



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESPOROTRICOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.
ACTUALIZACIÓN DEL TEMA.”**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

GISELA ABRIL PRECIADO LINARES

ASESOR DEL TEMA

JOSÉ ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: GUTIERREZ RAMOS ABEL
VOCAL: BONIFAZ TRUJILLO JOSÉ ALEXANDRO
SECRETARIO: ARAIZA SANTIBAÑEZ JAVIER
1er. SUPLENTE: CAMACHO CRUZ ALEJANDRO
2° SUPLENTE: GILES GOMEZ MARTHA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

ASESOR DEL TEMA:

BONIFAZ TRUJILLO JOSÉ ALEXANDRO

SUPERVISOR TÉCNICO:

ARAIZA SANTIBAÑEZ JAVIER

SUSTENTANTE:

PRECIADO LINARES GISELA ABRIL

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

Al Laboratorio de micología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Índice general

Índice de figuras	1
Índice de tablas.....	1
Abreviaturas.....	2
❖ Introducción	3
▪ Definición.....	3
▪ Antecedentes históricos.....	3
❖ Epidemiología	5
▪ Distribución geográfica	5
▪ Género y edad.....	6
▪ Hábitat, fuente de infección y vía de entrada.....	7
❖ Inmunología.....	9
❖ Aspectos clínicos.....	12
❖ Complejo <i>Sporotrix schenkii</i>	15
▪ Microbiología.....	15
▪ Factores de virulencia.....	21
❖ Diagnostico	26
▪ Cultivos.....	26
▪ Examen directo, tinciones y biopsia.....	27
▪ Pruebas inmunológicas.....	27
❖ Tratamiento.....	30
❖ Resultados	31
❖ Discusión.....	37
❖ Conclusiones.....	42
❖ Bibliografía.....	43

Índice de figuras.

Figura 1. Línea del tiempo, 120 años de sucesos históricos y relevantes de la esporotricosis humana y animal, reporte del primer caso en México y en otros países de América.....	5
Figura 2. Distribución geográfica de los casos de esporotricosis en México desde 1914 hasta 2019.....	6
Figura 3. Esporotricosis linfangítica en pierna y pie.....	15
Figura 4. Relación filogenética entre miembros de relevancia clínica y ambiental en <i>Sporothrix</i> , basado en secuencia de calmodulina (exón 3-5)	17
Figura 5. Morfología de <i>Sporothrix</i> spp en su fase parasitaria y saprofitica.....	19
Figura 6. Modelo hipotético de la pared celular de <i>S. brasiliensis</i> y <i>S. schenckii</i> ...	23
Figura 7. Síntesis de melanina.....	25
Figura 8. Microconidios simpodiales con forma de “flor de margarita”	28
Figura 9. Representación de un cuerpo asteroide de <i>Sporothrix schenckii</i>	28
Figura 10. Cultivo y microscopia de <i>Sporothrix</i> sp.....	33
Figura 11 Examen directo de <i>Sporothrix</i> sp obtenido de medio de cultivo agar “alpiste negro”	34

Índice de tablas.

Tabla 1. Clasificación clínica con base en el comportamiento inmunológico de la esporotricosis.....	10
Tabla 2. Especies de <i>Sporothrix</i> , demostrando su similitud respecto al valor numérico de genes.....	20
Tabla 3. Comparación numérica de genes de virulencia / patogenia de las especies de <i>Sporothrix</i> patogénicas.....	21
Tabla 4. Datos de 25 casos pediátricos obtenidos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”	35

Abreviaturas

APC	Células presentadoras de antígeno
ACC	Acetil- CoA, Acetil coenzima A
DC-SIGN	<i>Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non integrin</i>
DHN	Dihidroxinaftaleno
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOPA	Dihidroxifenilalanina
FTR1	Permeasas de alta afinidad al hierro
HSP	Proteína de respuesta a calor
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFN-γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
LysM	<i>Lysin motif</i>
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>
μm	Micrómetro
PAMP	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PKS	Policétido sintasa
PPD	Derivado Proteico Purificado
PRR	Receptores de Reconocimiento de Patrones
SI	<i>Sensu lato</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
SOD	Superóxido dismutasa
Ss	<i>Sensu stricto</i>
TCD4	Linfocitos T cooperadores CD4
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TRL	Receptores tipo Toll

❖ Introducción

• Definición

La esporotricosis es la micosis de implantación, subcutánea crónica y profunda con mayor difusión en el mundo; sus agentes etiológicos son hongos dimorfos estrictos, comprendidos dentro del complejo *Sporothrix schenckii* (***S. schenckii***).⁽¹⁾

La enfermedad se caracteriza por lesiones nodulares que afecta principalmente la piel, el tejido celular subcutáneo y los ganglios linfáticos, con menor frecuencia afecta órganos como los huesos, pulmones, ojos y sistema nervioso central. La infección ocurre generalmente como resultado de la inoculación traumática del hongo en la piel; sin embargo, la inhalación de conidios puede conducir a infección pulmonar y diseminación sistémica, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.^(2,3)

• Antecedentes históricos

La primera descripción clínica de esporotricosis fue reportada por Schenck en 1898, quien aisló al agente de las lesiones en los dedos de un paciente tratado en el Hospital “John Hopkins” en Estados Unidos. Schenck cuidadosamente describió las características morfológicas, el desarrollo y los resultados de las inoculaciones de este microorganismo.⁽⁴⁾

Dos años después del aislamiento del hongo por Schenck, en 1900 Hektoen y Perkins propusieron el género *Sporothrix* (*Ascomycota: Ophiostomatales*). Durante este periodo, dos casos humanos fueron descritos en Chicago y en los años siguientes ***Sporothrix schenckii*** y especies relacionadas se convirtieron en los patógenos más importantes del orden Ophiostomatales. Once años después, en 1911 de Beurmann y Gougerot surgen controversias respecto a la pertenencia del hongo a los basidiomicetos y es en 1962 que Carlmichael y otros investigadores demostraron que el hongo no es un basidiomiceto sino un representante de phylum *Ascomycota*.^(4, 23)

En Brasil la enfermedad fue descrita por primera vez en 1907 por Lutz y Splendore, el agente etiológico fue aislado en ratas del sistema de alcantarillado que estaban naturalmente infectadas. Estos dos investigadores concluyeron que la infección natural “rata-rata”, es el resultado de mordeduras mediante las cuales el agente causal se inocula al tejido del hospedero; esta ruta fue comprobada al aislar varias veces al microorganismo y encontrar lesiones morfológicamente idénticas en la mucosa oral y del estómago de estos animales. ⁽⁴⁾

En Estados Unidos, en 1909 se describió la esporotricosis en caballos con abscesos, estos animales habían sido recolectados de los llamados casos de linfangitis epizoótica en Pensilvania y en el mismo año, Rispal y Dalous describieron un caso de esporotricosis tras la mordedura de un caballo; en Brasil los primeros informes de equinos infectados se reportaron en 1934. ⁽⁴⁾ Mientras que en México el primer caso de esporotricosis fue una mujer de 40 años originaria de Veracruz y fue descrito en 1913 por Gayón quien lo presentó a la Academia Nacional de Medicina y publicado por la Gaceta Médica de México en 1914, a partir de entonces se han registrado numerosos casos sobre todo en zonas templadas donde el hongo crece con facilidad, y en 1950 fue que Latapi reportó por primera vez un caso de esporotricosis infantil en México, en un niño de 3 años de edad. ^(4, 21-22)

En 1952 se reportó el primer caso de esporotricosis felina transmitida por zoonosis (gato- humano) en Nueva York; en esta década hubo predominio de la esporotricosis humana en áreas urbanas y la topografía preferente de las lesiones eran miembros superiores y cara (85%), con frecuencia de formas clínicas cutáneas y linfáticas y pocas veces presentaban manifestaciones sistémicas y diseminadas ⁽⁴⁾

Después de 122 años desde el descubrimiento de *Sporothrix*, se sabe que no se trata de un taxón monotípico, es decir que está formado por una sola especie, sino de un género diverso con una gran diversidad genética y ecológica, que se refleja en la gran cantidad de diferentes asociaciones

entre organismos y sus huéspedes. En 2018 Beer y colaboradores propusieron y demostraron las diferencias entre los géneros *Sporothrix* y *Ophiostruma* mediante estudios filogenéticos. Esta técnica permite caracterizar al agente *Sporothrix schenckii* ss de las especies que se relacionan, como *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. luriei*.^(4, 23)

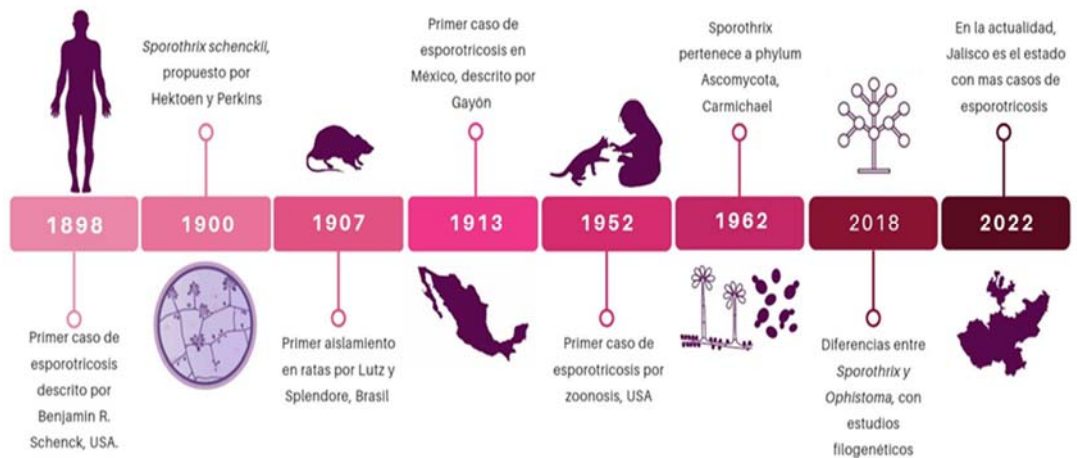


Figura 1. Línea del tiempo, 120 años de sucesos históricos y relevantes de la esporotricosis humana y animal, reporte del primer caso en México y en otros países de América. (Modificado de Rodrigues, Andersson Messias, et al. 2020)

❖ Epidemiología

• Distribución geográfica

Si bien se trata de una micosis de distribución universal, se observa con mayor frecuencia en países tropicales o subtropicales; ya que la mayor parte de los casos se han encontrado en México, América Central y del Sur, sin embargo, también se han comunicado casos en Estados Unidos, África, Japón y Australia, así como en Europa algunos casos intermitentes en países como Italia, España, Portugal, Reino Unido y Turquía^(2,3). En Latinoamérica la prevalencia estimada es del 0.1 al 0.5% particularmente en Brasil, Colombia, El Salvador, Uruguay y Venezuela,

mientras que en Argentina, Ecuador y Panamá el rango es de 0.01% a 0.02% ⁽³⁾.

En México la esporotricosis es, por frecuencia, la segunda micosis subcutáneas más atendida, no obstante, en algunos estados de la república ha llegado a ocupar el primer lugar dentro de este tipo de infecciones; las zonas geográficas con mayor prevalencia son el occidente en Jalisco y Nayarit y la zona centro que abarcan los estados de Guanajuato, Hidalgo, Puebla, Tlaxcala y la Ciudad de México. ^(1,2)



Figura 2. Distribución geográfica de los casos de esporotricosis en México desde 1914 hasta 2019. (Tomado de Toriello et al., 2020) ³

- **Género y Edad**

En la esporotricosis el género no es influyente, sin embargo, en algunos reportes la incidencia es mayor en el sexo masculino por las actividades que realizan, que por lo general implican traumatismos con plantas y accidentes físicos, como choques en motocicleta mientras que otros

autores reportan casos de contagio por rasguños de gato que frecuentemente coincide con mujeres jóvenes y adultas mayores por la constante convivencia con estos animales. (3,20)

En Brasil el padecimiento tiene dos picos de incidencia principales, en niños de edad escolar (5-15 años, promedio 30% de los casos) y en adultos jóvenes (16-35 años, 50%); en Perú se ha reportado una gran zona hiperendémica en donde cerca de 60% de los casos se presentan en niños menores a 15 años (1)

En México el predominio es en niños menores a 16 años, sin embargo, por falta de datos estadísticos fidedignos no se conoce el número aproximado de casos; en estados como Jalisco y Puebla existe un gran número de reportes; en un estudio epidemiológico realizado en una región de Puebla, se obtuvo una incidencia de 25 casos por 1000 habitantes; en donde para evaluar posibles reactores se aplicó el antígeno esporotricina L (el cual evalúa la respuesta celular a nivel tisular en personas que han estado en contacto con el hongo sin desarrollar la enfermedad) de manera intradérmica; obteniéndose un porcentaje de positividad de 44% de los individuos estudiados y de estos casi el 60% fueron niños menores a 15 años. Existen estudios en donde se demuestra la alta incidencia de esporotricosis en niños, donde concluyen que un porcentaje muy bajo de adultos desarrollan cierto grado de inmunidad por la edad, ya que por su condición como trabajadores rurales están más expuestos a la penetración del hongo. (1, 24)

- **Hábitat, fuente de infección y vía de entrada**

Los organismos de género *Sporothrix* forman parte del sistema saprofítico natural y se ubican en el medio ambiente. La principal vía de contacto del agente es cutánea mediante traumatismos con materiales en la naturaleza, en los cuales se encuentra presente el hongo, o también transmisión por zoonosis o en excremento de animales. Cuando

se inocula el hongo en la epidermis la entrada de hifas y conidios no tardan en sufrir el cambio dimorfo, es decir se vuelven levaduras, y en su forma levaduriforme puede permanecer en el sitio de entrada o diseminarse a otros sitios, generalmente siguen los vasos linfáticos. En altas zonas de endemia se ha comprobado que, mediante la entrada de conidios por inhalación, así el hongo accede al huésped por vía respiratoria donde estos pasan a su forma parasitaria, es decir se forman levaduras, lo que provoca casos pulmonares primarios, sin embargo, aunque el hongo se encuentra en el medio ambiente y pueda tener una interacción constante con el humano la incidencia en personas inmunocompetentes es baja ^(1,3, 23)

Debido a que las espinas de plantas o arbustos frecuentemente son la fuente de infección, a la enfermedad comúnmente se le conoce como “Micosis del rosal” o “Micosis del jardinero” ⁽³⁾. En la infección en niños, el principal mecanismo de inoculación es a través del contacto con los materiales contaminados durante actividades físicas (deportes o juegos), en los cuales ocurren traumatismos frecuentes perceptibles o imperceptibles (rozaduras, penetración de la piel con espinas, astillas, u otros materiales, etc.) ⁽²⁾.

En México por lo general la enfermedad se presenta a finales de otoño y principios de invierno, esto debido a que finaliza la temporada de lluvias y se alcanzan las condiciones óptimas tanto de humedad como de temperatura para el crecimiento del hongo y aumenta el contacto con vegetales y plantas que es en su mayoría donde habita el microorganismo.

Como se mencionó anteriormente *S. schenckii* penetra a través de la piel por traumatismos, sin embargo, también se puede presentar por la mordedura o rasguño de animales que habitan en lugares contaminados y que actúan como vectores indirectos o pasivos, algo que se ha

comprobado por diferentes autores que han hecho el aislamiento del hongo de las pezuñas, dientes, garras, etc.

Los animales que se relacionan con mayor frecuencia son roedores, aunque también ha habido casos que inician con mordeduras de reptiles o piquetes de insectos que motivan rascado del sitio y que de esta manera el hongo penetra en la piel. También ocurre con otros animales, principalmente armadillos, gatos, caballos y aves, por lo que la exposición ocupacional con estos animales es el principal factor de riesgo para la infección. ⁽²⁾ En la actualidad se ha reportado una epidemia en gatos domésticos (y escasos perros) que pueden transmitir la enfermedad al hombre; donde el aumento de casos fue hasta de 85% considerándola una verdadera zoonosis. ^(1,2)

❖ **Inmunología**

La esporotricosis es una micosis polimorfa y sus manifestaciones clínicas, más adelante descritas, van desde lesiones solitarias hasta formas sistémicas con afección de huesos y diferentes órganos. Este polimorfismo depende de las diferentes respuestas inmunológicas del huésped hacia el complejo *Sporothrix*, así como la virulencia de sus diferentes cepas. ^(8, 17)

Existe una propuesta de clasificación clínica de esporotricosis conforme su comportamiento inmunológico dividido en dos grupos:

- Hiperérgico-normérgico; donde la respuesta que presenta ante el antígeno intradérmico o esporotricina M (micelial) es normal y la presencia de levaduras que es la forma parasitaria es poca; las variedades clínicas más frecuentes con esta inmunidad son la cutánea linfangítica y la cutánea fija.
- Hipoérgico-anérgico; que presenta baja o nula respuesta al antígeno intradérmico y existe presencia de levaduras, las formas clínicas que incluye son las menos frecuentes y su comportamiento es

oportunista: la cutánea diseminada, cutánea superficial, osteoarticular, pulmonar y visceral ⁽⁸⁾

Tabla 1. Clasificación clínica con base en el comportamiento inmunológico de la esporotricosis (Tomado de Amado y Bonifaz, 2011)

GRUPOS	FORMAS CLÍNICAS
HIPERÉRGICO O NORMÉRGICO (95%)	Cutánea linfangítica, 70% Cutánea fija, 25%
HIPOÉRGICO O ANÉRGICO (5%)	Cutánea diseminada (hematógena) Cutánea superficial Osteoarticular Pulmonar y sistémica (visceral)

Los hongos poseen varias particularidades respecto a su interacción con las células del sistema inmunológico del hospedero; como ya se ha mencionado *Sporothrix sp* es un hongo dimorfo, lo cual le permite tener la capacidad de llevar a cabo una morfogénesis en respuesta a estímulos ambientales o propios del hospedero, lo que facilita la evasión inmunológica y la diseminación en el individuo y también su asociación como un factor de virulencia. ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Las células presentadoras de antígeno (APC) como las células dendríticas y macrófagos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que activan el sistema inmune innato y son capaces de detectar las diferentes estructuras moleculares que componen las paredes celulares, en este caso fúngicas liberando citocinas proinflamatorias y modulan la inmunidad adquirida mediante las células dendríticas. ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

La pared celular es una estructura única que confiere una fuerte protección contra todo tipo de estrés ambiental y es la principal fuente de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los cuales median la

interacción, en este caso, hongo-hospedero durante el proceso de reconocimiento por parte de las células del sistema inmunológico. Los principales PRR involucrados en la identificación de los PAMP fúngicos incluyen la familia del receptor de lectinas Tipo-C, como Dectina-1, Dectina-2, SIGNR y el receptor de manosa; y receptores tipo Toll (TRL), aunque aún no han sido identificadas las PRR que reconocen *S. schenckii*, por frecuencia en la infección con otros hongos se considera a los receptores TLR 2 y TLR 4 que inducen la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , y la Dectina-1 reconoce β - glucanos mientras que el reconocimiento patogénico de células dendríticas por SIGNR y el receptor de manosa inducen respuestas inmunológicas TH2.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Realmente existen pocos estudios de inmunidad frente a *Sporothrix* spp., la forma de lesiones de esporotricosis se puede explicar por el tipo de respuesta inmune que el huésped presente frente a *S. schenckii*, que generalmente esta mediada por linfocitos T CD4⁺ y macrófagos los cuales tienen un papel importante contra la diseminación del hongo. La presencia de concentraciones elevadas de IFN- γ e IL-2 en las primeras fases de la infección sistémica y su disminución cuando hay un aumento constante de la de IL-4 indica la presencia de la respuesta celular inmune durante las primeras etapas de la enfermedad, con la participación de los linfocitos cooperadores Th2, mientras que la esporotricosis cutánea activa con mayor potencia células dendríticas para posteriormente activar una respuesta inmune Th1.^(9, 17)

S. schenckii en su pared celular tiene dos antígenos (péptido-ramno-mananas), uno proviene de la fase micelial y otro de la fase levaduriforme, la composición química de ambas es la misma y se forma por un glucopéptido, que se describirá más adelante, donde se ha propuesto que la fracción del polisacárido es responsable de la antigenicidad y desencadena una respuesta inmune principalmente de tipo celular y que

interviene en los fenómenos de adhesión del hongo a las células del huésped. ⁽⁸⁾

La producción de melanina en la pared celular y la producción de algunas enzimas son factores de virulencia importantes, que funcionan como sistema de evasión de mecanismos inmunológicos del huésped, ya que protege al hongo de agentes oxidantes, así como se reduce la fagocitosis; también se ha reportado que disminuye la absorción de ciertos medicamentos en los tejidos del huésped presentando resistencia o disminución de la sensibilidad a antibióticos como anfotericina B y caspofungina ^(9, 11, 13)

❖ Aspectos clínicos

Uno de los factores más importantes para la evolución clínica de la esporotricosis es el tamaño del inoculo y la profundidad con la cual se depositan los conidios del hongo en los tejidos del huésped. ⁽²³⁾

Como se ha mencionado, la esporotricosis es una enfermedad polimorfa e incluye formas cutáneo linfágica, cutánea fija, cutánea diseminada y cutánea superficial además de formas extra cutáneas como la pulmonar, visceral y osteoarticular entre otras. ⁽⁸⁾

Debido al polimorfismo de la esporotricosis existen muchas clasificaciones clínicas; la mayoría coincide en dividir los aspectos clínicos de acuerdo con su relación inmunológica. ⁽¹⁾

En México el 70% de los casos corresponden a la esporotricosis cutánea – linfática o linfagítica y se presenta en miembros superiores, inferiores y cara. La primera lesión se presenta en el sitio de entrada del hongo, donde principalmente se forma un chancro esporotricósico que se constituye por aumento de volumen, eritema y lesiones gomosas, así como úlceras no dolorosas y pocas veces con presencia de prurito, 10 a 15 días después aparecen lesiones similares en forma lineal y escalonada, ocupando los vasos linfáticos regionales hacia los ganglios de mayor importancia. Cuando

las gomas llegan a ulcerarse por traumas o por infecciones bacterianas agregadas se forman grandes placas con costras sanguíneas y melicéricas rodeado por un halo eritemato violáceo; en un cuadro crónico algunas lesiones involucionan y aparecen otras. En niños es frecuente la aparición de esporotricosis linfangítica de la cara tanto de manera unilateral como bilateral y se manifiesta en forma queiloide. (1,5)

En la esporotricosis después de la formación del complejo cutáneo-linfático, que ocurre por la interacción con la respuesta inmune; a partir de la formación del complejo la enfermedad tiende a seguir dos cursos:

El primero que es la involución de las lesiones y la cura espontánea lo cual ocurre en bajo porcentaje, o bien, el segundo y que a mayor frecuencia ocurre que es la tendencia de extenderse por contigüidad, dando placas verrugosas o lesiones gomosas escalonadas, que afectan vasos linfáticos regionales y finalizan en el ganglio linfático principal (cuello, axila, ingle); cuando existe diseminación a otros órganos es por estados o enfermedades inmunosupresoras. En niños es frecuente que la esporotricosis cutáneo – linfática afecte en la cara y puede ser unilateral o bilateral. (1, 8)

La esporotricosis pulmonar se inicia y sigue un curso similar al de tuberculosis, es decir, se establece inicialmente el primo contacto y más tarde aparece la esporotricosis primaria pulmonar como un cuadro neumónico asintomático en el 98% de los casos; a partir de estos es más fácil la diseminación sistémica. Es importante citar que es una forma rara.

(1)

Otra forma en que se presenta la esporotricosis es la “cutánea- fija” que aparece en 25% de los casos, es crónica y como su nombre lo dice, es localizada y no tiende a la diseminación, se forma del mismo chancro esporotricósico dando paso a una lesión única de característica verrugosa, de bordes definidos, con halo eritemato violáceo, cubierta con escamas y costras melicéricas generalmente asintomática. Esta forma es limitada

debido a que el paciente tiene una buena respuesta inmunológica y tienden a curarse por sí mismos de manera espontánea. (1,8)

Las formas más raras en las que se presenta la esporotricosis son la cutánea- superficial, la cutánea- hematógena y la pulmonar:

La cutánea-superficial se cree que es una variante de la cutánea- fija; se constituye por placas eritemato-escamosas, violáceas y pruriginosas; generalmente se presentan en la cara, sin embargo, se ha observado que la placa no se mantiene fija, sino que avanza con lentitud sin afectar vasos y ganglios linfáticos, y a pesar de lo superficial de las lesiones la mayoría de los casos son inmunológicamente hipoérgicos o anérgicos. (1,8)

La cutánea- hematógena o también llamada cutánea-diseminada, se asocia estados de inmunosupresión, ya sea por alguna enfermedad o proceso que abate la inmunidad celular (diabetes, VIH-SIDA, embarazo, etc.), por ello se cree que el agente etiológico actúa como oportunista mientras que el huésped presenta una respuesta inmunitaria prácticamente anérgica; las lesiones que presentan son de morfologías nodo-gomosas, úlceras y placas verrugosas en cualquier parte de la piel incluyendo mucosas. Esta variedad tiende a diseminarse en huesos y articulaciones e incluso hacia el sistema nervioso central (SNC) lo cual lo lleva a un mal pronóstico. (1,8)

Las formas extra cutáneas son poco frecuentes, entre las cuales se encuentran el tipo pulmonar, donde la mayor parte de los casos son primarios y provienen de zonas endémicas; se divide en dos tipos, el crónico, donde la mayoría de los pacientes son asintomáticos (98%); se presenta de manera autolimitada con zonas cavitarias similares a la tuberculosis, mientras que los casos sintomáticos cursan como una neumonía con tos y expectoración escasa. Y el segundo tipo es agudo, progresivo e involucra ganglios linfáticos sobre todo los ganglios traqueobronquiales; la sintomatología es variada y generalmente acompañada de pérdida de peso, tos con abundante expectoración, disnea

y fatiga; en ambos casos, en pacientes inmunosuprimidos la diseminación es frecuente ^(1,8)

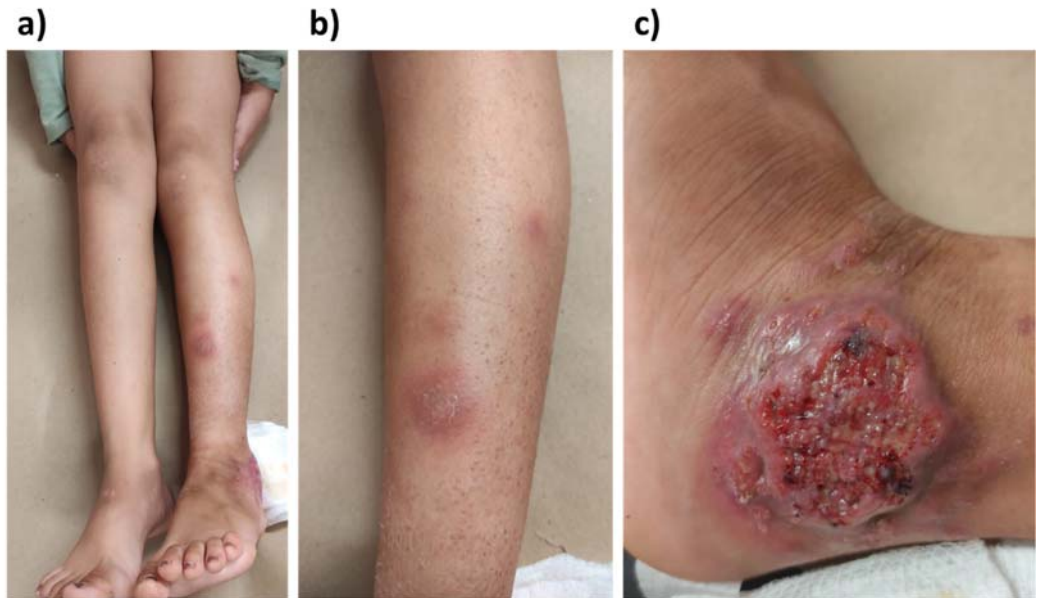


Figura 3. Esporotricosis linfangítica en pierna y pie. **a) y b)** Lesiones nodulares subcutáneas en área frontal media tibial con extensión al primer tercio, cara lateral. **c)** Úlcera en área maleolar externa miembro pélvico izquierdo

❖ **Complejo *Sporotrix schenkii***

- **Microbiología.**

Los hongos del género *Sporothrix* son saprofitos que a menudo se encuentran en el ambiente y habitan sobre materia en descomposición y materia vegetal; vegetación seca o vegetación fresca como forraje y plantas espinosas. ^(3,6)

Como resultado de la diversidad genética, ecológica y biológica, la taxonomía históricamente es inconsistente; actualmente *Sporothrix* alberga 53 especies descritas **[Figura 4]**, obtenida de estudios filogenéticos que demostraron los límites de especies en *Sporothrix*, lo que permitió caracterizar el agente clásico *S. schenkii sensu stricto* (*S. schenkii* ss) y especies relacionadas que incluyen *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. luriei*. ⁽⁴⁾

Durante mucho tiempo el género *Sporothrix* medicamente relevante se clasifico como “un complejo de especies” llamado complejo *S. schenckii* y comprende seis especies *S. albicans*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. luriei* y *S. schenckii* ss. ^(1, 3)

Dentro del género *Sporothrix* las especies que constituyen el clado “clínico o patógeno” son *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* y *S. luriei*, mientras que en el clado “ambiental” se encuentran las especies *S. mexicana*, *S. humicola*, *S. pallida*, *S. chilensis*, y *S. stenoceras* que raramente causan infecciones a mamíferos. ⁽³²⁾ Si bien comprende una diversidad de organismos que tienen una amplia distribución geográfica de *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. luriei* y *S. schenckii* raramente se han aislado en la naturaleza. ⁽³⁾

En general se estima que las especies con relevancia medica de *Sporothrix* spp crecen en suelos con un amplio rango de temperatura entre 6.6°C y 28.84°C y humedad relativa entre el 37.5% y 99.06%. ⁽⁶⁾

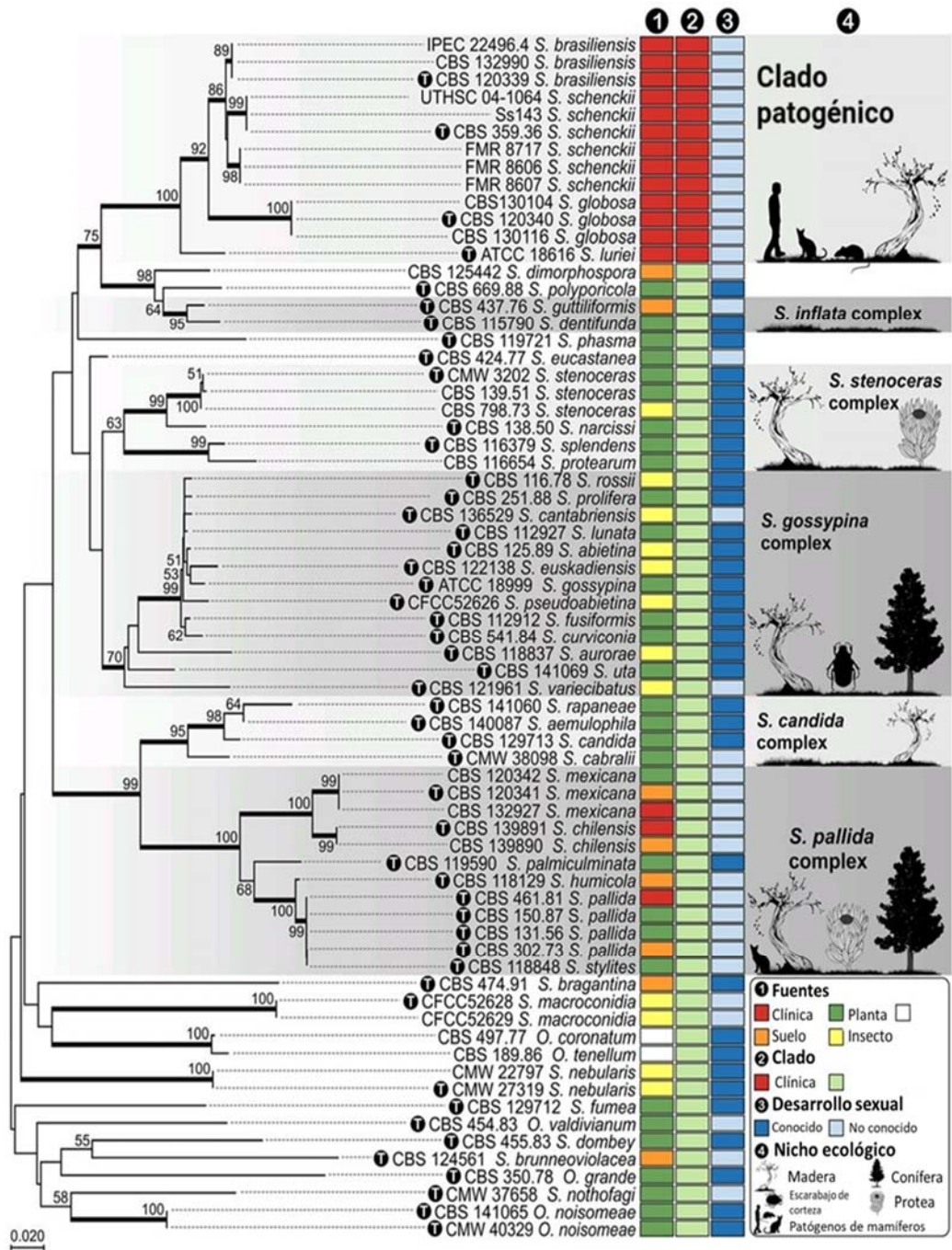


Figura 4. Relación filogenética entre miembros de relevancia clínica y ambiental en *Sporothrix*, basado en secuencia de calmodulina (exón 3-5). Origen (clínico, plantas, suelo, insectos, etc.), clado genético/ complejo de especie, desarrollo sexual y nicho ecológico en *Sporothrix* y especies relacionadas que estén presentes (Tomado de A.M Rodrigues et. al., 2020) ⁴

- Fenotipo

Las colonias de *Sporothrix spp* inicialmente son de color claro y de aspecto cremoso y con el tiempo pueden virar a café, gris oscuro o casi a tonalidad negra, las características micro morfológicas son importantes para la caracterización del hongo sobre todo las especies de interés clínico al momento de realizar el diagnóstico de laboratorio. ⁽⁴⁾

Las colonias filamentosas de *Sporothrix* presentan hifas hialinas septadas delgadas (1- 2 μm de ancho) con dos tipos de conidios: conidios primarios o simpodiales, que son hialinos y de pared delgada, además son de forma ovalada o elíptica y están dispuestos en forma de flor de margarita al final del conidióforo; y conidios secundarios o conidios sésiles, que son de color marrón y paredes gruesas y emergen de las hifas indiferenciadas, suelen ser piriformes, ovoides o esféricas Mientras que las colonias de levadura inicialmente son de color crema hasta amarillo grisáceo, microscópicamente estas colonias se componen de células redondas u ovaladas con forma de “puro” con una o varias gemaciones como se muestra en la **[Figura 5]** ⁽⁴⁾

Se ha mencionado que el dimorfismo ayuda a confirmar la identidad de las especies de *Sporothrix* incluyendo el clado clínico ya que *Ophiostoma*, *Pesotum* y *Rhinocladiella* pueden producir conidios similares a los conidios primarios de *Sporothrix spp*. ⁽⁴⁾

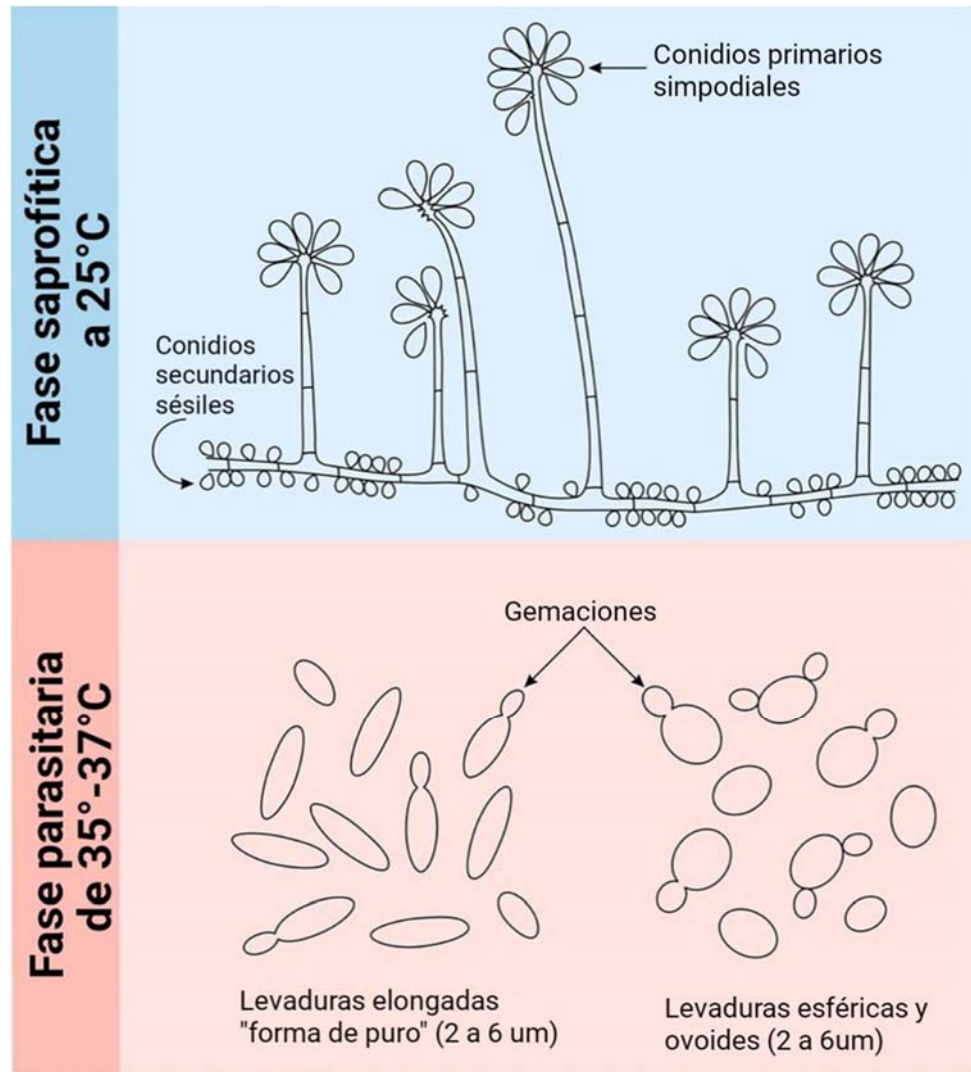


Figura 5. Morfología de *Sporothrix* spp en su fase parasitaria y saprofítica. Durante su crecimiento *Sporothrix* desarrolla hifas hialinas septadas con conidióforos erectos; producen dos tipos de conidios: Conidios hialinos de pared delgada (conidios primarios o simpodiales) o conidios marrones oscuro de pared gruesa (conidios secundarios o sésiles) La fase patogénica es característica en sus levaduras ovoides o esféricas que a veces se elongan en forma de puro. (Tomado de A.M Rodrigues et. al, 2020) ⁴

- Filogenética

Además del género *Sporothrix*, el dimorfismo térmico se observa en otros hongos patógenos endémicos como *Blastomyces* spp., *Coccidioides* spp, *Histoplasma capsulatum*, entre otros, de estos hongos patógenos, el género *Sporothrix* se coloca en la clase *Sordariomycetes* y el orden

Ophiostomatales. Hasta ahora pocos estudios describen los atributos genómicos de las especies individuales patógenas de *Sporothrix*, como *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. pallida* y *S. schenckii*, el análisis completo del genoma de *S. brasiliensis* y *S. schenckii* demuestran la presencia de varios factores de virulencia como el dominio “lysin motif” (LysM), adhesinas y proteasas, y la múltiple expansión/contracción de la familia de genes (dominio LysM, GtPasa, policetidosintasa y enoilreductasa) en sus genomas. ⁽⁶⁾

La genómica comparativa de las especies de *Sporothrix* ayuda a entender la biología del genoma. Prakash y colaboradores realizaron un análisis filogenético de los genes responsables de la interacción huésped - patógeno y la evolución de las especies patogénicas de *Sporothrix* comparado con otros hongos patogénicos dimorfos

En el análisis se muestra un total de 39 genomas fúngicos, donde las especies patogénicas de *Sporothrix* tienen aproximadamente un número similar de genes comparado con las menos patogénicas como *S. pallida*

Tabla 2. Especies de *Sporothrix*, demostrando su similitud respecto al valor numérico de genes. La precisión de la predicción de genes muestra una similitud del 80 - 100% de los genes de *S. schenckii*, *S. brasiliensis* y *S. globosa*, mientras que *S. pallida* solo el 60% de los genes mostro >40% de similitud con los genes de *S. schenckii*. ⁽⁶⁾

Especies de <i>Sporothrix</i>	S. brasiliensis	S. globosa	S. schenckii	S. pallida
No. de genes	8715	8983	8719	9845

La virulencia / patogenicidad asociada a los genes en las especies de esporotricosis muestra un número similar de genes en su genoma, los genes de virulencia identificados fueron genes asociados a la pared celular (enzimas activas en carbohidratos) así como dominios extracelulares, genes que se involucran en la respuesta al estrés, y la adquisición de hierro, moléculas de señalización celular y diversas proteasas. Los genes de

respuesta a estrés como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, peroxidasa y la proteína de respuesta a calor (HSP) se conservan en las especies patogénicas de *Sporothrix* y de otros hongos dimorfos; debido a que el hierro y los metales asociados a la virulencia fúngica y patogenicidad, generalmente se adquieren del huésped mediante vías reductoras o por sideróforos por el transporte de hierro, los genes de adquisición de hierro y las vías reductoras, como permeasas de alta afinidad a hierro (FTR1), multi cobre oxidasa, y reductasa férrica, se conservan en las especies de *Sporothrix*.

Tabla 3. Comparación numérica de genes de virulencia / patogenicidad de las especies de *Sporothrix* patogénicas ⁽⁶⁾

Especies de <i>Sporothrix</i>	<i>S. brasiliensis</i>	<i>S. globosa</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>S. pallida</i>
No. de genes asociados a virulencia / patogenicidad	1650	1758	1699	2020

Las características de la genómica comparativa de las especies patogénicas de *Sporothrix* tienen más del 85% de sintenia del genoma entre las mismas especies.

- **Factores de virulencia**

- **Dimorfismo**

Entre los mecanismos fisiopatogénicos y factores de virulencia de *Sporothrix* spp se encuentra el dimorfismo fúngico que es la habilidad de algunos hongos para exhibir un cambio fenotípico, en la esporotricosis el hongo es micelial en su forma infecciosa mientras que, en su forma parasitaria dentro del huésped, cambia a levadura. ^(7,8,13)

- **Componentes de la superficie celular**

La virulencia del complejo *S. schenckii* se ha atribuido a la presencia de ciertos componentes celulares que se involucran en la interacción con el huésped como adhesinas presentes en la superficie celular que favorecen la adhesión a las células epiteliales y la matriz extracelular o también la habilidad de revertir peróxido de ergosterol a ergosterol que se ha propuesto como mecanismo de evasión de la respuesta fúngica ⁽¹³⁾

- **Pared celular**

La pared celular es el elemento más externo de la célula fúngica y es el primer punto de contacto entre el hongo y el huésped; de *S. schenckii* se sabe poco de la composición de su pared celular en comparación con otros hongos, pero los componentes que la diferencian de otras estructuras fúngicas consisten en glucanos alcalino-solubles e insolubles, que se encuentran en la misma proporción en ambas fases morfológicas del hongo (micelial y levaduriforme). ^(8,13,14)

La composición química como se mencionó antes se forma por un glucopéptido constituido por una fracción polisacáridica con quitina, manosa, galactosa, glucosa y L-ramnosa, este último carbohidrato no se ha encontrado en otros hongos patógenos lo cual lo vuelve específica al momento de identificar al hongo, también contiene una fracción peptídica que se compone de treonina, serina, ácido aspártico y ácido glutámico. Las ramnomananos y galactomananos de la pared celular del clado patogénico de *Sporothrix* spp influyen en la función de los macrófagos inhibiendo la fagocitosis. ^(8, 13)

Como se sabe, la pared celular es la estructura fúngica más externa y es el primer punto de contacto con el huésped para infectar y colonizar, además es una estructura dinámica que puede variar de acuerdo con las condiciones ambientales, lo que asume que la plasticidad de la pared celular de *Sporothrix* spp puede ocurrir dentro del huésped. ⁽¹⁴⁾

Algunos glico-conjugados de la pared celular, la quitina y la β -1-3 y β -1-6-glucanos se encuentran en las especies patogénicas y no patogénicas, se involucran en la respuesta inmune y son conocidos como PAMP's. La exposición de quitina y β -glucanos en la superficie del hongo favorecen su unión con los PRR's correspondientes expuestos en las células del huésped permitiendo la absorción del microorganismo o secretando las citocinas específicas. ⁽¹⁴⁾

Las diferencias en la arquitectura y la composición de la pared celular del hongo impactan en el reconocimiento por las células inmunes del huésped y la fagocitosis aumenta o disminuye entre las diferentes especies. ⁽¹⁴⁾

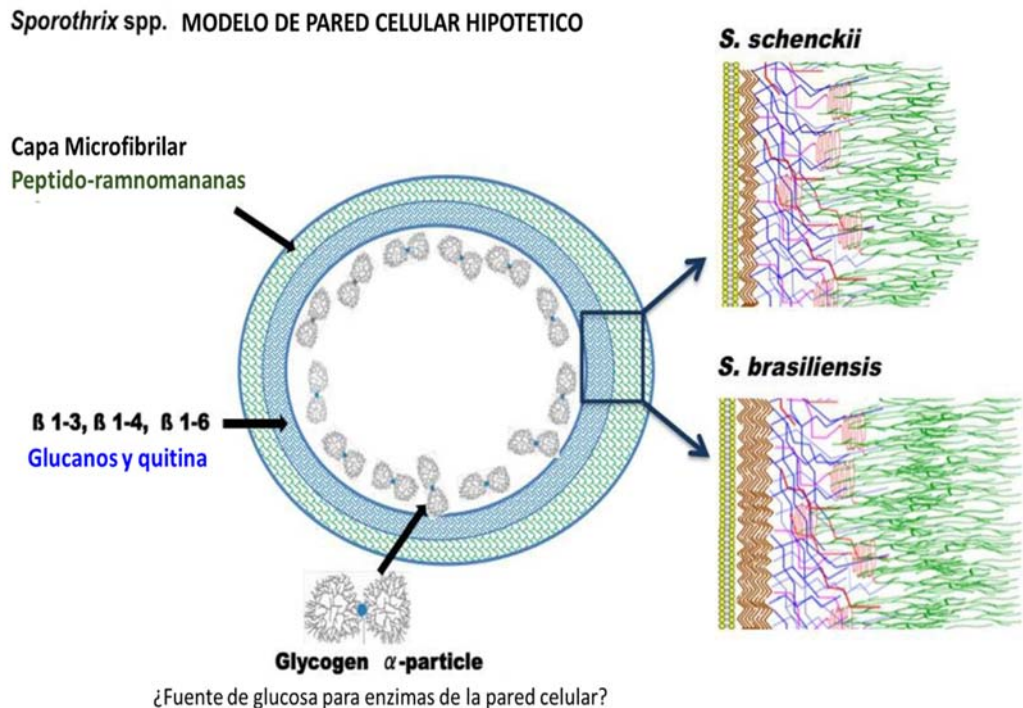


Figura 6. Modelo hipotético de la pared celular de *S. brasiliensis* y *S. schenckii*. Indicando la presencia del péptido – ramnomanana localizado en la parte externa de la capa fibrilar (verde); quitina(café) y β -glucanos 1-3 (azul) y 1-6(rosa); los β -glucanos se encuentran en la capa más interna. El contenido de quitina, β -glucanos, ramnomananas y aminoácidos y la composición de azúcares de la pared celular no cambian mucho entre *S. brasiliensis* y *S. schenckii*, sin embargo, la pared celular de *S. brasiliensis* tiene 30% más quitina y 100% más ramnosa que la pared celular de *S. schenckii* (Tomado de Lopes-Bezerra, 2018)

- Producción de melanina

Otro factor de virulencia importante es la producción de melanina en la pared celular tanto de los conidios como de la forma levaduriforme que presenta *Sporothrix*; la mayoría de las especies del complejo *S. schenckii* cuenta con la habilidad de sintetizar melanina o compuestos parecidos a la melanina, además de contribuir a su virulencia favorece en la protección del hongo contra la respuesta inmune del huésped ya que se protege frente la acción de agentes oxidantes y reduce la fagocitosis e inducción de muerte celular. ^(9,11)

Sporothrix produce compuestos parecidos a la melanina también llamados alomelanina o melaninas DHN, por su precursor dihidroxi-naftaleno, que son pigmentos derivados a partir de acetatos por la vía pentacétida a través de la poliketido sintasa (PKS) y generalmente son de color negro o café ^(11,12). Cuando el ciclo del ácido tricarbóxico está saturado, las unidades de Acetil-CoA generadas después de la glucólisis se convierten en pentacétidos que se utilizan para la síntesis de melanina DNH. Las levaduras también producen melanina durante la infección, esto reduce su fagocitosis por macrófagos y que favorece el desarrollo de la infección ⁽¹⁰⁾

Sporothrix spp también tiene la capacidad de producir melanina vía dihidroxifenilalanina (DOPA), por la actividad de tirosinasas o lacasas que hidroxilan DOPA a dopaquinona; este pigmento se acumula en la pared celular de las levaduras, hifas y conidios del hongo. ^(10,13)

En presencia de tirosina *S. schenckii* ss, *S. brasiliensis*, *S. globosa* son capaces de producir piomelanina, pigmento que también se involucra en su virulencia. ⁽¹³⁾

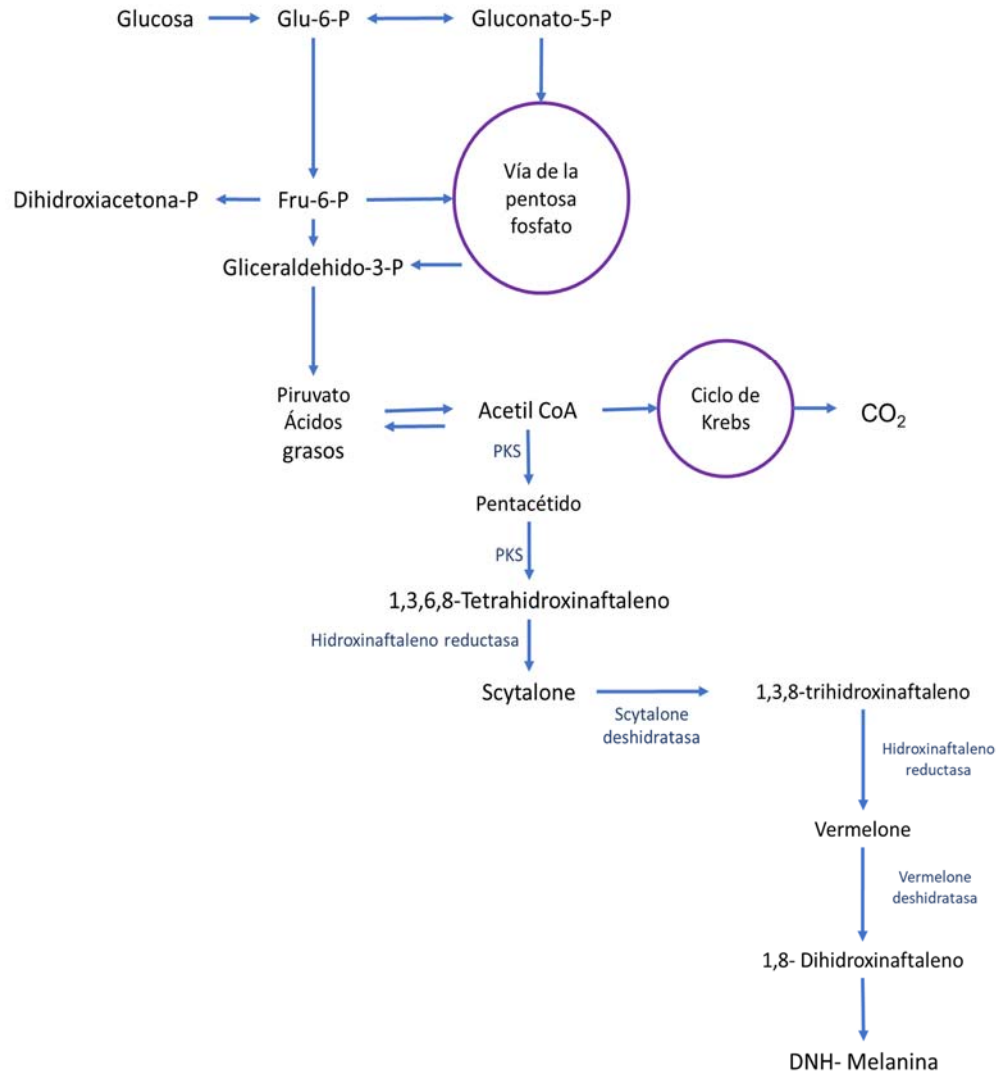


Figura 7. Síntesis de melanina. Vía metabólica para la síntesis de melanina DNH o alomelanina a partir de Acetil Coenzima A (Acetil-CoA), mediante la vía pentacética. (modificado de Urán et al., 2008)

- Termo tolerancia

No todas las cepas provenientes del medio ambiente tienen la capacidad de adaptarse a altas temperaturas, generalmente las cepas de interés clínico son las que demuestran mayor tolerancia a la temperatura del cuerpo humano (35°C – 37°C); sin embargo, se han reportado casos en los que cuando el microorganismo presenta una baja tolerancia muestra mayor

incidencia de la forma clínica cutánea- fija, mientras que a mayor termo tolerancia la incidencia es mayor en la forma linfocutánea ⁽¹³⁾

- **Proteasas**

Existen enzimas extracelulares como la fosfatasa acida que juegan un papel importante en la interacción entre las levaduras de *Sporothrix* spp y los macrófagos y otras células del huésped. ⁽¹³⁾ La habilidad del complejo *Sporothrix* para invadir tejidos cutáneos se asocia con proteasas como serina y aspartil proteasa, fosfatasa acida, colagenasa, caseinasas, gelatinasa, mientras que *S. brasiliensis* muestra actividad de ureasas y DNAsas que tienen un papel clave en la patogenia. La presencia de las proteasas puede variar dependiendo la virulencia de las especies del complejo *Sporothrix*, algunas especies como *S. brasiliensis* expresan menos factores de virulencia que *S. schenckii* ss., aun cuando es más virulenta, lo que demuestra que su mecanismo patogénico es más complejo al involucrar proteasas y otras moléculas para evadir el sistema inmunológico del huésped. ^(13,15)

❖ **Diagnóstico de laboratorio.**

• **Cultivos.**

De manera rutinaria, en la mayoría de los laboratorios de diagnóstico, para identificar *Sporothrix* spp se usan métodos fenotípicos estandarizados, por características macroscópicas y microscópicas, esto último únicamente cuando son directamente de cultivos del hongo que se detallan en seguida. El cultivo en medios de cultivo Sabouraud dextrosa agar; sigue siendo el método más utilizado y de referencia; una vez inoculado se debe incubar de 25 a 28°C, cuando crece el hongo en este medio origina colonias filamentosas en las que microscópicamente se observa micelio delgado con microconidios sésiles y simpudólicos. Debido a que el complejo *Sporothrix* presenta dimorfismo, para obtener colonias levaduriformes se usan medios enriquecidos como agar gelosa sangre y agar chocolate los cuales se

incubaban a 37°C; en su crecimiento se observan levaduras elongadas con formas de "puro" o "navecillas". (1,6)

Las colonias de las especies del complejo *Sporothrix* se desarrollan con rapidez al inicio, son colonias limitadas, de aspecto membranosos radiadas y de color blanquecino o beige, posteriormente desarrollan micelio aéreo y la colonia se vuelve acuminada; en el centro se generan cúmulos de micelio llamados "coremium"; en la periferia de la colonia se conserva el aspecto mucoso y el color cambia a café oscuro; dependiendo de los medios de cultivo y la capacidad de la cepa para formar o no pigmentos melánicos (1)

- **Examen directo, tinciones y biopsias**

Las muestras obtenidas de las lesiones de los pacientes pueden analizarse a la microscopía mediante tinciones (Gram, Giemsa, PAS y Grocott), las cuales sin embargo no son útiles debido a que en muy pocas situaciones es posible observar las levaduras, que son la fase parasitaria del complejo *Sporothrix*, solo en casos extraordinarios se observan levaduras y cuerpos asteroides [Figura 9] o en los casos donde se presentan formas anérgicas (diseminadas y pulmonares) se observan grandes cantidades de levaduras de formas elongadas así mismo, existen métodos alternativos que incluyen la histopatología, la citopatología y la inmunohistoquímica que reportan sensibilidades de 91.3%, 87.0% y 88.6% respectivamente, sin embargo, al igual que con las tinciones y los exámenes directos no es fácil observar estructuras levaduriformes, por lo cual es imprescindible realizar los cultivos. (1,4,18)

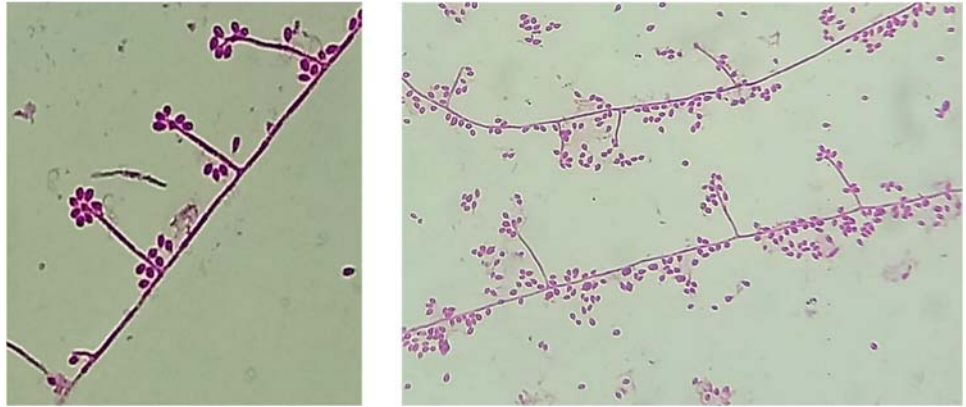


Figura 8. Microconidios simpodiales con forma de “flor de margarita”. Tinción con eritrosina, aumento microscópico 40x.

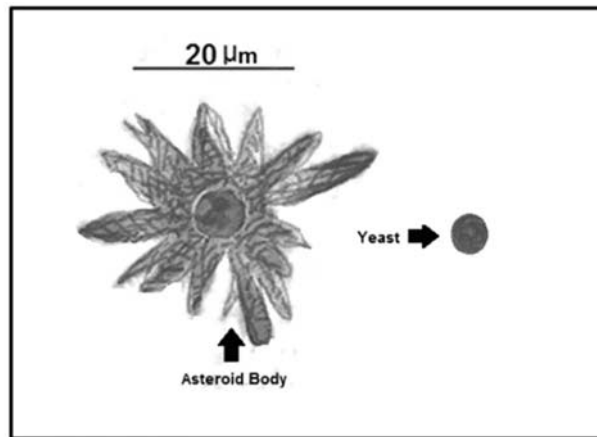


Figura 9. Representación de un cuerpo asteroide de *Sporothrix schenckii*. Los cuerpos asteroides pueden medir hasta 100 μm, un mayor tamaño comparado con la forma levaduriforme, que mide de 2 a 6 μm. (Tomado de Hernández-Chávez et al., 2017)³⁴

- **Pruebas inmunológicas**

-Esporotricina

Por el dimorfismo del complejo *Sporothrix* se presentan dos estructuras antigénicas: Esporotricina M que es la proveniente de la fase micelial y Esporotricina L, que proviene de la fase levaduriforme, sin embargo, es más utilizada para la búsqueda de reactivos positivos por ser más barata y de

fácil obtención, mientras que la esporotricina M se utiliza más en el diagnóstico clínico como se explica a continuación. ⁽⁸⁾

-Intradermorreacción con esporotricina M (micelial).

Una prueba utilizada en algunos países del mundo, (incluido México), es la aplicación de esporotricina M; la intradermorreacción con esporotricina micelial se efectúa usando la fracción química del complejo molecular péptido – polisacárido, constituido por ramnomanos (penta y tetrasacáridos) específicos de *Sporothrix spp.* Se administra una décima de mililitro del antígeno a una dilución 1:2000; vía intradérmica en el antebrazo o espalda. ^(1,33)

Para su interpretación se realiza una lectura con los mismos criterios del derivado proteico purificado (PPD) obtenido de *Mycobacterium bovis*; prueba para detección de tuberculosis. Presenta una respuesta inmediata 5 a 10 minutos después de la aplicación de la esporotricina; que se caracteriza por eritema y prurito, lo que indica liberación de histamina. La prueba que se considerará positiva se obtiene entre 24 y 48 horas después de su aplicación, donde se forma una zona indurada, eritematosa y dolorosa de 5 mm de diámetro o mayor la cual es causada por la migración de células inmunocompetentes hacia el sitio de inoculación del antígeno (aproximadamente 5×10^7 células/mL). Generalmente es una prueba muy específica, sin embargo, existen casos negativos en pacientes inmunosuprimidos o anérgicos; también existen casos falsos positivos en individuos que tuvieron la enfermedad, ya que la respuesta se mantiene positiva por la memoria inmunológica, es importante mencionar que en los casos diseminados el resultado suele ser negativo. Para Estados Unidos y la Unión Europea este método aun no es aceptado ^(1,18, 33)

-Otras pruebas de diagnostico

Debido a la eficacia con la que responden los medios de cultivo, los ensayos serológicos y de otro tipo no son muy solicitados cuando se trata de casos

cutáneos; sin embargo, se vuelven de gran importancia cuando son formas sistémicas y pulmonares. La serología es muy sensible para la detección de anticuerpos, específicamente IgG, contra los antígenos de *Sporothrix*, esto lo vuelve una herramienta auxiliar para diagnóstico de formas clínicas que se asemejen a otras enfermedades cutáneas; la mayoría de los casos requieren sólo una muestra de suero y permite hacer un diagnóstico presuntivo de infección reciente o activa, la serología es fundamental para comprender la prevalencia y transmisión del hongo en áreas endémicas y también ayuda en la orientación del tratamiento de la enfermedad. Los estudios más importantes son la precipitinas, aglutininas y fijación del complemento, aunque se realizan con poca frecuencia. Se pueden usar otras técnicas como inmunoblot, inmunofluorescencia, aglutinación por látex entre otras, sin embargo, ninguna de estas pruebas serológicas puede diferenciar las diversas especies de *Sporothrix*.^(1,4)

Los métodos de secuenciación de DNA también son útiles en el diagnóstico de esta micosis. La secuenciación por PCR es otra herramienta que ayuda al diagnóstico de esta micosis, por medio de amplificación de fragmentos de DNA, para este estudio son utilizados: el gen Calmodulina, la región ITS1-2 así como el gen quitina-sintetasa, ChS1, el gen 26S rDNA y el gen topoisomerasa II. La espectrometría de masas MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) es utilizada para la identificación rápida y específica para hongos, se ha vuelto una herramienta prometedora, simple, rápida y apropiada que permite la identificación de las especies más frecuentes de esporotricosis y que comienza a reemplazar los métodos de identificación fenotípica. La ventaja de MALDI-TOF al identificar *Sporothrix* y cualquier otro microorganismo es que se puede realizar directamente de colonias aisladas cultivadas en placas de cultivo en cuestión de minutos.^(1, 4, 6, 18 -19)

❖ Tratamiento.

Como se ha mencionado, las especies del complejo *S. schenckii* presentan diferencias micro morfológicas y fenotípicas entre ellas, sin embargo, su importancia radica en la sensibilidad ante los antimicóticos sistémicos. El tratamiento sigue siendo empírico, es decir que se inicia sin conocer la susceptibilidad de las cepas, los más utilizados son:

- Yoduro de potasio (KI). Se ha utilizado como tratamiento de primera línea contra la esporotricosis cutánea por más de 100 años y hoy en día sigue siendo utilizado como la terapia de elección en países subdesarrollados debido a su gran eficacia, menores efectos secundarios y bajo costo. Sin embargo, la prescripción es menos frecuente debido al poco conocimiento de su mecanismo de acción, la aparición de nuevos medicamentos y la toxicidad que causan altas dosis. La guía para el manejo de esporotricosis de 2007 de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomienda de primera línea itraconazol y para pacientes que no responden a este tratamiento, incluso a mayor dosis se recomienda KI o terbinafina, así como también es recomendado como tratamiento alternativo en pacientes pediátricos.⁽²⁷⁾ La dosis para adultos es de 3 a 6 g/ día iniciando con 1 gramo para evaluar su tolerancia, mientras que la dosis óptima para pacientes pediátricos es de 1 a 3 g/ día iniciando con medio gramo igualmente para evaluar la tolerancia. El tiempo de terapia en los casos comunes de esporotricosis, es decir en la linfangítica y fija, es de tres meses promedio, sin embargo, es recomendable continuar con el tratamiento por 1 o 2 meses más para evitar recaídas.⁽¹⁾
- Anfotericina B, Es utilizada en casos de esporotricosis sistémica o anérgica sobre todo cuando existe compromiso óseo, visceral o pulmonar. Esta terapia se realiza en el entorno intrahospitalario. La dosis va desde los 0.25 a los 0.75 mg/kg/día y en algunos casos llega

hasta 1 mg/kg/día con anfotericina B desoxicolato. En el caso de la anfotericina B lipídica son 5mg/kg/día con un rango de 2 a 6 mg/kg/día, para la anfotericina B liposomal, la dosis estándar es de 3 mg/kg/día con un rango de 3- 5 mg/kg/día y finalmente para anfotericina B de dispersión coloidal (complejo colesterol-sulfato) la dosis va de 3-4 mg/kg/día.

- Derivados azólicos; para las *Guías Norteamericanas para el tratamiento de la Esporotricosis*, el tratamiento de elección es itraconazol, sobre todo para casos hematógenos y diseminados, este medicamento presenta escasos efectos colaterales. La dosis va de los 200 a los 300 mg/día, en forma continua por tiempo continuo de 4 a 6 meses o también puede administrarse de forma intermitente, es decir 400 mg/ día una semana y descanso de 3 semanas.

❖ **Resultados.**

Se reportaron 25 casos pediátricos obtenidos del Hospital General de México (Tabla 4), procedentes de 6 estados del país donde predomina Puebla con 8 casos (32%), 7 en CDMX (28%) y 6 en Guerrero (24%) mientras que en estados como Hidalgo sólo 2 casos (8%) y en Veracruz y Tlaxcala solo 1 caso por estado (4% c/u)

De los 25 casos de esporotricosis hubo un predominio del sexo masculino (56%) sobre el femenino (44%). La edad de los pacientes oscila entre los 4 a 17 años (promedio 10.9 años); el 56% de los casos fueron niños escolares (6-11 años), seguido del grupo adolescente (12-18 años) con 36% y 8% los niños preescolares (1 a 5 años). En cuanto a las variedades clínicas, la cutánea linfangítica se observó en 14 de los 25 casos (56%) seguida de la cutánea fija con 8 casos (32%), mientras que 1 caso (4%) presentó ambas formas clínicas (cutánea mixta) y 2 de los pacientes presentaron la forma diseminada (8%).

Respecto a la fuente de infección, el 48% de los casos fue por traumatismo con material vegetal, el 44% de los niños reportaron traumatismo con materiales no especificados y sólo el 8% de los niños fueron casos zoonóticos por rasguños de ardillas; también podemos observar en la tabla (Tabla 4) que las topografías observadas fueron, en 56% extremidades superiores, 32% cara (barbilla, parpado, nariz, área malar unilateral o en comisura de la boca), mientras que sólo el 12% abarcan otras topografías como el tronco o extremidades inferiores algunos combinados con inoculaciones en la cara.

La prueba diagnóstica más utilizada es la inoculación de medios de cultivo Sabouraud [Figura 10] en los cuales transcurrido el tiempo de incubación se obtuvo *Sporothrix sp.*; la herramienta de apoyo para el diagnóstico fue la intradermorreacción con esporotricina M, y el 100% dio respuesta positiva, en el análisis microscópico y tinciones de las muestras biológicas de los pacientes en el 88% de los casos no se observaron estructuras.

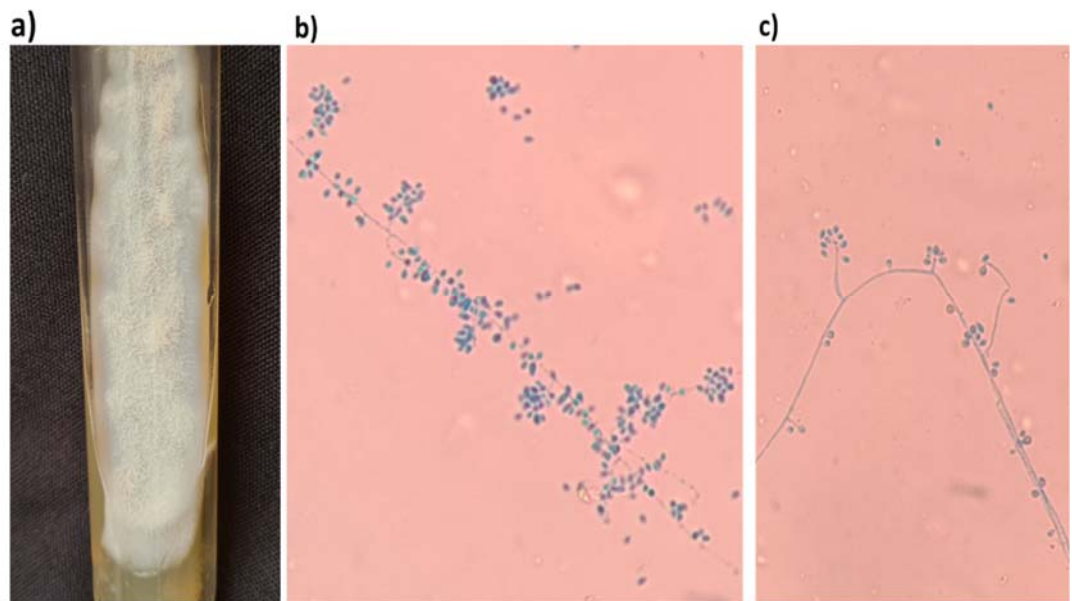


Figura 10. Cultivo y microscopia de *Sporothrix sp.* **a)** *Sporothrix sp.*, en agar dextrosa de Sabouraud. **b)** Examen directo con azul de algodón lactofenol 40X conidios secundarios sésiles y conidios primarios simpodiales. **c)** Examen directo con azul de algodón lactofenol 40X conidios primarios simpodiales en “formación de margarita”.

Para desarrollar pigmento melánico se realizó la resiembra de algunas cepas en medio de cultivo agar “alpiste negro”, en el examen directo se observaron abundantes conidios secundarios sésiles con pigmento melánico y mayor número de conidios primarios simpodiales dispuestos en su característica “formación de flor de margarita” al final del conidióforo [**Figura 11**]

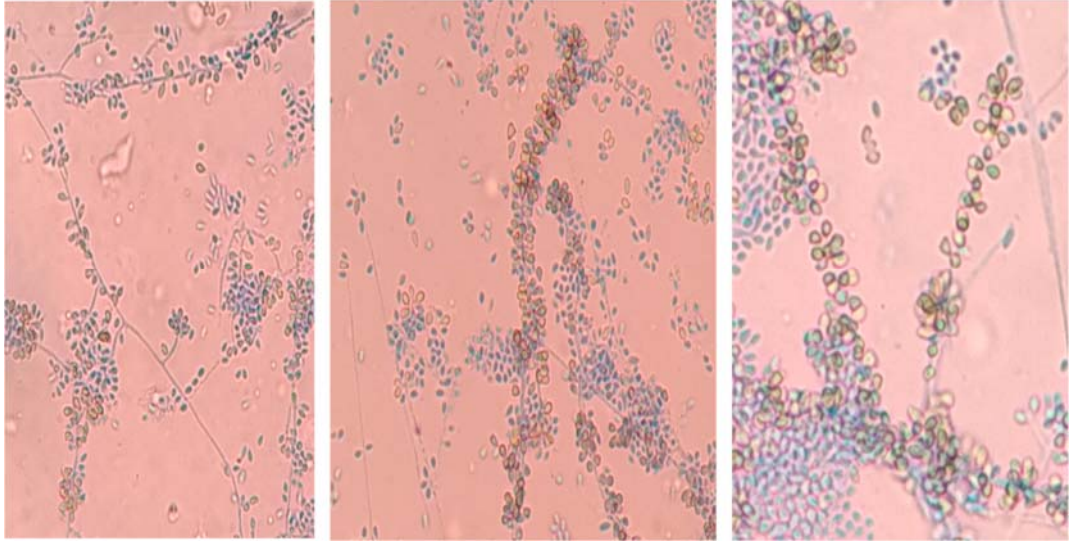


Figura 11 Examen directo de *Sporothrix sp* obtenido de medio de cultivo agar “alpiste negro”. Se observa el desarrollo de pigmento melánico en los conidios

El tratamiento que se utilizó en el 52% de los pacientes fue Yoduro de potasio (KI) que como se describe en la literatura es el tratamiento de elección para esta micosis y el 100% de los pacientes se curaron o presentaron mejoría, con tiempo de tratamiento de 2.5 a 4 meses; del 32% de los pacientes pediátricos que se les administró un tratamiento diferente (Itraconazol), el 25% no se conoce su evolución con el tratamiento, sin embargo, del 75% que si se conoce su evolución, fueron pacientes que se curaron y la duración de su tratamiento fue de 4-5 meses el 16% de los pacientes siguieron tratamiento combinado resultando en una buena evolución además con tiempos relativamente más cortos de 1 a 2 meses.

Tabla 4. Datos de 25 casos pediátricos obtenidos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Género	País	Provincia	Actividad laboral / profesión	Sospecha de fuente de infección	Tiempo de evolución	Forma clínica	Topografía anatómica	Nivel de evidencia de diagnóstico	Examen micológico	Histopatología	Esporotricina	Tratamiento	Tiempo de tratamiento	Respuesta clínica
M	México	Malinaltepec Guerrero	Escolar	Contacto con arbusto	3m	FC	Oreja (Pabellón)	Proved. S. schenckii	Negativo	Granuloma supurativo 5X4 cm		KI	3 meses	Curado
M	México	Puebla	Estudiante	Lesión dividida	3m	LC	Brazo izquierdo	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	5x5 cm	Itra	4 meses	Curado
F	México	Huachinango Puebla	Estudiante	Desconocida	4m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	3x3 cm	KI	4 meses	Curado
M	México	CDMX	Escolar	Traumatismo en jardín	1m	FC	Barbilla y comisura de la boca	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	4X4.5 cm	KI	3 meses	Curado
F	México	Acatepec Guerrero	Actividades rurales y escolares	Varios traumatismos	6m	FC & LC	Barbilla / cuello y pierna derecha	Proved. S. schenckii	Pocas levaduras	Granuloma supurativo 5X4 cm	3x3 cm	Itra	5 meses	Curado
F	México	CDMX	Escolar	Lesión dividida	2m	FC	Barbilla	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	2.5x2.5 cm	KI	2.5 meses	Curado
M	México	Coyotepec, Guerrero	Escolar y actividades rurales	Varios traumas	9m	D	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Levaduras abundantes	ND	Negativo	KI	5 meses	Mejorado
F	México	El Chico Hidalgo	Preescolar	Rasguño de ardilla	2 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	2 x 2 cm	KI	2 meses	Curado
M	México	CDMX	Escolar	Desconocido	4 m	FC	Barbilla	proved. S. globosa	Negativo	ND	1 x 1.5 cm	Itra	4.5 meses	Curado

M	México	Ahuacatena Guerrero	Escolar	Varios traumatismos por hojas	5 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	4 x 4 cm	KI	3 meses	Curado
M	México	Ahuacatena Guerrero	Escolar	Varios traumatismos por hojas	5 m	LC	Brazo izquierdo	Proved. S. schenckii	Negativo	Granuloma supurativo	5X4	KI	3 meses	Curado
F	México	Xilocuatla, Puebla	Escolar	Traumatismo en escuela	2 m	FC	Parpado inferior derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	1.5 x 1.5 cm	KI/Termotera pia	1 mes	Curado
M	México	Xilocuatla, Puebla	Escolar	Lesión dividida	5 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	2 x 2 cm	KI	4 meses	Curado
M	México	Xochimilco CDMX	Estudiant e y floricultor	Traumatismo con flor	8 m	FC	Brazo izquierdo	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	2.5 x 2.5 cm	Termoterapi a	2 meses	Curado
F	México	Puebla	Escolar	Rasguño de ardilla	4 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	3.5 x 3.5 cm	KI	2.5 meses	Curado
M	México	Ocotepec, Guerrero	Trabajad or agrícola	Hojas de maíz	8 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	1.5 x 2	Itra	5 meses	Mejoría/ desconoci do
F	México	Zacatlán Puebla	Estudiant e y actividad es rurales	Desconocid o	3 m	LC	Pierna izquierda	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	3x3 cm	Itra	4 meses	Desconoci do
F	México	Cuetzalan Puebla	Estudiant e y actividad es rurales	Hojas de maíz	4 m	LC	Cara y nariz	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	1.5x1.5	KI	3.5 meses	Curado
M	México	Hidalgo	Escolar	Traumatismo en escuela	3 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	4 x 4 cm	Itra	4.5 meses	Curado
M	México	CDMX	Ayudante de carpintería	Traumatismo con madera	4 m	LC	Brazo derecho	Proved. S. schenckii	Negativo	ND	3 x 3 cm	Itra	4 meses	Curado

M	México	CDMX	Escolar	Trauma arbusto	2m	FC	Área malar lzq.	S. schenckii	Negativo	ND	5x5 cm	KI	3 meses	Curado
F	México	Huachinango Puebla	Trabajadora doméstica	Trauma hoja maíz/embarazo	3 m	D	Cara, tronco y extremidades	S. schenckii	Múltiples levaduras elongadas	Granuloma supurativo + levaduras	Negative	Termoterapia + Anfo B	1 mes + 3 más termoterapia	Mejoría / Desconocido
M	México	CDMX	Escolar	Desconocido	3 m	FC	Área malar lzq.	S. schenckii	Negativo	ND	4X4.5 cm	KI	3 meses	Curado
F	México	Tlaxcala	Escolar	Trauma trabajo rural	3 m	LC	Mano y brazo derecho	S. schenckii	Negativo	ND	4 x 4 cm	Itra	4 meses	Curado
F	México	Huatusco Veracruz	Escolar y trabajo rural	Trauma buganvilia	4 m	LC	Brazo Derecho	S. schenckii	Negativo	ND	5 x 4	KI* (R Ad) Itra	6 meses	Curado

LC= Cutánea linfangítica; FC= Cutánea fija; D= Diseminada

❖ **Discusión**

Toriello et al. ⁽³⁾, en una revisión de 40 artículos entre los años 1914 a 2019 presentan el registro más preciso y completo con 2762 pacientes solamente en México, de los cuales el 34.15% fueron casos pediátricos (0-15 años), lo que demuestra la frecuencia con la que los pacientes en este rango de edad desarrollan la enfermedad, en otra revisión, Espinosa- Taxis ⁽⁵⁾ recopiló 50 casos de diferentes edades en México, aunque no menciona las formas clínicas predominantes en estos grupos y si alguna se correlaciona a alguna comorbilidad, indica que la mayor incidencia es en personas menores de 20 años y mayores de 50 años ⁽⁵⁾; sin embargo, la esporotricosis pediátrica no recibe suficiente atención; por lo que los riesgos y factores de pronóstico en este grupo de edad son desconocidos ⁽³²⁾, en otra revisión Hernández-Castro ⁽¹⁸⁾, de 124 publicaciones de América (norte, sur y centro) reportan 12,636 pacientes con esporotricosis, concentrando México el 11.32% de los casos siendo el tercer lugar en presentar el mayor número de casos después de Brasil (43.89%) y Perú (37.92%), en este documento, no se especifica el porcentaje de pacientes pediátricos afectados, sin embargo, mencionan que la esporotricosis se considera una enfermedad endémica y ocupacional por las diferentes fuentes de contaminación y por el clima característico que favorece las condiciones de crecimiento del hongo, ya que en países como Brasil y Perú, que tienen mayor número de casos, se asocia más con infección zoonótica. Comparando estos datos con nuestros 25 casos específicamente pediátricos, las fuentes de infección documentadas son principalmente por traumatismos con materia orgánica contaminada (76%), mientras que la infección por zoonosis (8%) no es habitual en pacientes pediátricos en México, si bien existe un 16% de casos en los cuales no se especificó la vía de entrada. Así como en estas publicaciones, otros autores ^(4, 32,33) también exponen que la esporotricosis es más frecuente en los menores de 15 años y que esta infección ha ido aumentando en la última década.

Cabe mencionar que tanto Toriello como Hernández ^(3, 18), coinciden en sus publicaciones de que el estado donde hay mayor número de casos de esporotricosis es Jalisco; tanto en los 25 casos recopilados en el HGM como en los datos de los 50 pacientes reportados por Espinosa-Texis, ⁽⁵⁾ los estados de mayor frecuencia que coinciden con la literatura son Puebla, CDMX y Guerrero, aunque no se especifica la cantidad de casos pediátricos por estado.

En la Ciudad de México tanto en la literatura como en los casos del HGM no es reportada la principal fuente de infección en los casos pediátricos ya que en la anamnesis la información es proporcionada por los padres o tutores quienes con frecuencia ignoran la verdad y sólo suponen en base a la información proporcionada por el infante quien, en múltiples ocasiones ignora o confunde este dato, sin embargo, en los casos que reportaron su origen de contacto coinciden en traumatismos ocurridos en jardines con plantas y flores, los cuales suelen estar contaminados con alguna de las especies del complejo *Sporothrix* al encontrarse como saprofito en el suelo y materia orgánica.

Por frecuencia, la forma clínica de placa fija se observó más en cara, mientras que la forma cutánea linfangítica en miembros torácicos (izquierdo o derecho), ésta última con la presentación de nódulos o gomas que siguen el trayecto de los vasos linfáticos ⁽³¹⁾; lo cual es similar a lo reportado en la bibliografía consultada, en ambas formas clínicas se puede observar que la respuesta a la esporotricina intradérmica es positiva, debido al estado hiperérgico que presente en estos pacientes

Uno de los pacientes desarrollo esporotricosis por múltiples inoculaciones, como consecuencia de ello desarrolló dos formas clínicas: cutánea fija y cutánea linfangítica, la topografía en el caso de la forma cutánea fija fue el área del mentón/ cuello y la linfocutánea se desarrolló en la pierna derecha. En uno de los casos que presentó forma diseminada, la fuente de infección fue por traumatismo con materia vegetal sin embargo en esta paciente por

su condición de embarazo (inmunosupresión), esto contribuyó en la diseminación de la infección, presentando una lesión localizada en cara y la diseminación en tronco hacia miembros pélvicos mientras que el otro caso diseminado, el paciente presentó afección en brazo derecho y su respuesta ante la intradermorreacción fue negativa, respuesta que podía descartar la enfermedad o señalar que se trataba de un caso anérgico, lo que confirmó lo segundo, debido a que en el examen micológico se encontró presencia de levaduras.

Para el diagnóstico de la enfermedad se les realizó examen micológico a los 25 pacientes; únicamente en los casos diseminados y en el caso clínico mixto (cutánea fija y cutánea linfangítica) que representan el 12% de los casos se encontraron levaduras elongadas, esto es posible debido a que el agente etiológico actúa como oportunista cuando el paciente está asociado a un estado anérgico y en uno de los casos el estado anérgico estaba confirmado, ya que la paciente, al estar embarazada, presentaba un estado inmunológico disminuido; en los pacientes donde la forma clínica sólo era fija cutánea o cutánea linfangítica en ninguno se observó a la microscopía, alguna forma micológica (ni levaduras, ni cuerpos asteroides) con este tipo de diagnóstico, ya que como se ha mencionado los exámenes directos no son útiles para esta micosis, mucho menos cuando el estado inmunológico del paciente es hiperérgico.

Como ayuda al diagnóstico de esta infección y debido a que el crecimiento en el cultivo del hongo es tardado, se aplicó intradermorreacción con esporotricina M a los 25 pacientes; los casos diseminados dieron resultado negativo y tanto los casos fijos como los linfangíticos tuvieron respuesta positiva. La esporotricina, como todas las pruebas intradérmicas, no es diagnóstica; solo mide el grado de hipersensibilidad del organismo frente al hongo, reacción mediada por linfocitos T, haya o no enfermedad activa. Se sabe que el diagnóstico definitivo de esta micosis se hace por cultivo (que es el patrón de referencia), ya que en la mayoría de los casos el examen

micológico directo y la histopatología suelen no revelar formas parasitarias ⁽⁸⁾, como se demostró en los resultados obtenidos,

Otros métodos de diagnóstico reportados por Hernández-Castro ⁽¹⁸⁾, además de cultivos y biopsias es por secuenciación de los genes Calmodulina y genes de cinasa dependientes de calcio- calmodulina con PCR y PCR multiplex, sin embargo, en México por los costos tan elevados es difícil realizar este tipo de diagnóstico, sobre todo en los estados con mayor pobreza, también reporta el diagnóstico con MALDI-TOF y PCR en varios casos de Estados Unidos de América. Por otra parte, Conchita Toriello ⁽³⁾ quien recolectó sólo los casos de México en diferentes estados y diferentes años a partir de que se reportó el primer caso en México, añade a los métodos de diagnóstico tradicionales el diagnóstico por rayos X, el ensayo indirecto de inmunofluorescencia (IFA) y el ensayo inmunoenzimático (ELISA), y no se realizan en muchos estados o con más frecuencia porque son métodos de diagnóstico que requieren de mayor presupuesto.

Como se hizo mención en los resultados, al 52% de los 25 pacientes se les administro KI como tratamiento por ser pacientes pediátricos y ser lo recomendado por la IDSA como terapia alternativa. Este porcentaje de pacientes con las formas clínicas cutánea fija y cutánea linfangítica se curaron en un tiempo estimado de 2.5 a 4 meses mientras que el caso diseminado en 5 meses presentó mejoría; se sabe que la acción del KI en la respuesta humoral se presenta en los pacientes con esporotricosis por la estimulación de la síntesis de anticuerpos contra antígenos de *S. schenckii* y las concentraciones normales de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM en los enfermos con esporotricosis, por lo tanto la variabilidad de la respuesta clínica del huésped, incluye la curación espontánea y la evidencia de infección sistémica, en los casos de inmunodeficiencia celular sugiere la participación de la inmunidad celular en el mecanismo fungicida y la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con

esporotricosis localizada debido a que la inmunidad celular no se encuentra alterada, sugiere que no es la única forma de reaccionar contra el hongo.
(26)

Al 32% de los pacientes que se les trató con Itraconazol, los casos que presentaron como forma clínica la forma cutánea linfangítica (75%) el 66.7 % se curó en periodos de tiempo de 4 a 5 meses mientras el 33.3% de los casos con esta forma se desconoce la respuesta clínica ante este tratamiento, por otro lado el caso cutáneo fijo (12.5%) también presentó cura en 4.5 meses, mientras que el caso que presento ambas formas clínicas (cutánea fija y cutánea linfangítica) se curó en un periodo de 5 meses; de acuerdo con el grupo de Estudio de Micosis de la IDSA el Itraconazol es considerado el medicamento de elección para esporotricosis cutánea linfangítica o cutánea mixta, debido a su buena tolerabilidad y baja tasa de resistencia.⁽²⁸⁾ Lo que se confirma con los porcentajes de los casos mencionados con base a lo que la IDSA sugiere, que la mayoría de los pacientes que se benefician con dosis de 100- 200 mg por día en un periodo de 3 a 6 meses es suficiente para curar la mayoría de los casos.⁽²⁸⁾

En cuanto al 16% de los casos restantes fueron pacientes que se les dio seguimiento con terapia combinada, en los cuales su respuesta clínica fue satisfactoria pues la mayoría de ellos presento cura, a excepción del caso diseminado donde la paciente estaba embarazada y se desconoce si realmente se curó o solo tuvo mejoría bajo el tratamiento de termoterapia combinado con Anfotericina B. Cabe mencionar que para tratar la esporotricosis en embarazadas es recomendada la hipertermia local de 42 a 43°C cuando la enfermedad es localizada y Anfotericina B 3-5 mg/kg/día para enfermedad sistémica; Mientras que los azoles se deben evitar y se recomienda esperar hasta el postparto para tratar las formas no severas de esporotricosis en embarazadas.⁽²⁹⁻³⁰⁾

❖ Conclusiones

Debido a que la esporotricosis es una infección frecuente en la población pediátrica comparada con otros grupos de edad, es importante considerar dar un buen diagnóstico en la práctica médica tanto rural como urbana para un manejo terapéutico adecuado, ya que en México aún hay niños que en sus actividades agrícolas corren riesgo de tener traumatismos con materia vegetal contaminado, o bien contacto con roedores, reptiles e insectos que puedan portar el hongo. También es importante recordar que los niños en zonas urbanas no están exentos y corren el mismo riesgo de infección cuando juegan en jardines y llegan a exponerse a traumatismos con arbustos y plantas, así como a exponerse con ardillas (fauna frecuente en ciudades) o animales domésticos como gatos que lleguen a estar infectados o sean portadores.

Las formas clínicas más habituales son la forma cutánea en placa fija y cutáneo linfangítica, las cuales corresponden a una adecuada o exacerbada respuesta inmunológica, mientras que las formas diseminadas se encuentran en pacientes con diversos grados de inmunosupresión.

La respuesta terapéutica es adecuada con inmunoestimulantes como el KI, como tratamiento de elección, mientras que las formas clínicas relacionadas con inmunosupresión son manejadas de manera más adecuada con azoles, terbinafina, anfotericina B ajustando las dosis de acuerdo con el manejo ponderal con respuestas bastante adecuadas en períodos de tiempo entre 3 y 5 meses.

❖ Bibliografía

1. Bonifaz, Alexandro (2020) *Micología Médica*. México: Mc Graw Hill. Sexta edición, Cap 15 Esporotricosis pp 289-315
2. Padilla Desgarenes, Maria del Carmen; Medina Castillo Diana E. y Cortes Lozano Norma (2004) *Esporotricosis en edad pediátrica: experiencia del Centro Dermatológico Pascua*. Piel. 19(7) Pp 359-363
3. Toriello Conchita, Brunner- Mendoza C., et al. (2020) *Sporotrichosis in Mexico*. Brazilian Journal of Microbiology, 52(1), 49-62
4. Rodrigues, AM., Della Terra, PP. et. al. (2020), *The treat of emerging and re-emerging pathogenic Sporothrix species*. Mycopathologia, 185(5), Pp 813-842
5. Espinosa-Texis, A., Hernández-Hernández, F., Lavalle, P., Barba-Rubio, J., & López-Martínez, R. (2001). Estudio de 50 pacientes con esporotricosis. Evaluación clínica y de laboratorio. Gac Med Mex, 137(2), 111-6.
6. Prakash, H., Karupiah, P., A Al-Dhabi, N., Prasad, G. S., et al. (2020). *Comparative genomics of Sporothrix species and identification of putative pathogenic-gene determinants*. Future Microbiology, 15(15), 1465-1481.
7. Ramírez- Soto, Max C.; Aguilar- Ancori Elsa G.; Tirado- Sánchez, Andrés; and Bonifaz, Alexandro. (2018) *Ecological Determinants of Sporotrichosis Etiological Agents*. J. Fungi 4 (95). Pp. 1-11. DOI:10.3390/jof4030095
8. Saúl, Armando; Bonifaz, Alexandro. (2011) *Clasificación de la esporotricosis. Una propuesta con base en el comportamiento inmunológico*. Dermatología Rev. Mex 55(4). Pp. 200-208
9. Madrid, Isabel Martins; et. Al (2010) *Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis*. Microbes and infection. 12. Pp 162 – 165

10. Almeida – Paes, Rodrigo; et. Al. (2009) *Growth conditions influence melanization of Brazilian clinical Sporothrix schenckii isolates*. *Microbes and Infection*. 11. Pp. 554-562
11. Urán Martha, E.; Cano Luz, E. (2008) *Melanina: Implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero*. *Asociación Colombiana de Infectología* 12(2) pp. 357-377
12. Morris-Jones, R.; Youngchim Sirida, L.; Gomez, Beatriz; Aisen, Phil; Roderick J. Hay; Nosanchuk J.D.; Casadevall A. and Hamilton Andrew, J. (2003) *Synthesis of Melanin-Like Pigments by Sporothrix schenckii In Vitro and during Mammalian Infection*, *Infection and Immunity*; 71(7), pp 4026-4033 DOI: 10.1128/IAI.71.7.4026–4033.
13. Ruiz-Baca Estela, Alba-Fierro Carlos A, Pérez-Torres Armando, and Toriello Conchita (2015) *Components and Virulence Factors of the Sporothrix schenckii Species Complex*. pp. 37-52 DOI 10.1007/978-3-319-11912-0_3
14. Lopes-Bezerra LM, Walker LA, Niño-Vega, G, Mora-Montes HM, Neves GWP, Villalobos-Duno, H, et al. (2018) *Cell walls of the dimorphic fungal pathogens Sporothrix schenckii and Sporothrix brasiliensis exhibit bilaminate structures and sloughing of extensive and intact layers*. *PLoS Negl Trop Dis* 12(3): DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006169>
15. Ferreira Fernandes, Geisa, et.al. (2013) *Characterization of virulence profile, protein secretion and immunogenicity of different Sporothrix schenckii sensu stricto isolates compared with S. globosa and S. brasiliensis species*. *Virulence*, 4(3), 241-249, DOI: 10.4161/viru.23112
16. Pavon, L., del Carmen Jimenez, M., & Garces, M. E. (2016). *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 472 – 479

17. Takeshi Uenotsuchi., et. al. (2006). *Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with Sporothrix schenckii of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence*. International Immunology, 18(12), 1637–1646. DOI 10.1093/intimm/dxl097
18. Hernández-Castro, Rigoberto; Pinto-Almazán, Rodolfo; Arenas, Roberto; (2022) et. al. *Review Epidemiology of Clinical Sporotrichosis in the Americas in the Last Ten Years* Journal of Fungi. 8(588) pp 1-29 DOI <https://doi.org/10.3390/jof8060588>
19. Gallo-Echeverri, Simon; Matute- Turizo, Gustavo; Galvis-Franco Wilson (2022) *Esporotricosis cutánea por arañazo de perro causada por Sporothrix globosa*. Dermatologia Rev Mex. 66(3) pp 419-423 DOI <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i3.7785>
20. Saraiva Freitas, D.F.; Siquiera Hoagland B.; Francesconi Do Valle A. C.; (2012) *Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil*. Medical Mycology 50, pp 170-178
21. Carrada Bravo, T. (1988). *Esporotricosis infantil*. Bol. méd. Hosp. Infant. Méx, 124-31.
22. Puebla-Miranda, M.; Vasquez-Ramirez, M.; Gonzalez-Ibarra M. y Torres- Lopez, I.H. (2018). *Esporotricosis. Reporte de un caso ocupacional*. Revista del Hospital Juarez de Mexico, 85(4), 246-250.
23. Zurabian, R. y Hernandez Hernandez, F. (2019). *Esporotricosis: la micosis subcutánea más frecuente en México*. Revista de la Facultad de Medicina (México), 62(5), 48-55.
24. Del Moral, MB., Gamboa, ELR., Takahashi, LV. Et al. (2011) *Esporotricosis en Huatusco, Veracruz*. Dermatología Revista Mexicana, 55(1), 51-55.
25. Górriz, M. G., & Bauzà, F. M. (2012). *Peculiaridades del paciente pediátrico*. Hospital Universitari Vall Hebrón [Internet], 1.

26. Torres-Mendoza, B. M., Vázquez-Valls, E., & González-Mendoza, A. (1997). Efecto del yoduro de potasio sobre la respuesta inmune en la esporotricosis. *Revista Iber. Micol*, 14, 98-100.
27. Salero-Martínez, D., & Bonifaz, A. (2019). Yoduro de potasio: su administración más allá de la esporotricosis. *Dermatología Revista Mexicana*, 63(2), 228-231.
28. Rezende, H. D., Madia, A. C. T., Mateus, A. D. D., Bem Filho, E. V. D. M. D., Perez, J. V. C., Caldas, P. A. C. D. A. R., & Dinato, S. L. M. (2021). Itraconazole versus potassium iodide for cutaneous sporotrichosis: weighing up the pros and cons. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 67, 1529-1530.
29. Silva-Astorga, M., Mena-Vergara, L., Giacaman, P., & Zapata, S. (2021). Esporotricosis, una realidad aún presente en Chile: a propósito de un caso. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(2), 240-245.
30. Kauffman, C. A., Bustamante, B., Chapman, S. W., & Pappas, P. G. (2007). Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 45(10), 1255-1265.
31. Guzmán, R. A. (2010). Esporotricosis. Una micosis cosmopolita. *Más dermatología*, (10), 22-25.
32. Queiroz-Telles, F., Bonifaz, A., Cogniagli, R., Lustosa, B. P., Vicente, V. A., & Ramírez-Marín, H. A. (2022). Sporotrichosis in Children: Case series and Narrative Review. *Current Fungal Infection Reports*, 1-14.
33. Bravo, T. (2012). Esporotricosis: Avances recientes en el diagnóstico de laboratorio, histopatología y la epidemiología en México. *Rev Latinoamer Patol Clin*, 59(3), 147-171.
34. Hernández-Chavez, MJ, Pérez-García, LA, Niño-Vega, GA, y Mora-Montes, HM (2017). Fungal strategies to evade the host immune recognition. *Journal of Fungi*, 3(4), 51.