, aneurismas - micóticos y abscesos grandes. La manifestación mas común de - cerebritis en confusión, desorientación, somnolencia progre-sando a coma. El absceso cerebral se relaciona fundamentalmen-te con hongos como Nocardia, y si esto se asocia con focos -- pulmonares se puede pensar en Nocardia, Aspergillus, Mucor y Candida.

#### Diagnóstico:

El mayor obstáculo para el establecimiento de un manejo an-timicótico adecuado y oportuno esta en la dificultad para es-tablecer el diagnóstico, fundamentalmente por falta de mani-festaciones clínicas sobre todo en pacientes neutropénicos, si tuación ya referida previamente. Se han realizado múltiples - ensayos para determinar el método diagnóstico mas adecuado. - Se sabe que los cultivos son positivos en un bajo porcentaje de pacientes (alrededor del 25-35 %) por lo cual no es un me-todo confiable (5,9,13,21). En un estudio realizado por Held-y colaboradores (12), se encontro recomendable el uso de pre-paraciones de hidróxido de potasio (KOH) y tinción de Gram co-mo un método rápido para el diagnóstico de candidiasis disemi-nada estudiando una biopsia de piel. Este método ofrece la -- ventaja de la no confusión con hallazgos de colonización de - la piel por Candida, ya que con ella se detectan organismos - que se encuentran bajo la superficie cutánea y el encontrar - pseudohifas en la preparación sugiere candidiasis diseminada.

El estudio serológico tampoco es confiable en todos los-pacientes (5), ya que sabemos que los pacientes neutropénicos tienen una baja producción de anticuerpos y por lo tanto es - difícil su titulación, aun en pacientes con candidiasis dise-minada (21), lo cual se explica por la deficiencia de función B-linfocitaria (25). Platerkamp y colaboradores realizaron un estudio comparando métodos en suero humano (18) para el diag-nóstico de candidiasis invasiva, determinando que la medición de D-arabinitol, un metabolito específico de Candida puede -- ser de utilidad en la detección de candidiasis invasiva compa-rada con otros métodos serológicos tales como aglutinación, - hemaglutinación, contrainmunolectroforesis.

Se menciona que las lesiones en la piel favorecen un --- diagnóstico temprano por la posibilidad de biopsiarlas y estu-diarlas mediante tinciones ya referidas (17).



Vargas y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con candidiasis sistémica, determinando que el aislamiento de Candida predominó en orina, sin embargo para poder diferenciarlo de la contaminación, se debe asociar con alteraciones en el examen general de orina; la sola presencia de hifas en el examen de orina en pacientes con alto riesgo pueden justificar el tratamiento antimicótico, sin embargo para ello se prefiere la presencia de un cultivo positivo en pacientes con sitomatología. (27). También se determinó que es mejor el examen directo y el cultivo de orina para el diagnóstico de candidiasis sistémica que la realización de un hemocultivo.

Sin embargo, a pesar de todos los ensayos realizados aun no se cuenta con un método diagnóstico 100 % efectivo para la detección de candidiasis sistémica en pacientes de alto riesgo.

#### Tratamiento:

Los únicos agentes antimicóticos sistémicos con efectividad comprobada son: anfotericina B, fluorocitosina, miconazol y ketoconazol (6).

Anfotericina B. Es un antibiótico poliénico producido por un actinomiceto: Streptromices nodosus. Su mayor efecto se obtiene a un pH de 6 a 7.5. Su mecanismo de acción consiste en la fijación del antimicótico sobre la membrana citoplasmática del hongo causando disrupción, al interactuar con los esteroides de la membrana celular (ergosterol) provocando un reajuste molecular que lleva a la formación de poros por donde escapan los constituyentes indispensables para la vida de la célula micótica (10). Las concentraciones mínimas inhibitorias son en general de 0.02 a 1 microgramo por mililitro. Es activo contra la mayoría de los hongos causales de micosis sistémicas (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Candida albicans y otras especies de Candida, Aspergillus sp, Sporotrix--schenkii y Mucor sp ). Su principal indicación en candidiasis es aquella que se presenta en pacientes inmunocomprometidos. Se administra por vía intravenosa, excepto en algunas situaciones clínicas en que se puede aplicar intratecal, intraarticular, o dentro de cavitaciones pulmonares (17, 31).

El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa a 0.1 mg durante 1 hora (32) y si es tolerado se inicia a una infusión de 0.25 mg/kg/día el primer día. Posteriormente se incrementa por día a 0.50, 0.75 y 1 mg/kg/día en cuatro dosis (o sea cada 2 a 6 hrs) por 4 a 6 semanas.

Para tratamiento de infecciones localizadas se recomienda en esofagitis candidiásica un tratamiento corto de anfotericina B, a 0.50 mg/kg/día por 7 días. En infecciones del tracto urinario se usa un tratamiento por instilación de anfotericina B (50 mg en 1 litro de dextrosa y agua por día) dentro de la vejiga. En infecciones a nivel sistema nervioso central la terapia incluye anfotericina B en combinación con 5-fluorocitosina (17).

Dentro de la toxicidad atribuida al medicamento se tiene que, a dosis entre 0,5 y 1 mg/kg/día y usado por gente con experiencia, esta es poco importante y transitoria. (27). El efecto nefrotóxico aparece después de varias semanas de manejo. Los exámenes urinarios muestran cilindruria y proteinuria durante el tratamiento. Se reporta también acidosis tubular renal y la hipotasemia grave pueden requerir la administración de cloruro de potasio. La anemia puede aparecer después de varias semanas de tratamiento, debida en parte a defecto en la producción de eritrocitos. Puede aparecer cefalea, náusea, vómito, así como fiebre durante la administración de este medicamento y posterior a varias horas. Para suprimir estos efectos se puede premedicar al paciente con aspirina y difenhidramina o pequeñas dosis de codeína.

Se observan reacciones alérgicas (anafilaxia/urticaria) pero son poco frecuentes. Puede presentarse trombocitopenia y leucopenia. La administración intratecal produce dolor en los nervios lumbares, parestesias, parálisis, meningitis química-deterioro de la visión. La administración de esteroides intratecales puede disminuir estos efectos.

5-fluorocitosina (flucitosina): es un antimicótico sintético mejor tolerado y con un espectro más reducido que la anfotericina B. Se absorbe bien en el tubo digestivo y tiene una vida media plasmática de 3 a 6 horas. Su mecanismo de acción consiste en penetrar a la célula micótica donde se bio--transforma en 5-fluoracilo. Esta sustancia altera el proceso metabólico de la pirimidina e interrumpe la síntesis del ácido nucleico y las proteínas del hongo.

Puede ser eficaz en el tratamiento de candidiasis, criptococosis, cromoblastomycosis, torulosis. (6). No se recomienda su empleo como antimicótico único por la resistencia que aparece en el transcurso de su uso. Cerca del 5 al 10 % de Cryptococcus neoformans y Candida sp aislados son inherentemente resistentes al medicamento, así como 30 al 50 % de Candida albicans serotipo B. Se reportan cerca de por lo menos 5 % de organismos susceptibles desarrollan resistencia durante la terapia. Algunos estudios han demostrado sinergismo entre flucitosina y anfotericina B (6, 10.), y la combinación ha sido usada para tratamiento de infecciones micóticas severas (criptococosis y candidiasis). Se ha reportado esporádicamente que la combinación puede ser beneficiosa contra aspergilosis. (19).

La flucitosina puede ocasionar erupciones cutáneas, hepatitis, diarrea severa, así como depresión importante de médula ósea con leucopenia y trombocitopenia. La anfotericina B puede aumentar la toxicidad de la flucitosina por incrementar su penetración a las células y por otra parte disminuir la función renal, con acumulación del fármaco en sangre, equivalente a dosis altas. Muchos médicos no recomiendan el uso de flucitosina en pacientes recibiendo mielosupresores, ya que interfieren con la recuperación de la médula ósea.

Sus efectos colaterales se presentan en cerca del 5 %--

de los pacientes ( 10 ), y generalmente involucran la médula ósea, hígado y tracto gastrointestinal. La manifestación más común a este último nivel es náusea, vómito y diarrea. Hay pocos casos reportados de enterocolitis y perforación. La toxicidad hepática se manifiesta con niveles séricos elevados de transaminasas o fosfatasa alcalica, los cuales son transitorios. La toxicidad a médula ósea se manifiesta con depresión de las tres series. Se piensa que la toxicidad de este medicamento se debe a su conversión a 5-fluorouracilo a nivel gastrointestinal. La posología recomendada es de 100 a 200 mg/kg/d dividida en 4 tomas por vía oral.

**Imidazoles:** ketoconazol y miconazol: los imidazoles son los antimicóticos más difíciles de probar in vitro. La sensibilidad es cruzada entre las diferentes moléculas de esta familia, ya que tienen un núcleo común.

**Ketoconazol:** es una estructura imidazólica sintética. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de esteroides en la membrana celular del hongo (ergosterol) situándose esencialmente a nivel de la membrana del hongo y bloqueando la transformación de metil-lanosterol en ergosterol (10.). Sabemos que a diferencia de la membrana celular de los mamíferos, cuyo componente principal es el colesterol, los hongos tienen como componente esencial el ergosterol, por lo que dicha inhibición provoca cambios en la permeabilidad de la membrana, posteriormente el crecimiento celular falla y sobreviene la muerte. La absorción por vía oral es adecuada y existe mínima alteración cuando se administra junto con los alimentos. Con una dosis de 200 mg se alcanzan concentraciones séricas de 4 microgramos/ml con un tiempo de concentración de 1 a 3 hrs. Los pacientes tratados con quimioterapia (citotóxicos) presentan una disminución de la absorción del medicamento en un porcentaje aun no bien definido. Su paso a líquido cefalorraquídeo es bajo, sin que alcance niveles terapéuticos. Su espectro antimicótico abarca a todas las especies de Candida, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Aspergillus zygomycetes.

Sus efectos colaterales son: vómitos, náusea, hiporexia, exantema, trastornos endocrinos (ginecomastia, impotencia, amenorrea, azoospermia) y menos frecuentemente fotofobia, parestesias, trombocitopenia y anomalías funcionales hepáticas. Es importante señalar la interacción farmacológica con rifampicina e isoniazida, ya que se presenta disminución hasta del 60 % de las concentraciones séricas de estos medicamentos cuando se administran en forma conjunta. La vía de administración es oral a dosis de 5 a 10 mg/kg/día divididos en 2 dosis.

**Miconazol:** es un agente antimicótico de amplio espectro cuya aplicación tópica produce efectos fungicidas. Su mecanismo de acción radica en la interacción con la quitina de la pared celular del hongo, haciendo con ello más permeable la mem-

brana a diversas sustancias intracelulares. Es efectivo contra varias especies de dermatofitos, Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Blastomices, Coccidioides, Histoplasma ( 31, 32)

No se han encontrado efectos tóxicos importantes tanto en su aplicación tópica como intravenosa. Se han efectuado estudios para determinar su efectividad contra candidiasis -- diseminada en pacientes inmunosuprimidos, encontrándose resultados contradictorios ya que en uno se reporta como ineficaz ( 15 ) y en otro se reporta como útil en la prevención de la sepsis micótica en pacientes neutropénicos en un estudio realizado por Wingard et al, administrando miconazol intravenoso ( 29 ).

Se han realizado múltiples estudios con otros antimicóticos con aceptables resultados. Cuttner y colaboradores (8) reportaron como efectivo al tratamiento preventivo contra candidiasis oral con clotrimazol, efectuándose el estudio en pacientes leucémicos bajo programa de quimioterapia, observando que ninguno de ellos presentó fungemia.

Se encuentran en ensayo múltiples medicamentos. En la Universidad de Chicago se realizan estudios con nikomicina para el tratamiento de candidiasis diseminada, actualmente ensayada en ratones, encontrándose buena supervivencia, pero únicamente mientras se mantiene el tratamiento ( 26 ).

Rodu en su estudio (20) no encontró un tratamiento adecuado para eliminar la colonización por Candida en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia como una forma de prevención de candidiasis diseminada.

Baley y colaboradores (4) comprobaron que en pacientes de alto riesgo para oportuno y manifestaciones cutáneas de micosis, debe administrarse terapia sistémica en presencia o ausencia de cultivos positivos.

## 2. ASPERGILLUS.

Es un grupo muy versátil de hongos pertenecientes a la clase de Hifomicetos y familia Moniliace. Aspergillus fumigatus y Aspergillus flavus difieren de la mayoría de los hongos no zigomicetos en la habilidad de estos dos organismos para el crecimiento profundo en tejidos en la forma micelial.

Un estadio sexual ocurre entre muchas especies patógenas de Aspergillus cuando ellos se reproducen en forma de ascoporas conteniendo 8 esporas. Una vez que la reproducción sexual se demuestra en el hongo, se le atribuye un segundo nombre para incluirse en la clasificación del Código Internacional de Nomenclatura Botánica.

El nombre de este grupo de hongos es dado a partir de la palabra aspergillum, que equivale a la brocha con la que se riega agua bendita. Esta brocha semeja la apariencia microscópica del hongo Aspergillus niger.

### Morfología:

Para apreciar la estructura similar a brocha de este hongo es necesario familiarizarse con cuatro componentes: la conidiospora, la vesícula, la esterigmata y las esporas. Un número de pequeños tallos similares, en forma de botella, emergen en forma radiada de la vesícula y se encuentran arreglados en una o dos hileras. Las esporas (o conidia) se desarrollan a partir del extremo del esterigmata fertilizado. El primer estadio en la formación de una espora es la constricción de una porción elongada de la esterigma.

La clasificación morfológica de todas las especies del género Aspergillus es enormemente compleja, sin embargo los miembros de ella que tienen importancia médica son relativamente pocos y pueden ser reconocidos generalmente por su color, la forma de su vesícula y el arreglo de su esterigmata y esporas. El grupo que contiene a las especies de Aspergillus que produce enfermedad en el humano se enlista a continuación

TIPO DE ASPERGILOSIS	ESPECIE DE ASPERGILLUS
Pulmonar invasiva	<u>fumigatus</u>
Alergico broncopulmonar	<u>fumigatus, flavus, niger, terreus, clavatus</u>
Aspergiloma pulmonar	<u>fumigatus, niger.</u>
Otomicosis	<u>niger.</u>
Sinusitis	<u>flavus.</u>
Diseminado	<u>fumigatus, flavus.</u>
Micetoma	<u>glaucus, nidulans.</u>

### DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS DE LAS COLONIAS:

Colonias verdes: clavatus, fumigatus, glaucus, nidulans

Colonias negras: niger

Colonias amarillas: flavus

Colonias color café o canela: terreus.

**Fisiología:**

La misma que para otros hongos, previamente descrita.

**Epidemiología:**

Aspergillus es encontrado " desde los vientos del Sahara hasta los hielos de la Antártida". Ellos crecen en el suelo, - en vegetales muertos o cualquier detrito orgánico; son sumamente resistentes y sobreviven a temperaturas extremas, pH y concentraciones salinas. Son frecuentemente encontrados en -- ranchos, establos, granjas y graneros; la infección han sido adquirida por inhalación de esporas por personas que se permanecen en esos sitios. El más patógeno de la especie: Aspergillus fumigatus es termófilo, es decir, puede crecer a altas -- temperaturas en productos de descomposición bacteriana, hojas húmedas y astillas de madera. Se producen grandes cantidades de esporas y si estas son inhaladas por una persona propensa se puede producir aspergilosis pulmonar. El mismo fenómeno ocurre en los almacenes de paja o graneros. El grano es una -- fuente importante de infección habiéndose reportado epidemias de Aspergillus secundarias a esta infestación. También se han reportado animales infectados por inhalación de esporas a partir de sus alimentos.

Entre los pacientes se ha reportado un incremento en la infección por este hongo, encontrándose sobre todo en aquellos que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor o con enfermedades que deprimen por sí mismas el sistema inmune. (5,6,7,9,11,14,16,17,

La aflatoxina, micotoxina producida por Aspergillus flavus, es un problema epidemiológico potencial porque se encuentra en cacahuates que son ingeridos en forma regular por algunas tribus africanas, asociándose con una alta incidencia de hepatoma ( 4 ).

**Patogenia. Patología.**

La vía de entrada de Aspergillus al organismo es el aparato respiratorio y en la mayoría de los casos de aspergilosis ( 30 ) ocurren manifestaciones pulmonares, predominantemente del tipo de bronconeumonía necrosante, infarto pulmonar hemorrágico, o granulomas (aspergilomas). El hongo se muestra mejor en biopsias de tejido pulmonar mediante metenamina argéntica.

Otras veces Aspergillus se desarrolla como una "pelota -- micótica" en las cavidades paranasales, pulmonares, o zonas de bronquiectasia sin invasión tisular actual; los pacientes con estas manifestaciones carecen de respuesta inmunitaria al hongo, los pacientes con padecimiento invasivo pueden mostrar anticuerpos precipitantes en pruebas de difusión en gel.

**Clínica:**

Ya que Aspergillus en un organismo ubicuo, a veces se de

sarrolla como saprófito sobre las superficies corporales, por ejemplo: otitis externa, sin invasión en tejidos ni manifestaciones clínicas ( 5, 9, 22, 30.)

Aspergillus es primariamente patógeno respiratorio, por lo que la mayoría de las infecciones por este hongo involucran estructuras respiratorias ( 6 ). Aspergillus fumigatus causa mayor número de infecciones, aunque otras especies, incluyendo Aspergillus flavus, Aspergillus niger y Aspergillus glaucus son también patógenos. Cerca del 85 % de las infecciones involucran los pulmones. Los principales síndromes asociados con Aspergillus se enumeran a continuación:

1. Bronconeumonía necrozante
2. Infarto pulmonar hemorrágico
3. Enfermedad cavitaria con "pelotas micóticas"
4. Infección rinocerebral
5. Infarto cerebral
6. Infarto miocárdico
7. Hemorragia gastrointestinal
8. Necrosis cutánea

La infección regularmente se presenta como bronconeumonía necrozante o infarto pulmonar hemorrágico. Los organismos están propensos a invadir el torrente venoso y causar trombosis e infartos en las áreas circunvecinas ( 17 ). Como consecuencia estas infecciones pueden presentarse con los signos y síntomas clásicos de embolia pulmonar aguda con dolor torácico, fiebre, hemoptisis, frote pleural, y en la placa de tórax un infiltrado pulmonar en forma de cuna. Otra característica de estas infecciones es la presencia de una o varias densidades circulares en la radiografía de tórax. Cuando la infección progresa se presentan lesiones cavitadas y las "pelotas micóticas" pueden llenar estas cavidades. La muerte puede presentarse secundaria a progreso de la infección o hemorragia ( 5 ). La forma rinocerebral de aspergilosis ocurre con menos frecuencia que la infección pulmonar. Se origina en las estructuras sinusales y progresa a través de tejidos blandos, cartílago y hueso causando lesiones en paladar, nariz y cerebro ( 6 ); las lesiones pueden extenderse hasta la piel y causar deformidades en cara, en forma secundaria a la necrosis de la piel y tejido celular subcutáneo. Las órbitas pueden verse afectadas por el proceso infeccioso, pero regularmente los ojos son respetados. Cerca del 30 % de las infecciones diseminadas por vía hematogena pueden involucrar a cualquier órgano del cuerpo. Como ya se dijo previamente, el sitio de origen en la mayoría de los casos es pulmón. En vista de que las venas principales se afectan, la infección diseminada puede presentarse como un evento agudo, incluyendo en ello infarto miocárdico, síndrome de Budd-Chiari, o infarto cerebral. Ocasionalmente se pueden desarrollar grandes lesiones necróticas, coalescentes. El evento terminal en la infección diseminada puede ser una hemorragia masiva a nivel cerebral o gastrointestinal.

**Diagnóstico:**

Es difícil de establecer y se deriva siempre de la sospecha clínica ( 5 ). Estas infecciones pueden iniciar con fiebre sin otra evidencia de infección, en un paciente inmunocomprometido. Sin embargo estos padecimientos por lo regular son sintomáticos y los signos localizados de infección pronto son aparentes. La presencia de aspergilosis debería ser sospechada en cualquier paciente neutropénico o inmunosuprimido, el cual esta recibiendo terapia con esteroides adrenales y presenta síntomas de un evento agudo vascular tal como una embolia pulmonar (19 ).

Ya que estas infecciones se originan en tracto respiratorio, el examen de senos paranasales y radiografía de tórax -- usualmente revelaran anomalías, las cuales ya fueron mencionadas previamente. Desafortunadamente se cultiva en forma poco frecuente. La biopsia tisular identificara al organismo causal y establecera el diagnóstico. Las pruebas serológicas -- pueden ser de utilidad, pero frecuentemente son poco confiables.

**Tratamiento:**

La anfotericina B es el único antimicótico con establecida efectividad contra Aspergillus. Se ha combinado con 5-fluorocitosina y rifampicina, pero no se ha concluido que tenga mayor efecto terapéutico que la anfotericina sola ( 5 ).

La desbridación quirúrgica es con frecuencia un componente de gran valor en la terapia de estos problemas micóticos.



## MICOSIS OPORTUNISTAS MENOS FRECUENTES

## 3. CRYPTOCOCCUS.

Cryptococcus neoformans es un hongo levaduriforme redondo que produce urea y forma una gran cápsula de heteropolisacáridos en los tejidos infectados (1,3,5,30.)

Se encuentra abundantemente en las heces de los pichones y se distribuye ampliamente en todas las partes del mundo, -- aun en las regiones donde los pichones son raros o no existen. Aunque normalmente es saprofito, Cryptococcus neoformans es -- una importante causa de meningitis en personas susceptibles. -- Fue clasificado por muchos años dentro de una familia de los hongos imperfectos, pero se ha demostrado dos estadios perfectos entre diferentes serotipos de Cryptococcus neoformans.

## Morfología:

El color de Cryptococcus es blanco o crema típico de las levaduras. Se vuelven amarillentos o luminosos con la edad. -- Las colonias son enteras, sin pseudomicelios, mucoides por -- los polisacáridos capsulares. Todas las especies de Cryptococcus forman cápsula en tejidos de mamíferos, pero algunos producen poca o ninguna cápsula en medios artificiales. En forma individual Cryptococcus es redondo y mide de 3.5 a 7 micras. -- Esta rodeado por una cápsula que mide de 1 a 30 micras. La reproducción va seguida de la formación de una o dos células hijas conectadas a la célula de origen por un angosto istmo. No producen micelio, los cultivos del organismo no producen gas a partir de carbohidratos; Cryptococcus neoformans crece a -- 37 °C en la mayoría de los medios de cultivo.

Se encuentran siempre encapsulados durante la infección, pero en el ambiente se encuentra contraído y no encapsulado. -- La hiperosmolaridad es uno de los factores comprobados que -- inhiben la formación de cápsula.

## Fisiología:

Son organismos aeróbicos no fermentativos que oxidan a -- los carbohidratos y otras sustancias. Se han demostrado en -- ellas componentes de la cadena de transporte de electrones y alfa-ceto componentes del ciclo de Krebs. Su tipo de coenzimas es homogéneo y diferente al de Candida. Todas las especies de Cryptococcus, excepto una variante saprofito, contienen coenzima Q10. Esta coenzima generalmente aparece en aquellas levaduras ureasa positivas y con un alto contenido de -- guanina y citosina.

Cryptococcus neoformans puede adquirir nitrógeno a partir de peptonas, urea, creatinina, pero no puede reducir nitratos. Sintetiza fenoloxidasas que produce segmentos similares a la melanina a partir de fenoles. El color del pigmento depende del sustrato.

#### Epidemiología:

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. - Puede ser aislado a partir de la cáscara de frutas, jugo, leche y del suelo, pero se asocia más frecuentemente con excremento de pichones. No es parte de la flora normal de animales ni del hombre. Cryptococcus puede alcanzar números tan altos como  $5 \times 10^7$  en heces de pichón, y puede ser recuperado en grandes cantidades a partir de suciedad de gallineros, desvañes y cornisas. Es con frecuencia el organismo predominante en estos medios alcalinos, hiperosmolares, los cuales tienen además componentes con nitrógeno. Se aísla poco frecuentemente en suelos enriquecidos. La exposición directa a los rayos solares inhibe su crecimiento. En heces disecadas o húmedas - en la sombra pueden permanecer por dos años o más. El hongo sobrevive mejor si el ambiente se humedifica.

#### Patogenia. Patología:

La inyección intraperitoneal o intracerebral de Cryptococcus neoformans al ratón, da lugar a una infección fatal de la cual el microorganismo puede ser recuperado en cultivo puro. La infección en el hombre ocurre por apanato respiratorio. La infección pulmonar primaria puede ser seguida de una diseminación general y la invasión a sistema nervioso central.

Histológicamente la reacción puede ir desde una inflamación moderada hasta la formación de los típicos granulomas. (30).

#### Clínica:

La infección por esta hongo puede ocurrir como una infección primaria (5), pero frecuentemente se asocia con enfermedades hematológicas malignas (6,9,16,17). Cerca del 30 % de los casos ocurre en pacientes con linfoma, en el 8 % de aquellos con enfermedad de Hodgkin. A diferencia de las enfermedades producidas por Candida y Aspergillus, la criptococosis se adquiere con antecedente de hospitalización.

La infección se inicia en el pulmón (1), donde en personas sanas puede permanecer asintomático y resolverse sin tratamiento. La diseminación es frecuente en pacientes con cáncer y la infección a nivel de sistema nervioso central es una característica común. Otros sitios afectados en la infección diseminada incluyen ganglios linfáticos, hígado, riñones, bazo, adrenales, hueso y piel.

La afección puede ser aguda, subaguda y crónica y aparecer subitamente o en forma paulatina. Los síntomas a nivel de sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, vertigo, náusea y vomito. Los hallazgos de la exploración física incluyen fiebre, inflamación meníngea, estupor, datos de hipertensión intracraneana y alteraciones neurológicas focalizadas. El exámen de líquido cefalorraquídeo incluye leucocitosis con predominio de linfocitos, hipoglucorraquia y elevación de proteínas, visualizándose levaduras en cerca del 60 % de los casos. Los organismos micóticos pueden ser confundidos con hongos nucleares, pero la preparación con tinta china puede diferenciar la cápsula del hongo.

Las características clínicas predominantes de infección diseminada son lesiones cutáneas acneiformes, linfadenitis y afección ósea (6).

#### Diagnóstico:

Los productos patológicos se observan en fresco (30) y asea directamente o preparándolos con tinta china (lo cual hace que las grandes capsulas se destaquen claramente alrededor de las células levaduriformes gemantes), o por técnica de inmunofluorescencia. Se obtiene facilmente en medio glucosado - de Sabouraud y en otros medios de cultivo. Producen colonias de color pardo en medios que contienen sustrato de fenoloxidasa.

Como ya se menciona previamente, ninguna prueba serológica es altamente sensible ni completamente específica para la detección de este y otros hongos. En cuanto a los estudios de gabinete tenemos la placa de tórax, en donde la neumonia crigtooccica puede manifestarse como lesiones de tipo miliar, nodulares o cavitarias. *Cryptococcus neoformans* puede ser aislado usualmente de sangre, esputo, orina y tejidos de pacientes con infección diseminada (5,30).

#### Tratamiento:

El tratamiento con anfotericina B es generalmente efectivo en pacientes con criptococosis sin enfermedad neoplasica, pero es menos efectivo en pacientes con cáncer. Los mejores resultados en afección a sistema nervioso central se han obtenido administrando anfotericina B intratecal a dosis de 0.5 mg cada tercer dia en forma conjunta con terapia sistémica. - (5,15,16). Estudios mas recientes apoyan el uso de terapia -- combinada con anfotericina B y 5-fluorocitosina con mejores -- resultados que usando anfotericina sola (19).

#### OTRAS MICOSIS.

##### *Histoplasma capsulatum*:

Es un hongo dimórfico que crece en tejidos reticuloendoteliales como levadura, y en los sustratos naturales se desarrolla como mohó (30) con macroconidias esféricas caracterizadas por apéndices digitiformes distribuidos sobre la superficie. La transmisión del hongo desde su habitat natural que es el suelo, se produce al parecer en forma directa, sin intermedios. Esta en la categoría de los hongos que producen infección autolimitada en pacientes normales, pero con potencial de convertirse en afecciones graves en pacientes inmunocomprometidos (3).

El individuo se infecta por inhalación de esporas. Este hongo se encuentra predominantemente en el suelo frecuentado por gallinas y otras aves, así como áreas sin luz solar (cuevas, sótanos, etc) y en lugares con suelo ácido, rico en carbón orgánico; muy húmedo. Rara vez la puerta de entrada puede ser piel o mucosa intestinal. Una vez que el microorganismo -

ha sido inhalado a pulmón, se introduce en los macrofagos en forma de levadura y llega a los ganglios peribronquiales, dando origen a lesiones granulomatosas similares a las de la tuberculosis. En caso de que el paciente por algun evento sea incapaz de movilizar mecanismos defensivos suficientes, fracasa la localización y el germen continua multiplicándose y diseminándose por todo el organismo.

Las manifestaciones clínicas van desde la infección inaparente hasta la enfermedad fulminante mortal. En las formas leves recuerda a una infección viral de vias respiratorias, y en su forma mas aguda a la tuberculosis. Clínicamente se clasifica en cinco formas; a) infección asintomática, b) pulmonar aguda, c) pulmonar crónica, d) aguda diseminada en la que se extiende por el sistema reticuloendotelial manifestándose con fiebre, hepatoesplenomegalia, tos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, palidez, vómitos, disnea, púrpura y lesiones cutáneas y/o mucosas, regularmente sin adenopatía periférica y es mortal en aproximadamente el 80 % de los pacientes afectados, y finalmente e) histoplasmosis crónica que se presenta en forma mas frecuente en individuos con alguna enfermedad grave subyacente como leucemia, enfermedad de Hodgkin o tuberculosis. Pueden infectarse las glándulas suprarrenales y dar un cuadro similar a enfermedad de Addison, así como es posible que ocasione endocarditis (3,28).

En cuanto a diagnóstico se refiere, se sabe que algunos estudios pueden ser presuntivos por conversión de la prueba cutánea en positiva y aumento del título de anticuerpos; sin embargo sabemos que en el paciente inmunocomprometido esto no es muy confiable y para el diagnóstico definitivo se requiere la demostración de *Histoplasma capsulatum*, mediante cultivo o examen directo microscópico.

En la enfermedad diseminada progresiva, anfotericina B ha demostrado ser efectiva con una supervivencia del 75 % de los casos o mayor (9,16,32).

#### Ficomicosis:

Este termino se refiere a las infecciones humanas y animales causadas por ficomicetos. Esto es preferible al termino "mucormicosis" que debe limitarse a las infecciones causadas por especies del género *Mucor*. Las ficomicosis constituyen un grupo de infecciones causadas por los generos *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Mortierella*, *Rasidobolus*, *Entomophthora* e *Hyphomyces destruens*. Sin embargo las especies causales mas frecuentes pertenecen a los generos *Rhizopus* y *Mucor*.

Las ficomicosis estan distribuidas por todo el mundo y tienen una incidencia esporádica (1.28). No se conocen áreas endémicas. Este hongo se encuentra en vegetales descompuestos frutas y sustratos con azúcares. Los microorganismos mucoráceos conocidos habitualmente como moho del pan, se encuentran en el suelo y en estiércol. La enfermedad puede afectar tanto a los humanos como a los animales, pero no se ha demostrado nunca la transmisión de persona a persona ni de animal a persona. Las ficomicosis se asocian a menudo con diabetes melli-

tus no controlada, neoplasias malignas, leucemias, trasplantes de órganos y terapia inmunosupresora. Los microorganismos pueden ser inhalados a través del aparato respiratorio y atravesar las paredes de los bronquios, pasando posteriormente a los vasos sanguíneos y tejidos hiliares, donde causan un cuadro similar a aspergilosis (5,6), con trombosis e infartos pulmonares. Estos hongos también pueden dar lesiones supuradas en la piel y otros tejidos. Son capaces de invadir mucosa nasal, antro, tejidos orbitarios y en ocasiones a la carótida interna, pasando así al cerebro con las consecuentes trombosis e infartos a ese nivel. Cuando se disemina por vía sanguínea muestra predilección por las paredes arteriales y venosas y por el sistema nervioso central. La reacción en tejidos se caracteriza por necrosis supurativa aguda. En algunas ocasiones el proceso tiene un carácter más crónico y se observan células gigantes. Las manifestaciones clínicas se dividen en superficiales, que afectan piel y oído externo, y las viscerales que afectan pulmón (fiebre, tos, hemoptisis y dolor torácico), tracto gastrointestinal (con lesiones ulcerativas a todos los niveles), cabeza y cuello (caracterizado por la triada: diabetes mellitus mal controlada, infección orbitaria y meningococcal). Para el diagnóstico las pruebas cutáneas y serológicas no ayudan. Los cultivos permiten el aislamiento a partir de tejidos, creciendo en medio de Sabouraud en forma adecuada. En cuanto al examen directo es posible demostrar las hifas con tinción metenamina-plata de Grocott, con el colorante ácido periódico de Schiff modificado o la tinción de Gridley para hongos. En cuanto al tratamiento, consiste principalmente en mejorar las condiciones de inmunocompromiso del huésped. La anfotericina B ha demostrado resultados satisfactorios (1,3,5,6,28).

#### Blastomyces (ajellomyces) dermatitidis:

Es un hongo levaduriforme que consta de formas redondeadas gemantes, provisto de pared gruesa, tanto en tejidos como en cultivo. Causa una enfermedad granulomatosa crónica; blastomycosis norteamericana, la cual puede ser una afección limitada a piel (pústula que se disemina periféricamente formando una úlcera con pequeños abscesos), pulmones (benigna y autolimitada a excepción de pacientes inmunosuprimidos) o diseminada ampliamente en el cuerpo (28,30). El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, intradermorreacción, así como observación microscópica, cultivo, e inoculación a animales. Serológicamente puede haber reacción cruzada con histoplasmina. En cuanto al tratamiento, anfotericina B ha sido efectiva.

#### Coccidioides immitis:

Es un hongo dimórfico (3,28,30). En la fase parasitaria aparecen células multinucleadas esféricas o esporangios. Se reproducen por endosporulación. Las endosporas presentes en la esterula o esporangio muestran capsulas y varían en cuanto a tamaño y contorno. Cada endospora es capaz de producir una

nueva esférula o de revertir a la fase saprófita. El estadio-saprófito o vegetativo produce segmentos micelicos de dos tipos: arthrosporas y arthroconidias. Cualquiera de estas formas puede experimentar transformación para producir las esférulas características. La coccidioidomicosis es endémica en algunas regiones de México. El riesgo ha disminuido por la pavimentación de caminos y aumento de regadíos. La exposición puede producirse en cualquier estación del año, pero aumenta en meses secos y polvorientos. La infección se adquiere por inhalación de arthrosporas y arthroconidias del hongo. Posterior a esto se convierten en esférulas ya en el huésped, y empiezan a reproducirse; las endosporas rompen el esporangio y pasan al torrente sanguíneo o se diseminan por vía linfática, pero de modo habitual permanecen localizadas. Las lesiones tempranas de neumonitis focal recuerdan a las de las infecciones bacterianas agudas. Las lesiones fibrosas más crónicas, recuerdan a las de la tuberculosis. Teniendo en cuenta que el patrón de respuesta ante este hongo y *Mycobacterium tuberculosis* es similar, puede aplicarse un esquema patógeno común a las dos en fermedades. El término de "enfermedad primaria" se refiere a la lesión inicial. La reinfección, más frecuente en sujetos inmunodeprimidos, tiene una actividad patógena que comienza algún tiempo después de la infección primaria, con la consiguiente hipersensibilidad. La infección puede provenir de fuentes endógenas o exógenas.

Clinicamente se dividen en: forma pulmonar primaria, extrapulmonar primaria y diseminada, con afección esta última a sitios similares de afección en la tuberculosis: ganglios linfáticos, meninges, articulaciones, vísceras y piel.

Las pruebas de laboratorio son observación microscópica-cultivo, pruebas serológicas (fijación de complemento y anticuerpos precipitantes) y prueba cutánea que a menudo es negativa en enfermedad diseminada. El tratamiento, al igual que en las micosis anteriores es a base de anfotericina B. (6,31, 32).

Se han reportado otros hongos como *Eusarium*, hongo perteneciente a la familia Moniliaceae en la clase Hyphomycetes de Hongos Imperfectos, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo, sobre todo a nivel del suelo, que afectan plantas y se han asociado recientemente a queratomycosis e infecciones superficiales de las uñas en personas normales. Se sabe hoy en día que son capaces de producir infecciones diseminadas severas en pacientes inmunodeprimidos (1,3,5). *Eusarium* causa cerca de la mitad de los casos reportados de queratomycosis en muchas partes del mundo, y *Eusarium solani* es la especie más frecuentemente aislada. Otras especies menos frecuentes son: *Eusarium dimerum*, *Eusarium episphaeria*, *Eusarium nivale*, *Eusarium oxysporum*, *Eusarium moniliforme*. Virtualmente la infección tisular nunca ocurre en pacientes normales -- con epitelio intacto. La mayoría de afectados son pacientes quemados, diabéticos o con úlceras, siendo los primeros los mayormente afectados. Se sabe que la integridad en la inmunidad celular y granulocitos previenen la infección profunda o

diseminada a partir de sitios de colonización. Por lo tanto, la mayor parte de las infecciones diseminadas ocurren en pacientes con defectos en la inmunidad celular o en la función granulocítica. En tales pacientes las hifas invaden los vasos sanguíneos y se diseminan hematógicamente; también se ha reportado afección ocular severa secundaria a estos hongos. Las hifas de *Fusarium* se tiñen con Gram, Giemsa, tinción de metenamino-plata y de Schiff. Crece en medio de Sabouraud en forma rápida. Es sensible al manejo con anfotericina B.

Hongos como *Alternaria*, *Sporotrix schenckii* y *Trichosporum* son también capaces de producir infecciones serias en los huéspedes inmunocomprometidos (6). Se reportó por Tadaatsu y cols (23) infección severa secundaria a invasión de sistema nervioso central por *Trichosporum capitatum* en un paciente con leucemia aguda aparentemente en remisión, aislándose posteriormente a partir de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, concluyendo con esto que hasta los agentes como este deben ser considerados potencialmente etiológicos de procesos severos, cuando de pacientes inmunodeprimidos se trata.

## INMUNOCOMPROMISO EN EL NIÑO

### I. ASPECTOS GENERALES.

Aunque a partir de los estudios hechos por Pasteur se -- han hecho numerosos descubrimientos sobre enfermedades infecciosas, lo cierto es que se les ha puesto mas atención a los agentes microbianos y a las enfermedades que ellos producen, -- que al tipo de huésped que afectan (28). Así, los grandes avances en bacteriología, virología y micología, han precedido a los de la inmunología en varias décadas. Aun cuando la existencia del hombre se remonta por lo menos a un millón de años y hay indicios de bacterias desde la época carbonífera hacemos tres millones de años, solo durante los últimos 25 años hemos adquirido conocimientos substanciales a cerca de como -- hace frente el huésped humano a los agentes microbianos cuando se expone a una enfermedad infecciosa. La mayoría de estos conocimientos, que aun son insuficientes, proceden del estudio cuidadoso de pacientes que a causa de trastornos congénitos o adquiridos, en uno o mas de los mecanismos naturales de defensa, tiene una mayor susceptibilidad a las infecciones -- que las personas sanas. Los agentes etiológicos de enfermedad son diferentes de los que suelen observarse en el paciente inmunocompetente.

La eficacia del sistema inmune se aprecia mejor mediante el estudio de pacientes con defectos específicos o combinados y el analisis de sus respuestas a los microorganismos ambientales. Todavía faltan por conocer muchos defectos en el mecanismo defensivo del huésped, y también identificar a los agentes microbianos capaces de producir infección en el paciente pediátrico inmunocomprometido.

Al estudiar cualquier enfermedad infecciosa se deben considerar dos aspectos fundamentales en la interrelación del organismo productor de la enfermedad y el huésped (2). El primero de estos aspectos lo constituyen las propiedades infectantes del microorganismo, o sea, la capacidad para producir la enfermedad. Con base en ello se consideran dos tipos de microorganismos: los patógenos, capaces por si mismos de producir enfermedad y los no patógenos, o sea aquellos que no cuentan con la capacidad suficiente para producir enfermedad en un huésped determinado.

El siguiente aspecto esta relacionado con la capacidad de respuesta global del huésped ante los agentes infectantes, o sea, su inmunidad. Es bien sabido que el hombre, al igual que todos los seres vivos, habita en un ambiente microbiano. Mas aun, el cuerpo humano esta habitado por un sinnúmero de microorganismos que integran la llamada flora normal. Es por ello que antes de analizar los eventos por medio de los cuales el hombre se relaciona con su microambiente, es necesario aclarar algunos conceptos básicos:

- 1.- Colonización: el proceso de colonización en huésped-



por microorganismos constituye una infección, pero esta solamente constituye una enfermedad infecciosa cuando se localiza en un sitio que normalmente se haya libre de microorganismos, o bien, que la cantidad de los microorganismos encontrados -- sea mayor que la normalmente existente en un sitio determinado. La presencia de una enfermedad infecciosa siempre conlleva a una serie de signos y síntomas en el huésped, asociados con la presencia anormal de microorganismos.

2. Virulencia: un organismo es virulento cuando cuenta con los mecanismos necesarios para sobrepasar los sistemas de defensa de un huésped y producir la enfermedad infecciosa.

3. Oportunismo: un microorganismo es oportunista cuando no es patógeno en condiciones de suficiencia inmune del huésped, pero al existir factores que disminuyan esta, se produce la enfermedad.

4. Infección subclínica o inaparente: cuando una infección no se encuentra suficientemente activa, por ejemplo en el caso de hepatitis A, rubeola, parotiditis, etc, en que se lesionan los tejidos, ocasionando una respuesta inmune pero sin signos y síntomas de enfermedad.

5. Portador: es aquel huésped que continúa excretando al agente patógeno después de haber padecido una enfermedad infecciosa, habiéndose hecho esta clínicamente inaparente.

6. Infección latente: es el estado en que la infección no es fácilmente detectable y que se exacerba mediante determinadas condiciones, se hace clínicamente aparente y luego remite sin que desaparezca la infección (ejemplo herpes labial)

7. Transmisibilidad: se refiere a la facilidad con que un individuo infectado es capaz de contagiar a otro. Esta característica depende de los siguientes factores:

- a) Una vía de transmisión adecuada.
- b) Cantidad suficiente de inóculo.
- c) Un medio de supervivencia para el microorganismo en tránsito.
- d) Un huésped susceptible.

## 2. EL HUESPED.

En el hombre los mecanismos de defensa contra la infección son muy numerosos y de diversos tipos, por lo cual han sido agrupados en diferentes formas obedeciendo, por lo general a todas las etapas de los procesos infecciosos. Se mencionan los mecanismos más importantes, agrupándolos en dos fases:

### Fase de contención.

Comprende a los mecanismos de defensa que participan para evitar que un germen penetre y pueda diseminarse en el organismo. (2, 17, 28, 33).

Piel. representa una barrera mecánica de gran eficacia contra los agentes patógenos. Muy pocos gérmenes tienen la capacidad innata de penetrar la piel y se requiere de una herida

da (intervención quirúrgica, trauma o vector artrópodo) para que los agentes patógenos del medio ambiente puedan ingresar al organismo a través de la piel. Son varios los factores responsables de esta capacidad de protección de la piel: el pH es generalmente entre 5 y 6, es decir, ácido y muchos microorganismos son destruidos solo por este factor. Esta acidez cutánea resulta de la degradación de ácidos grasos. La descamación natural de la piel constituye otro factor mecánico de defensa. La piel es una excelente barrera mecánica gracias a sus estructuras llamadas desmosomas que unen entre sí a las células epiteliales a diferentes niveles y son muy resistentes, evitando la separación de células epiteliales por factores mecánicos.

Mucosa del árbol respiratorio: representa una barrera similar a la de la piel, pero carece de capa córnea, y en su lugar presenta una capa bilipídica de mucus, además de los cilios encargados de llevar el mucus al exterior. Una serie de secreciones con capacidad bactericida importante refuerzan el poder protector de la mucosa. La lisozima es una enzima con capacidad para destruir la membrana celular de muchos gérmenes gram positivos al atacar el lazo de unión entre el ácido murámico y la acetil glucosamida, presentes en la membrana celular de estos gérmenes. Un grupo de macrófagos especializados atraviesan la pared de los alveolos para patrullar su luz y fagocitar partículas extrañas que entran por vía aérea.

Mucosa del tracto gastrointestinal: el pH del estómago es de una acidez tal que destruye a la mayoría de los gérmenes que entran con la alimentación. Muchas de las enzimas del jugo pancreático, así como la bilis, tienen importante actividad bactericida. El peristaltismo intestinal es un medio de expulsión de gérmenes. Los anticuerpos que se vierten a la luz intestinal cumplen una importante acción de defensa. Finalmente, la flora intestinal del tracto digestivo normal protege contra agentes patógenos porque compete con ellos por los alimentos y receptores de membrana, impidiéndoles colonizar la mucosa.

Tracto genitourinario: está defendido por un epitelio plano y mucosa, ricos en anticuerpos y enzimas. El pH de la orina es bactericida. La expulsión de orina constituye un factor mecánico de barrido que logra expulsar muchos gérmenes patógenos. La hipertonicidad de la parte medular del riñón es un factor microbicida.

Lágrimas: por la secreción de lágrimas se expulsan gérmenes que entran en contacto con la conjuntiva. Por otra parte, la lisozima que tiene una potente actividad microbicida, se encuentra también en la secreción lacrimal.

Factores metabólicos y hormonales: los estrógenos representan una de las hormonas que influyen directa o indirectamente en la defensa contra algunas infecciones. A nivel vaginal los estrógenos permiten la secreción de glucógeno que es transformado por los bacilos de Doderlein en ácido láctico, y por lo tanto la secreción vaginal tiene un pH ácido, y con ello bactericida. En la diabetes, un inadecuado metabolismo de la glucosa interfiere con la fagocitosis. Otras enfermedada-

des endócrinas, en las cuales hay secreción aumentada de esteroides, como la enfermedad de Cushing, se acompañan de aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas.

**Temperatura:** se sabe que ciertos microorganismos requieren de temperatura determinada para su crecimiento normal. El enfriamiento produce un aumento en la patogenicidad de ciertos gérmenes a nivel de vías respiratorias y esto explica la elevada frecuencia de neumonías en invierno. La infección y los procesos inflamatorios producen fiebre. Esta se desencadena por un pirógeno endógeno secretado por los macrófagos: la interleucina 1, sustancia que a nivel del hipotálamo hace las veces de "gatillo" para la producción de prostaglandina E, -- responsable directo de la elevación de la temperatura corporal. Se ha discutido mucho si la fiebre es útil en los procesos infecciosos, viéndose en las investigaciones más recientes (1,7) que el incremento de la temperatura puede aumentar la producción de anticuerpos hasta 20 veces, con lo cual su efecto es favorable.

**Anticuerpos de superficie:** en las mucosas se encuentra un sistema de defensa que está a cargo de una clase especial de IgA, la IgA secretoria. Esta inmunoglobulina puede transportarse a través de epitelios, permitiendo una gran concentración en casi todas las secreciones. El origen de la IgA y el estímulo para su formación son básicamente locales, aceptándose que la capacidad para impedir la colonización a nivel de epitelios está en estrecha relación con los niveles de esta inmunoglobulina. Se encuentra en el árbol respiratorio y en los tubos digestivo y genitourinario; igualmente son ricos en ella el calostro y leche humana. (2).

**Células NK:** recientemente se ha identificado a un grupo de células a las que se conoce como "asesinas naturales", las cuales se caracterizan por su capacidad para destruir a las células tumorales sin haber sido antes sensibilizadas. Estas células no se adhieren ni se fagocitan y recuerdan a los grandes linfocitos granulares. Comprenden cerca del 5 % de los leucocitos esplénicos y de sangre periférica. Estas células reaccionan contra una amplia variedad de células, no solamente las tumorales, sino además células fetales, células infectadas por virus, algunos subgrupos de células tímicas, las células de la médula ósea y los macrófagos. La actividad de estas células puede aumentarse con interferón, así como por otros estimulantes como ácido retinoico.

**Fagocitosis:** se efectúa este proceso por dos tipos de células naturales: los monocitos/macrófagos y los neutrófilos. Estas células se encuentran distribuidas a través de todo el organismo y pueden efectuar sus funciones con más facilidad cuando se presentan condiciones favorables de pH y de temperatura. Algunos microorganismos se resisten a la fagocitosis y es entonces cuando se requiere de la presencia de anticuerpos y complemento para que esta se lleve a cabo y se completen los eventos encaminados a eliminar los agentes extraños a un organismo (2,17,33).

**Antígenos de histocompatibilidad:** es una familia de genes múltiples localizados sobre el brazo corto del cromosoma-

6 en el humano, que codifica las moléculas críticas para la - discriminación de lo propio y lo impropio. Muchos estudios -- han fallado al tratar de demostrar la asociación entre estos -- antígenos y la susceptibilidad a la enfermedad per se; aunque hay varios casos en los cuales la respuesta inmunológica a la infección parece tener efectos asociados a los antígenos de -- histocompatibilidad. Tales efectos pueden relacionarse ya sea con la incidencia de la enfermedad, o con su curso y manifes -- tación clínica.

#### Fase de erradicación.

Respuesta inmune adquirida: es una función que depende - del linfocito y consiste en que al ponerse en contacto con al guna sustancia extraña con ciertas características fisicoquí -- micas a la que llamamos antígeno, inicia una proliferación y -- síntesis de proteínas que tienen la propiedad de poder unirse con dicha sustancia antigéna.

Respuesta inmune humoral: esta dada fundamentalmente por cinco diferentes clases de inmunoglobulinas, que constituyen -- los anticuerpos humorales: IgM, IgG, IgA, IgM, IgE, cada una -- de ellas con sus propias características. En base a los aspec -- tos generales de la respuesta inmune podemos enumerar las di -- versas formas en que participa en la defensa: cuando los anti -- cuerpos IgG se unen a un microorganismo, lo llevan a la fago -- citosis, activa el complemento por la vía clásica y condicio -- na los efectos biológicos que ocasionan la destrucción del -- germen, desencadenan liberación de sustancia citotóxicas. IgM se une a los microorganismos facilitando su fagocitosis o al -- menos interfiere con su proliferación y sus funciones, activa al complemento por vía clásica. IgE participa en la defensa -- contra las infecciones parasitarias. La función de IgA fue -- mencionada en la fase de contención.

Respuesta inmune celular: se presenta ante ciertos anti -- genos llamados timodependientes que pueden estimular al lin -- focito T y al linfocito B. Solo un grupo de antígenos estimu -- lan exclusivamente a los linfocitos B y se les llama timoinde -- pendientes. La respuesta inmune celular realiza dos funciones -- inmunorregulación (dependiente de linfocitos T cooperadores y -- supresores) y función efectora dependiente del linfocito T -- llamado efector o citotóxico.

Sistema de complemento: constituido por proteínas que al -- activarse van presentado reacciones enzimáticas en forma se -- cuencial y producen diferentes efectos biológicos que pueden -- actuar en contra de un microorganismo agresor, pero también -- pueden ocasionar lisis tisular.

La disminución o ausencia de función de cualquiera de es -- tos componentes permite que los agentes microbianos, siempre -- presentes, superen las defensas del huésped (2,17).

### 3. AGENTES INFECCIOSOS.

La mayoría de las infecciones graves que ponen en peligro la vida del huésped inmunocomprometido son causadas por gérmenes de baja virulencia. Estas bacterias, virus, hongos y protozoarios casi nunca causan enfermedades importantes en personas sanas. Los microorganismos que producen infecciones en las personas normales también pueden producir enfermedades de igual o mayor gravedad en el paciente inmunocomprometido.

Para comprender la etiología de las enfermedades infecciosas en las personas con resistencia disminuida es importante tener en cuenta tres aspectos: el primero de ellos se refiere a la "supervivencia del más apto" en la relación huésped-parásito y puede expresarse por la fórmula siguiente:

$$\text{Gravedad de la enfermedad} = \frac{\text{Virulencia por No. de microorganismos}}{\text{Mecanismos defensivos del huésped}}$$

Así los microorganismos de baja virulencia pueden producir infecciones graves en el paciente inmunosuprimido, mientras que no afectarían a un paciente inmunocompetente.

El segundo concepto se refiere al número de microorganismos necesarios para desencadenar una enfermedad infecciosa. La cifra guarda relación directa con la virulencia del germen y puede expresarse como dosis infecciosa mínima (DIM), dosis letal mínima (DLM), dosis necesaria para infectar (DISO) o mortal (DL50) al 50 % de los pacientes expuestos.

El tercer componente se refiere a los componentes de la flora microbiana del paciente y su medio ambiente inmediato. Si tenemos en cuenta que el ser humano se encuentra constantemente expuesto a diversos microorganismos, es fácil deducir que un defecto en los mecanismos de defensa de este, provocará la aparición de una infección oportunista, es decir, los gérmenes habituales de la flora normal, ante un evento inmunodepresor, se comportan como agresores para el huésped.

## FACTORES DE RIESGO EN EL NIÑO INMUNOCOMPROMETIDO

El sistema inmunológico posee múltiples componentes que proveen protección contra grupos específicos de microorganismos. Dentro del sistema existen múltiples niveles de interacción, siendo los síndromes de deficiencia inmunitaria el mejor modelo del significado clínico de este complicado sistema (15).

Como ya se ha mencionado previamente, la integridad de las barreras tegumentaria y mucosa, constituye la primera defensa del huésped contra la invasión de microorganismo endógenos o adquiridos. Si su integridad se rompe (tumoración, cirugía, cateterización intravenosa, radiación, quimioterapia, y otras) se favorece la colonización microbiana, siendo esto un foco de infección local, así como una puerta de invasión sistémica. Por otra parte, los neutrófilos y macrófagos-monocitos son las mejores defensas celulares contra la mayoría de las infecciones bacterianas y por hongos; sabiendo que algunos padecimientos favorecen per se o por su tratamiento, la granulocitopenia y esta va en razón proporcional al riesgo de adquirir la infección, nos explicamos la alta frecuencia de estos padecimientos entre los pacientes de riesgo.

En el paciente con cáncer se encuentra alterada tanto cualitativa, como cuantitativamente la función de los neutrófilos (defectos de la quimiotaxis, alteraciones en el mecanismo fagocitario, en la capacidad bactericida, en la integridad del sistema macrófago-monocito).

Además se ha visto que la actividad de los macrófagos se asocia con linfocitos T como efector de inmunidad celular y es un sistema de defensa importante en contra de invasión por Mycobacterium, Listeria, Brucella y muchos géneros de hongos-virus y protozoarios.

La quimioterapia citotóxica tiene efectos adversos sobre la función de linfocitos tanto T como B, resultando con esto una disminución en la opsonización, aglutinación inadecuada, deficiente lisis de la bacteria, alteraciones en la neutralización de las toxinas bacterianas.

También se ha visto que la administración de glucocorticoides da como resultado defectos en la función linfocitaria y disminución en la formación de anticuerpos neutralizantes, incrementando importantemente el riesgo de infecciones letales por hongos, así como protozoarios y algunos virus.

Se ha reportado que los componentes del sistema completo son importantes en la defensa del huésped, con funciones como la opsonización, quimiotaxis, generación de anafilotoxina, actividad bactericida sérica, etc; se sabe que la falla en la función de este sistema provocará infecciones repetitivas, y se ha relacionado esto, en forma específica, con la aparición de candidiasis diseminada.

La flora microbiana endógena existe en balance sinérgico cuidadoso con el microambiente en el huésped, y cualquier agente que perturbe este equilibrio puede favorecer la agresión de los microorganismos oportunistas (agentes quimiotera-

picos, antibióticos, métodos invasivos, etc. (17,33).

Se sabe que el 86 % de las infecciones de un paciente inmunodeprimido proceden de la flora endógena y 47 % son adquiridos durante el proceso de hospitalización (E. coli, Klebsiella, Candida albicans).

En un estudio realizado por Vargas y colaboradores (27) se revisaron factores predisponentes para candidiasis sistémica en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), de terminando que la prematuridad de los pacientes (sobre todo aquellos menores de 33 semanas de gestación) y con patología asociada como sepsis neonatal u otras que los obligan a permanencia intrahospitalaria prolongada con el consecuente uso de métodos invasivos como intubación endotraqueal en múltiples ocasiones, instalación de catéteres intraarteriales o intravenosos, administración de alimentación parenteral y antibióticos de amplio espectro, favorecen es forma importante la aparición de esta entidad, sin que se haya determinado hasta el momento la importancia relativa de cada una de ellas. En esta serie se observó que tanto la colocación de catéteres, como la ventilación asistida y la alimentación parenteral participan en forma similar como predisponentes para patología oportunista. Se menciona que el uso de alimentación parenteral parece favorecer la proliferación micótica por la elevada concentración de glucosa que se relaciona con el crecimiento de Candida albicans. El uso de antimicrobianos múltiples también permite el sobrecrecimiento de Candida albicans y su diseminación.

En otro estudio realizado por Baley y colaboradores (4), se determinó que la incidencia de candidiasis diseminada era de un 3.4 % en niños de bajo peso (menores de 1500 gr).

Por otra parte sabemos que algunas situaciones específicas del paciente inmunocomprometido favorece la aparición de ese tipo de padecimientos oportunistas. En la serie revisada por Maksymiuk y colaboradores (15) se corroboró que se asocia candidiasis sistémica en un 69 % de los casos con neutropenia en un 51 % con antibióticos de amplio espectro, con instalación de catéter venoso central en un 47 %, así como en un 76% con el uso de quimioterapia.

El paciente neutropénico además tiene predisposición a presentar enfermedad invasiva por otros hongos, entre los cuales se encuentra muy frecuentemente Aspergillus. La hiperglicemia, los corticosteroides suprarrenales y el daño tisular bacteriano interfieren con muchos puntos en la defensa del huésped, facilitando el establecimiento de enfermedades oportunistas. La administración de antibióticos de amplio espectro, sobre todo por vía oral, se asocia en forma importante con la colonización del tracto gastrointestinal por algunas especies de Candida (5).

El inmunocompromiso de los tejidos hematopoyéticos y linfoides secundarios a malignidad, así como el efecto de quimioterapia, radiaciones, estados de desnutrición, también contribuyen a la aparición de micosis. (4,5,15,23).

Los pacientes con alteraciones en la inmunidad celular son más susceptibles a enfermedades virales (Herpes zoster) y-

micóticas (*Cryptococcus*). La desnutrición, frecuente en pacientes con enfermedades malignas y bajo tratamiento, contribuye a la pérdida de las barreras tegumentarias y mucosas, -- afecta la fagocitosis, disminuye la movilización de macrófagos y produce depresión en la función linfocitaria. El uso de esteroides disminuye la fagocitosis y la migración de neutrófilos (7,17).

En un estudio realizado por Rodu y colaboradores, en pacientes leucémicos, vio que el 60 % los sometidos a quimioterapia desarrollan colonización micótica invasiva dentro de -- los primeros 14 días de tratamiento y un 30 % de ellos sufren colonización micótica no invasiva, pero con un riesgo posterior de hacer una micosis diseminada (20).

Se ha encontrado que de todos los factores de riesgo, (7) la granulocitopenia es el mas importante. En la práctica clínica, la mejor medida de producción de neutrófilos es el llamado recuento absoluto de neutrófilos que se obtiene multiplicando el número total de leucocitos por el porcentaje de células en banda y neutrófilos polimorfonucleares en el recuento diferencial. Casi todas las crisis de bacteremia y micosis diseminadas se observan en niños con recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm<sup>3</sup> y el riesgo es máximo si el recuento es menor de 100 células/mm<sup>3</sup>. La frecuencia de infección disminuye al aumentar el recuento absoluto de neutrófilos que llega a una fase de estabilización con 1000 células por mm<sup>3</sup>.

El médico pediatra responsable de un niño con inmunodeficiencia o sometido a algun tratamiento inmunosupresor debe tener en cuenta todos estos factores de riesgo a los que se encuentra sometido su paciente, para que tome las medidas oportunas en forma temprana, evitando de esta manera la diseminación de infecciones que, para este tipo de pacientes sin un manejo oportuno y agresivo, significa la muerte.



## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se ha descrito previamente, la aparición de micosis oportunistas fácilmente se da cuando se reúnen las condiciones de oportunismo ya descritas. El caso particular de este problema en la edad pediátrica pocas veces recibe la atención que merece y por ello en la mayoría de las ocasiones no es diagnosticada esta patología, sino que se considera que la mala evolución del paciente se debe a un avance en la patología original y que desde luego no cede a pesar de supuestamente estar utilizando las medidas adecuadas. ¿En que medida en el trabajo rutinario en la Unidad de Pediatría en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud se presentan secundariamente a las enfermedades de nuestra población infantil, infecciones micóticas oportunistas?, ¿cuales son los factores de riesgo para oportunismo más importantes entre los niños que se atienden en nuestra Institución?, ¿Estamos diagnosticando las infecciones micóticas oportunistas? y ¿las decisiones terapéuticas en los casos de niños con patología severa son las adecuadas?, ¿reciben manejo terapéutico oportuno para las micosis oportunistas? y más aún, ¿en que grado se toman medidas profilácticas en los niños que presentan factores de oportunismo?

Estas interrogantes se plantean como el problema que trata de dilucidar el presente trabajo de investigación, en el entendido de que buscando esta información de nuestro quehacer cotidiano, pretendemos ofrecer en base a los resultados que obtengamos, una ayuda para mejorar la atención de nuestros pacientes.

## 2. OBJETIVOS

- a) Identificar las micosis oportunistas en la población pediátrica con factores de riesgo y que se encuentran hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México.
- b) Precisar la etiología micótica de las micosis oportunistas que se presentan en nuestro medio.
- c) Establecer la escala de riesgo para los factores de oportunismo en el paciente pediátrico

### 3. MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 25 pacientes internados en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, hospitalizados en los servicios de urgencias, terapia-intensiva neonatal, hemato-oncología, medicina interna e infectología, los cuales reunían factores de riesgo para presentar infecciones oportunistas, ya sea por su patología de fondo y/o por métodos diagnósticos y terapéuticos empleados en ellos.

Los factores de oportunismo que se presentaron fueron: - enfermedades crónico-debilitantes, prematurez con patología - de fondo, desnutrición de III grado, uso de procedimientos -- diagnóstico-terapéuticos invasivos, pacientes con quimioterapia, radioterapia, alimentación parenteral, en ventilación asistida y con catéteres venosos.

Se excluyeron pacientes con tratamiento antimicótico pre vivo.

A los 25 niños incluidos en el estudio se les realizó un resumen clínico con registro detallado de factores de oportunismo y evolución del padecimiento de base, así como de su patología micótica, de existir esta.

A cada uno de los pacientes se les realizó tóma de productos de cavidad oral y orina para estudio micológico, el cual consistió en un examen directo, cultivos en medio de Sabouraud y mycoceol, realización de frotis y observaciones microscópicas. Posteriormente se tabularon los datos y se integraron los resultados.

### 4. RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 25 pacientes con diversas patologías, pero todos ellos con factores de oportunismo; 18 pacientes correspondieron al sexo masculino (72 %) y 7 al femenino (28 %). Tabla 1. Con respecto a la edad, la mayor parte (40 %) correspondieron a recién nacidos, y en la misma proporción lactantes mayores y preescolares (12 %) y lactantes menores y escolares (8 %), en el grupo de adolescentes se encontró el 20 % de la población de estudio. De las patologías iniciales o que hemos denominado antes como de base, encontramos que la más frecuente fue la sepsis neonatal con 40 % de los pacientes, seguido de las leucemias (16 %), tumores sólidos y dermatosis (12 %) desnutrición de III grado y diabetes (8 %) - y un solo caso de insuficiencia renal crónica (4 %). Tabla 3. El tiempo de evolución de estas patologías era variable, desde algunos, que fueron los menos con un cuadro agudo (16 %) - hasta la cuarta parte con evolución de más de un año de su padecimiento de original. Tabla 4. Del estudio micológico de estos 25 pacientes se logró el aislamiento de hongos oportunistas en el 52 %, esto es en 13 pacientes y en el restante -- 48 % no se aisló hongo y por lo tanto no se demostró infección micótica agregada. De todos los casos donde se logró aislamiento, este correspondió al género Candida.

Las manifestaciones clínicas se pueden agrupar en datos-

a consecuencia de su patología original y datos agregados -- por la infección micótica oportunista asociada. De los primeros, clasificados por aparatos y sistemas, se presentan los-- datos en las tablas 5,6,7,8,9,10,11 y 12, y los datos atribuidos a la infección micótica se presentan en la tabla 13. Se-- observa que la mitad de los pacientes no presenta datos sugestivos de la complicación que estaba sufriendo. De los que presentaron datos clínicos se destacaron como los mas importantes fiebre persistente a pesar del manejo antimicrobiano instituido, placas blanquecinas en cavidad oral y sintomatología urinaria.

De los datos obtenidos mediante estos estudios merece especial atención la identificación de factores de riesgo para adquirir infecciones oportunistas, donde se ve claramente que al hacer una evaluación comparativa entre los pacientes con aislamiento micótico y en los que este no se logro, hay una gran diferencia en cuanto a antecedentes infecciosos, desnutrición, procedimientos invasivos, ventilación asistida, alimentación parenteral y uso de cateteres intravenosos, ya que son mucho mas importantes en el grupo en que se aisló el hongo. De tal manera que es evidente que estos factores de riesgo tuvieron peso mayor en este primer grupo. Tabla 14.

El dato que hemos dejado para presentar al final es la-- evolución de los 25 pacientes estudiados, donde claramente vemos que el porcentaje de defunción fue mucho mayor en el grupo con infección micótica agregada, presentandose la muerte-- en el 77 % de los casos al diferencia del 33 % del grupo sin micosis agregada Tabla 17.

## 5. DISCUSION.

Como se estimaba, se encontraron casos de infecciones micóticas por hongos oportunistas en pacientes hospitalizados en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, los cuales presentaban factores de oportunismo por patología infecciosa severa, prematuridad, enfermedades neoplásicas o metabólicas, con procedimientos diagnósticos o terapéuticos llamados agresivos o invasores, como es el uso de cateteres intravenosos, ventilación asistida, cirugía, aplicación de radio y quimioterapia, etc, situación que es bien conocida y existe mucha documentación que demuestra que este tipo de pacientes tiene muy altas posibilidades de adquirir infecciones agregadas, especialmente por hongos de generos como Candida, Cryptococcus, Trichosporium y otros mas. 5,6,7,9,11,12,14,15,22-27.- El hecho de que ahora se diagnosticaron estos casos se debe-- fundamentalmente a que se realizaron estudios de laboratorio-- especialmente dirigidos para aislamiento micótico, los cuales lamentablemente no se llevan a cabo en forma rutinaria en estos pacientes, aunque con los resultados obtenidos en el presente estudio debiera pensarse en el establecimiento de procedimientos de diagnóstico rapido antes de todo el estudio micológico correspondiente. (12,20,18.)

En los aspectos clínicos que se observaron en los pacien-

tes en que se logró demostrar la infección micótica oportunista, nos llamó la atención que en poco más de la mitad de los pacientes (54 %) no se logró identificar manifestaciones clínicas atribuibles a la patología fúngica. En los casos con manifestaciones básicamente se presentó fiebre persistente, datos específicos de vías urinarias y la aparición de placas -- blanquecinas en cavidad oral; de esto debemos pensar al estar frente a un paciente pediátrico con factores de oportunismo, -- que no en todos se espera que presenten manifestaciones clínicas como las mencionadas, sino que se debe pensar que un alto porcentaje no expresara el proceso oportunista, situación ya conocida por la experiencia de otros centros hospitalarios. (9,10,14,15,16,17).

El otro hecho presente en el estudio fue la diferencia -- tan importante entre la evolución de los dos grupos, de tal -- forma que claramente se presentó una mortalidad mucho mayor -- en el grupo con infección micótica con respecto al grupo que -- siendo estudiado micológicamente, no se logró aislamiento; es -- to nos pone de manifiesto que el riesgo de una evolución inadecuada y hasta llegar a la muerte es evidente en el paciente -- que cursa con una infección micótica oportunista agregada. -- Lo anterior nos lleva a pensar que en pacientes con riesgo de -- oportunismo se debe establecer una rutina de diagnóstico micológico que nos permita identificar tempranamente estas infecciones agregadas para tomar decisiones terapéuticas oportunas que le den mejores posibilidades a los pacientes pediátricos -- con estado patológicos que modifican la calidad de la respuesta inmune( 4,14,15,27,29)

## 6. CONCLUSION.

En los pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de -- Pediatría del Hospital General de México con procesos patológicos severos y factores de oportunismo, se demostró infección micótica en el 52 % de los casos estudiados, gran parte de ellos sin manifestaciones clínicas evidentes y cuya evolución fue mala en el 77 % de los casos.

RESULTADO	NUMERO	%
POSITIVO	13	52
NEGATIVO	12	48
Total	25	100

Tabla 0. Resultado de estudio micológico en 25 pacientes.

SEXO	NUMERO	%
MASCULINO	18	72
FEMENINO	7	28
Total	25	100

TABLA 1. Distribución por sexo.

EDAD	NUMERO	%
RECIEN NACIDO	10	40
LACTANTE MENOR	2	8
LACTANTE MAYOR	3	12
PREESCOLAR	3	12
ESCOLAR	2	8
MAYOR DE 12 A.	5	20
Total	25	100

Tabla 2. Distribución por edad.

DIAGNOSTICO	NUMERO	%
Sepsis neonatal	10	40
Leucemias	4	16
Dermatosis	3	12
Tumores sólidos	3	12
Desnutrición de III g.	2	8
Diabetes descompensada	2	8
Insuficiencia renal crónica	1	4
Total	25	100

Tabla 3. Diagnósticos de base

TIEMPO DE EVOLUCION	NUMERO	%
0 - 15 días	4	16
16 - 30 días	2	8
1 - 4 meses	7	28
5 - 8 meses	5	20
9 - 12 meses	1	4
1 - 2 años	6	24
más de 2 años	0	0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

Tabla 4. Tiempo de evolución del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIFESTACIONES GENERALES	13	100	12	100
- mal estado general	8	60	6	50
- rechazo al alimento	4	30	4	33
- distermias o fiebre	10	76	6	50
- pérdida de peso	2	15	5	41

Tabla 5. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. RESPIRATORIAS	10	100	3	100
- cianosis	3	30	-	-
- apneas	3	30	-	-
- dific. respiratoria	6	60	-	-
- estertores	3	30	1	33
- tos	1	10	-	-
- hipoventilación	2	20	2	66

Tabla 6. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. NEUROLOGICAS	6	100	4	100
- letargia o irritabilidad	2	33	2	50
- hipo o hipertonia	2	33	-	-
- convulsiones	2	33	1	25
- alt conciencia	-	-	1	25
- cefalea	1	16	-	-

Tabla 7. Cuadro clínico del padecimiento de base.



	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. GASTROINTESTINALES	11	100	8	100
- distension abdominal	8	72	1	12.5
- vomito	3	27	1	12.5
- diarrea	2	18	3	37.5
- dolor abdominal	3	27	1	12.5
- polidipsia, polifagia	-	-	2	25

Tabla 8. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. DERMICAS	12	100	8	100
- palidez	8	66	1	12.5
- escleredema	3	25	-	-
- petequias	1	8.3	1	12.5
- exantema	1	3	3	37.5
- pústulas	2	16	-	-
- alopecia	-	-	3	37.5
- ictericia	8	66	-	-

Tabla 9. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. CARDIOVASCULARES	10	100	4	100
- edema	2	20	2	50
- choque	2	20	-	-
- taquicardia	4	40	-	-
- llenado capilar lento	8	80	-	-
- soplo	2	20	2	50

Tabla 10. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. METABOLICAS	9	100	4	100
- acidosis metabolica	4	44	-	--
- hipoglicemia	4	44	2	50
- hiperglicemia	1	11	2	50

Tabla 11. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MANIF. RETICULOENDOTELIALES	6	100	4	100
- adenomegalias	-	-	2	50
- hepatomegalia	6	100	2	50
- esplenomegalia	2	33	2	50

Tabla 12. Cuadro clínico del padecimiento de base.

	NUMERO	%
. fiebre persistente	5	83
. placas blanquecinas en cavidad oral	3	50
. sintomatología urinaria	3	50
<b>TOTAL DE PACIENTES CON MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>6</b>	<b>46</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES SIN MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>7</b>	<b>54</b>
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Tabla 13. Manifestaciones de la infección micótica.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
Antecedentes infecciosos	12	92	6	50
Prematurez	6	46	2	16
Desnutrición	12	92	10	83
Ventilación asistida	3	23	2	16
Alimentación parenteral	10	76	3	25
Catéteres IV	12	92	5	41
Quimioterapia	2	15.3	4	33
Radioterapia	2	15.3	4	33
Esteroides	4	30.6	5	41
Antibioticoterapia	12	92	7	58
Interv. quirúrgicas	4	30.6	5	41
Enf. hematológicas	2	15.3	4	33
Tumores sólidos	1	7.6	2	16
Diabetes	1	7.6	2	16
Dialisis peritoneal	1	7.6	-	-

Tabla 14. Antecedentes de riesgo.

DATOS HEMATOLOGICOS (promedios)	POSITIVOS	NEGATIVOS
- Hemoglobina	10.6	12.2
- Hematocrito	31.6	36.6
- Leucocitos	6838	5666

DATOS POR GENERAL DE ORINA	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
- Normal	2	16	8	66
- Alterado	11	84	4	33

Tablas 15 y 16. Datos por laboratorio en biometría hematológica y examen general de orina.

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
MEJORIA	3	23	8	66
DEFUNCION	10	77	4	33

Tabla 17. Evolución.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

	POSITIVOS		NEGATIVOS	
	Num	%	Num	%
CULTIVOS NEGATIVOS	10	76	12	100
CULTIVOS POSITIVOS	3	23	-	-

Tabla 18. Asociacion con cultivos bacterianos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Braude. INFECTIOUS DISEASES AND MEDICAL MICROBIOLOGY. International Textbook of Medicine. Saunders. 2a ed. 1986
2. González Saldaña. INFECTOLOGIA CLINICA PEDIATRICA. Ed Trillas. 4a ed. Mexico, 1988.
3. Velázco Castrejón. NOCIONES DE MICOLOGIA. Francisco Men-  
dez Hernández Editor. Mexico, DF. 1977.
4. Baley, Jill. et al. SYSTEMIC CANDIDIASIS; CUTANEUS MANI-  
FESTATIONS IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS. Pediatrics 82(2) aug  
1988. 211-215
5. Bodey G. MD. FUNGAL INFECTIONS AND FEVER OF UNKNOWN ORI--  
GIN IN NEUTROPENIC PATIENTS. Am Journ Med. May 30 1986. pp --  
112-119.
6. Bodey, G MD FUNGAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS. Ann NY  
Acad of SC. 1988 . 431/442 pp.
7. THE PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA. Pediatric Oncolo-  
gy. Jun 1985. Volumen 32 , num 1.
8. Cuttner, et al. CLOTRIMAZOLE TREATMENT FOR PREVENTIOM OF-  
ORAL CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA UNDERGOING--  
CHEMOTHERAPY. Am Jour Med. 81. Nov 1986. pp 771-774.
9. DeGregorio, M. et al. FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH-  
ACUTE LEUKEMIA. Am Jour Med 73. oct 82, pp 543-48.
10. Dupont, B. et al. SENSIBILITE DES CANDIDA AUX ANTIFONGI-  
QUES. Ann Gast Hep . 20,1984. 47-51.
11. Hass, A. et al. HOARSENESS IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN  
ASSOCIATION WITH INVASIVE FUNGAL INFECTION. Jour Ped. 111(5)  
nov 1987, pp 731-33.



2. Held, J, et al. USE OF TOUCH PREPARATION FOR RAPID DIAGNOSIS OF DISEMINATED CANDIDIASIS. Jour Amer Acad Derm 19:6---dec 88, 1063-1066.

13. Jones. P. et al. EFFICACY OF KETOCONAZOLE VS NYSTATIN IN PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS IN NEUTROPENIC PATIENTES. Arch Inter MED vol 144, march 1984, pp 549-551.

14. Kirkpatrick, et al. HOST FACTORS IN DEFENSE AGAINST FUNGAL INFECTIONS. Am Jour Med , oct 30, 1984, pp 1-12.

15. Maksymiuk A. et al. SYSTEMIC CANDIDIASIS IN CANCER PATIENTS. Am Jour Med. oct 30, 1984, pp 20-27.

16. Pizzo, P. et al. EMPIRIC ANTIBIOTIC AND ANTIFUNGAL THERAPY FOR CANCER PATIENTES WITH PROLONGED FEVER AND GRANULOCYTOPENIA. Am Jour Med. 72, Jan 82, pp 101-110.

17. Pizzo, P. et al. INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHILD WITH CANCER, I. Jour Ped, 98 (3), march 81, pp 341-54.

18. Platerkamp, et al. DIAGNOSIS OF INVASIVE CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT SIGNS OF IMMUNE DEFICIENCY: A COMPARISON OF DETECTION METHODS IN HUMAN SERUM. Clin Pathol. 40:--1162-67, 1987.

19. Powdely. WG et al. AMPHOTERICIN B -RESISTANT YEAST INFECTION IN SEVERELY IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS. Am Jour Med, 84-may 88, 826-832.

20. Rodu, B. et al. THE PATHOGENESIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOLOGICALLY DETECTABLE ORAL CANDIDA IN ACUTE LEUKEMIA. Cancer, nov 1, 88, vol 62, pp 2042-46.

21. SERODIAGNOSIS OF CANDIDA INFECTIONS. Ed Lancet 2 (8520)-dec 13, 86. 1373-4.

22. Talbot, G. et al. PERSISTENT FEVER AFTER RECOVERY FROM GRANULOCYTOPENIA IN ACUTE LEUKEMIA. Arch Inter Med. 148. Jan-88, 129-135 pp.

23. Tasaatsu, Ito. et al. DISSEMINATED TRICHOSPORUM CAPITATUM INFECTION IN A PATIENT WITH ACUTE LEUKEMIA. Cancer 61, feb 1,

88, pp 585-588.

24. Thaler, M. et al. HEPATIC CANDIDIASIS IN CANCER PATIENTS THE ENVOLVING PICTURE OF THE SYNDROME. Ann Int Med. 108: 88--100 pp. Jan 88.

25. Trier, J. et al. ESOPHAGEAL, GASTRIC AND INTESTINAL CANDIDIASIS. Am Jour Med , oct 30, 84. pp 39-43.

26. USE OF THE CHITIN-SYNTESIS INHIBITOR NIKKOMYCIN TO TREAT DISSEMINATED CANDIDIASIS IN MICE. Jour Inf Diseas. 157, Jan - 88, pp 212-214.

27. Vargas y cols. CANDIDIASIS SISTEMICA. Bol Med Hosp Infan Mex. vol 42, num 7, Jul 1985. pp 430-34.

28. Wedgwood M A. PATOLOGIA INFECCIOSA PEDIATRICA. DOYMA. Es pana. 1984. Tomos I y II.

29. Wingard, et al. PREVENTION OF FUNGAL SEPSIS IN PATIENTS-WITH PROLONGED NEUTROPENIA: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACE BO CONTROL, TRIAL OF INTRAVENOUS MICONAZOLE. Am Jour Med .33. dec 87, pp 1103-09.

30. Jawetz, E. MANUAL DE MICROBIOLOGIA MEDICA. Ed El Manual Moderno. 7a ed. Mexico, DF. 1977.

31. Rodríguez Carranza. VADEMECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS.- tomo I y II. Universidad Nacional Autonoma de Mexico. 1984.

32. González Saldaña. MANUAL DE FARMACOS EN INFECTOLOGIA. Interamericana, Mexico, 1988.

33. Rojas, W. INMUNOLOGIA. Fondo Educativo Interamericano. - 6a ed. 1983.

**AGRADEZCO EL APOYO RECIBIDO POR LOS QFB  
ALEJANDRO BONIFAZ Y NORMA ROMERO DEL SER-  
VICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENE-  
RAL DE MEXICO PARA LA REALIZACION DE ES-  
TE TRABAJO.**