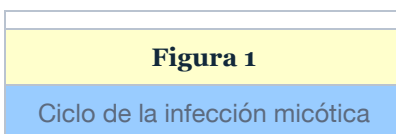


IX INFECCIONES MICOTICAS

DR. ROBERT H. RUBIN

En los Estados Unidos, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis son las principales causas de infección micótica en el huésped humano normal. Estas tres infecciones comparten varias características:

1. Las infecciones ocurren en áreas geográficas circunscritas, donde los agentes infecciosos se encuentran en el suelo y pueden ser suspendidos en aerosoles.
2. El agente micótico en cada caso es dimorfo: existen en la naturaleza como un micelio (moho) que porta las esporas infecciosas, las cuales, al entrar al huésped, evolucionan hacia una forma levaduriforme que es la forma patógena tisular definitiva.
3. Si bien la inoculación mucocutánea local es teóricamente una posible vía de infección, la puerta de entrada usual de estas infecciones es la vía respiratoria.
4. Las manifestaciones clínicas y los fenómenos patogénicos se parecen estrechamente a la tuberculosis; es común la infección pulmonar primaria asintomática o leve, mientras que la infección pulmonar crónica, metastásica regional o diseminada ocurre raramente. [ver figura 1].



5. Las respuestas tisulares hacia estos microorganismos son similares, y consisten en la producción de cantidades variables de supuración y en la formación de granulomas.
6. Una respuesta inmune celular intacta esencial para la limitación y control de la infección; la ausencia de tal respuesta se correlaciona con un alto riesgo de enfermedad diseminada.
7. La anfotericina B es la piedra angular del tratamiento en las tres infecciones [ver adelante, Tratamiento con anfotericina B].

En algunas personas con inmunidad normal se desarrolla esporotricosis, la cuarta infección micótica invasora en frecuencia en los Estados Unidos. La esporotricosis difiere de las otras tres micosis profundas: la distribución geográfica es amplia, la puerta de entrada y el foco principal de la infección son la piel y su drenaje linfático, y los yoduros por vía oral producen una buena respuesta terapéutica. En raras ocasiones, se han observado infección pulmonar y enfermedad diseminada. En tal caso, el curso de la enfermedad y su tratamiento son similares a los de otras micosis profundas.

Otros agentes fúngicos diversos, incluyendo especies de *Candida* y de *Aspergillus*, colonizan con cierta frecuencia las superficies mucocutáneas del huésped humano normal. La enfermedad invasora provocada por estos agentes es rara, a menos que la superficie mucocutánea no esté intacta o exista algún otro defecto específico de las defensas del huésped.

Blastomicosis

La blastomicosis es una micosis profunda producida por el hongo dimorfo *Blastomyces dermatitidis*. La enfermedad es endémica en el sureste y en las porciones centrales del sur de los Estados Unidos, y varios focos de infección se extienden hacia el norte a lo largo de los ríos Mississippi y Ohio hacia el centro de Canadá. Se han observado algunos casos en Canadá, América Central y muchas áreas de África. La blastomicosis se ha observado en pacientes de todas las edades, pero tiene una predilección particular por jóvenes y adultos de edad madura; cuando menos la mitad de los pacientes están entre los 20 y 50 años de edad, con una incidencia de 6 a 10 veces mayor en los hombres que en mujeres, y parece ser más elevada en individuos con ocupaciones o pasatiempos al aire libre. Al parecer, el habitat natural de *B. dermatitidis* es el suelo húmedo a los lados de los riachuelos, que está enriquecido con material orgánico y excremento de animales. La infección primaria se produce por la inhalación de conidias micóticas que se encuentran en el aire por excavaciones u otras actividades en esos sitios. El periodo promedio de incubación para la infección sintomática primaria es de 45 días.¹⁻⁵

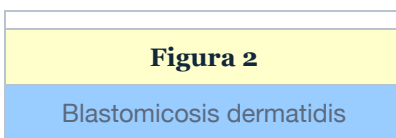
PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

La patogenia de la blastomicosis [ver figura 1] es muy parecida a la patogenia bien conocida de la tuberculosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis. La puerta de entrada inicial es la vía respiratoria; los microorganismos inhalados se depositan en los espacios aéreos periféricos de los lóbulos inferiores. Los microorganismos provocan una respuesta enérgica de leucocitos polimorfonucleares. Además, el antígeno de *B. dermatitidis* estimula a los linfocitos para producir linfocinas como el interferón gama. Estas linfocinas activan los macrófagos alveolares, que tienen un papel importante en el control de la infección pulmonar, incluyendo el bloqueo de la transformación de las conidias infectantes hacia la fase de levadura, de invasión tisular.^{6,7} En unos cuantos pacientes puede haber progresión de la infección respiratoria aguda, variando desde una enfermedad pulmonar leve a moderada con diseminación a los linfáticos regionales, hasta una supuración pulmonar progresiva con destrucción y formación de cavitación pulmonar.

Durante la infección primaria puede ocurrir diseminación hematológica con dispersión metastásica a diversos sitios, particularmente la piel, el sistema esquelético, los genitales y el sistema nervioso central. Entre el 50 y 70 por ciento de los pacientes con blastomicosis crónica sufre una infección orgánica múltiple simultánea. Una infección miliar verdadera es bastante rara. En los sitios primario y metastásicos, la regla es una infección latente asintomática controlada por las defensas naturales del huésped, en especial por la inmunidad mediada por células.^{1,4}

En la blastomicosis son muy comunes las manifestaciones cutáneas, que en la mayoría de los casos representan infección metastásica a partir de la puerta de entrada pulmonar. Excepcionalmente la infección cutánea primaria se desarrolla en el personal médico que trabaja en laboratorios o salas de autopsia o en veterinarios que son mordidos por un perro con blastomicosis pulmonar.

El dato histológico característico es la inflamación mixta: aguda y crónica. Se observa una lesión granulomatosa que contiene células gigantes tipo Langhans y cuya extensión varía. También llega a apreciarse una franca necrosis caseosa. Para el diagnóstico histológico es necesaria la demostración de los microorganismos en los cortes histológicos. Los microorganismos se observan bien con las tinciones de eosina y hematoxilina de rutina, pero las tinciones micóticas especiales, como la del ácido peryódico de Schiff, y la de metenamina de plata de Gomori, permiten demostrar muchos más microorganismos. El número de células de *B. dermatitidis* en un corte es muy variable; en las lesiones crónicas, particularmente de la piel, se encuentran relativamente pocas células. *B. dermatitidis* aparece como levaduras individuales, de 8 a 15 μ de diámetro (ocasionalmente hasta 20 a 30 μ), con varios núcleos y un doble contorno característico. Algunas levaduras pueden mostrar germinación unipolar [ver figura 2].¹



MANIFESTACIONES CLINICAS

Enfermedad pulmonar

La inhalación de las conidias de *B. dermatitidis* puede producir diversas formas de enfermedad pulmonar, aunque casi siempre ocasiona infección asintomática. La manifestación más común de la infección aguda es un cuadro parecido a la influenza caracterizado por fiebre, tos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La pleuresía, que puede variar desde muy leve hasta muy severa, es temporal y desaparece en horas o algunos días.^{1,4} En la mayoría de los pacientes los síntomas clínicos son relativamente leves, pero puede desarrollarse síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto como resultado de la infección masiva, incluso en pacientes no inmunosuprimidos.⁸ Puede presentarse enfermedad pulmonar primaria progresiva con supuración y cavitación pulmonar crónica y diseminación contigua hacia las estructuras adyacentes como las costillas, aunque esta complicación es

poco frecuente.⁹ Aún más rara es la enfermedad diseminada aguda con afección orgánica múltiple y evidencia de proliferación reticuloendotelial, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La infección diseminada es más frecuente en pacientes que tienen defectos importantes en la inmunidad mediada por células, como los receptores de trasplante y las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁰⁻¹⁴

La mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar tienen una enfermedad pulmonar crónica sin antecedente de manifestaciones agudas previas. Los síntomas incluyen fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, tos productiva, hemoptisis, pleuresía y grados variables de deterioro respiratorio. En la mayoría de los pacientes existe afección de otros órganos y sistemas, en especial de la piel. Rara vez ocurre mediastinitis fibrosa y obstrucción de la vena cava superior semejantes a las observadas en la histoplasmosis.¹⁴

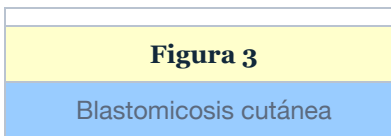
Los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda tienen un exudado alveolar inflamatorio difuso, y la radiografía revela consolidación de los espacios aéreos con distribución en parches. La consolidación puede ser bilateral y se localiza sobre todo en los lóbulos inferiores. Aunque el dolor torácico pleurítico es un dato prominente, los derrames pleurales no suelen ser significativos. Puede existir crecimiento de los ganglios linfáticos hiliares. La cavitación es muy poco común en esta fase de la enfermedad; cuando ocurre, las paredes cavitarias suelen ser irregulares y no existen calcificaciones. La resolución de las alteraciones radiográficas en la blastomicosis pulmonar aguda suele tardar dos a tres meses. No existe buena correlación entre la magnitud de los hallazgos radiográficos y los síntomas del paciente.¹⁵⁻¹⁷

La blastomicosis pulmonar crónica es principalmente un padecimiento del lóbulo superior. Radiográficamente se observan diversas alteraciones. La más común es una apariencia fibronodular, donde las densidades nodulares se relacionan con bandas fibróticas lineales. El patrón básico a menudo se complica con cavidades de paredes lisas, no siendo rara la presencia de una masa única que semeja un carcinoma. En unos cuantos pacientes llega a persistir una consolidación no resuelta. En tales casos se deben buscar otros datos que orienten hacia la cronicidad del proceso como fibrosis, calcificación o pérdida de volumen pulmonar. Es evidente la semejanza de estas alteraciones con otros procesos granulomatosos crónicos.¹⁵⁻¹⁷

Enfermedad cutánea

El primer sitio de infección evidente por clínica puede ser la piel; de hecho, la afección cutánea llega a ser el único lugar donde se manifiesta la enfermedad activa. En la blastomicosis cutánea, la lesión característica está elevada, cubierta de verrugas y costras, con un borde serpenteado, y localizada usualmente en la cara o las extremidades superiores [*ver figura 3*]. A menudo se demuestran pequeños abscesos si se retira la costra superficial. Puede haber curación en la parte central, que deja una cicatriz atrófica, y se observa un discreto eritema en la piel que rodea la lesión. A menos que se agregue una infección bacteriana, estas lesiones no son dolorosas o pruriginosas. Menos comúnmente se aprecian pequeñas úlceras superficiales o nódulos subcutáneos, algunas veces relacionados con pústulas en la

superficie suprayacente. Raras veces ocurren fístulas que drenan en forma crónica. El eritema nodoso es poco común en la blastomicosis.^{1,4}



Enfermedad ósea

Entre un 25 y 50 por ciento de los pacientes tienen afección esquelética. Los sitios más comúnmente implicados son la columna vertebral, la pelvis, el cráneo, las costillas y los huesos largos de las extremidades.¹ Cuando están afectados los huesos largos, la infección tiende a ser subarticular y puede extenderse hacia el espacio articular. En los pacientes con diseminación hematógena e infección en múltiples órganos, puede ocurrir artritis aguda blastomicótica sin acompañarse de osteomielitis. La infección ósea también llega a extenderse hacia los tejidos blandos contiguos, produciendo abscesos y trayectos fistulosos subcutáneos y paraespinales.^{1,4}

Los estudios radiológicos a menudo revelan lesiones osteolíticas sin proliferación del periostio. Ocasionalmente se observan múltiples lesiones en sacabocado. La formación de secuestros es poco usual. Las lesiones individuales no permiten distinguir la blastomicosis de otros procesos granulomatosos crónicos diseminados. Sin embargo, la afección de las costillas, sugiere fuertemente la presencia de blastomicosis.^{1, 4, 9}

Enfermedad genitourinaria

Las infecciones del riñón, la vejiga y el aparato genital femenino son poco comunes en la blastomicosis. Hasta en un tercio de los varones ocurren infecciones de la próstata, el epidídimo y, en menor grado, de los testículos. Existen unos cuantos informes de transmisión venérea de *B. dermatidis* de hombres con infección prostática a sus compañeras sexuales.¹ La manifestación clínica más común es la presencia de inflamación escrotal dolorosa o dolor suprapúbico o perineal profundo; al examen rectal se detecta dolor prostático. Puede ocurrir obstrucción urinaria y hematospermia. Se llegan a formar fístulas con drenaje espontáneo de material purulento con numerosos microorganismos vivos. Por lo general, el diagnóstico se realiza mediante biopsia. La disuria es poco común, aunque la regla es que ocurra piuria o hematuria, particularmente después de un masaje prostático.^{1, 4}

Otros sitios de infección

Existen informes de infección con *B. dermatidis* en virtualmente todos los órganos, como consecuencia de la diseminación hematógena o por contigüidad a partir de focos de supuración adyacentes. En la mayoría de los casos, hay afección simultánea de los pulmones, la piel y los huesos.^{1,4} La enfermedad de

Addison debida a la blastomicosis está claramente demostrada en unos cuantos pacientes, y este síndrome es más común de lo que se cree.^{1,4} La infección del sistema nervioso central es poco común; sin embargo, puede representar un problema en el caso de la enfermedad aguda diseminada en el huésped inmunosuprimido porque en estos pacientes ocurren tanto meningitis como blastomicomas intracraneanos.¹⁰⁻¹⁴

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de los microorganismos en los cultivos. Las muestras de esputo, pus de lesiones cutáneas, material de biopsia o secreciones prostáticas deben inocularse en agar de Sabouraud dextrosa, incubando a una temperatura ambiente o a 30°C, cuando menos durante un mes. Si no hay crecimiento en este tiempo, el resultado es negativo. Las muestras cultivadas pueden tratarse con 10 por ciento de hidróxido de potasio y examinarse al microscopio para hacer un diagnóstico de presunción. Son muy indicadoras de blastomicosis las células, de 8 a 15 μ de diámetro, con una pared gruesa, un doble contorno refráctil y la presencia de una gemación unipolar. Con un cuadro clínico apropiado, este hallazgo es suficiente para iniciar la quimioterapia. Las técnicas de citología exfoliativa utilizando el método de Papanicolaou habitual son de ayuda en la búsqueda del microorganismo en las secreciones pulmonares.⁴

Aunque los métodos inmunológicos antiguos de diagnóstico no tienen adecuada sensibilidad ni especificidad, dos pruebas parecen promisorias: un inmunoensayo enzimático puede detectar los anticuerpos contra el antígeno de *B. dermatitidis*, y un ensayo de transformación de linfocitos in vitro mide la respuesta de los linfocitos al antígeno de *B. dermatitidis*.^{18,19}

TRATAMIENTO

La anfotericina B, en dosis total de 2.5 a 3.0 g durante dos a tres meses [*ver adelante*, Tratamiento con anfotericina B], sigue siendo el tratamiento más eficaz para la enfermedad grave causada por *B. dermatitidis*. El tratamiento con anfotericina B es esencial en pacientes con infección diseminada, enfermedad pulmonar difusa o infección del sistema nervioso central y en pacientes muy inmunosuprimidos. Sin embargo, el advenimiento de los antimicóticos azoles (ketoconazol, itraconazol y fluconazol) ha mejorado en mucho el tratamiento de la blastomicosis. Estos agentes están indicados como primera elección en personas inmunocompetentes cuya enfermedad no afecta el sistema nervioso central (incluyendo las que tienen infección sintomática aguda), como tratamiento complementario en pacientes con infección aguda y grave que ya fue controlada de inicio por el tratamiento con anfotericina B y como tratamiento de mantenimiento de por vida en pacientes inmunosuprimidos como los que tienen SIDA y blastomicosis. El itraconazol, y quizá el fluconazol (ambos en dosis de 400 mg/día durante seis a nueve meses) se absorben en forma más confiable y tienen menos toxicidad que el ketoconazol, por lo que parecen más convenientes. Sin embargo, el ketoconazol es mucho menos costoso y tiene una eficacia del 80 por ciento cuando se usa en dosis de 400 mg/día en pacientes inmunocompetentes con infecciones moderadas que no afectan al sistema nervioso central.^{10-13,20-22}

Coccidioidomicosis

El agente causal de la coccidioidomicosis es el hongo dimorfo *Coccidioides immitis*. En su nicho ecológico en el suelo natural, en los cultivos de rutina e incluso sobre las superficies tisulares como un saprófito no invasor (v.gr., un micetoma dentro de una cavidad pulmonar), este agente crece como un moho compuesto de una red de hifas tabicadas llevando las artrosporas. Estas artrosporas resistentes se desprenden con facilidad y son suspendidas en un aerosol que puede ser inhalado fácilmente por los seres humanos y animales. Dentro del huésped, las artrosporas altamente infecciosas se convierten en esférulas, que son los agentes patógenos tisulares definitivos. Las esférulas crecen hasta un tamaño de 20 a 100 μ y se reproducen por división nuclear y citoplásmica, dando lugar a la esférula madura que contiene 10⁵ o más endosporas. Cuando las endosporas son liberadas dentro de los tejidos, cada una madura hasta convertirse en una esférula, perpetuando el proceso invasor.

El habitat natural de *C. immitis* lo constituye el suelo desértico de las zonas habitables del Desierto de Sonora, área geológica y climática caracterizada por condiciones semiáridas, veranos con calor seco e inviernos con lluvias moderadas. Tales regiones se encuentran en lugares de California (v.gr., El Valle de San Joaquín), sur de Arizona, Utah, Nuevo México, Nevada, suroeste de Texas, áreas de México adyacentes a los Estados Unidos y en diversos sitios de Centro y Sudamérica.

La eficacia de estos agentes en la transmisión de la enfermedad se demuestra por la ocurrencia de coccidioidomicosis aguda a muchos kilómetros de una región endémica. Las personas que habitan tales áreas reciben paquetes, vestidos y otros artículos contaminados con artrosporas de las localidades endémicas y llegan a infectarse por el aerosol creado durante el manejo de estos objetos. En forma alterna, las tormentas de polvo pueden transportar partículas de polvo cargadas de artrosporas a varios cientos de millas del área endémica, infectando a gran número de personas en el trayecto. En los últimos años ha aumentado mucho el número de casos reportados de coccidioidomicosis, quizá por tres factores: aumento en la incidencia de SIDA, incremento en el número de eventos climáticos y geológicos como tormentas de polvo y terremotos, y mayor detección de la enfermedad por parte del médico.²³ No ocurre transmisión de humano a humano.²⁴

En algunas partes de las regiones endémicas la infección es virtualmente universal: el 80 por ciento o más de la población se infecta en los primeros cinco años de residir en estas áreas. En la población residente, la infección afecta comúnmente a niños pequeños, cursando generalmente con una enfermedad leve o asintomática. En los adultos expuestos recientemente al agente, la severidad de la enfermedad primaria y el riesgo de diseminación son notablemente mayores. Además de la edad al momento de la exposición inicial, la raza y el sexo parecen influir en el riesgo de diseminación. Aproximadamente del 0.5 al 1.0 por ciento de los adultos blancos del sexo masculino con infección primaria desarrollarán enfermedad diseminada, pero el riesgo en las mujeres blancas no embarazadas es de una quinta parte. Las poblaciones india americana, mexicana, filipina y negra parecen ser más susceptibles. El riesgo entre los filipinos es por lo menos 10 veces mayor que en los blancos. Aunque las mujeres no embarazadas

adquirieren cierta protección, el embarazo se relaciona con un alto riesgo de infección diseminada.²³⁻²⁵ Las personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de adquirir infección diseminada por *C. immitis*.²⁶⁻²⁸

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La respuesta inicial a la inhalación de las artrosporas de *C. immitis* consiste en una infiltración profusa de leucocitos polimorfonucleares. Las esférulas que maduran en el pulmón liberan grandes cantidades de endosporas. El diferente destino de las endosporas determina considerablemente el curso de la infección. Unas cuantas endosporas pasan a través de los linfáticos pulmonares hacia los ganglios hiliares, causando el desarrollo de inmunidad mediada por células. La mayoría son destruidas por los leucocitos polimorfonucleares, para las cuales parecen ser quimiotácticos específicos. Algunas se diseminan por contigu

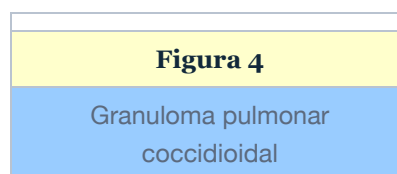
*dad hacia la superficie pleural suprayacente, estimulando una reacción pleural fibrinosa o granulomatosa. Otras endosporas logran acceso al torrente sanguíneo y causan diseminación hematógena, con la posibilidad de producir enfermedad metastásica.²³

El desarrollo de inmunidad mediada por células contra *C. immitis* es un paso crítico para el control de esta infección. Un resultado positivo en la prueba cutánea de coccidioidina, un antígeno preparado de la fase micelial de *C. immitis* disponible en el comercio, se correlaciona con protección eficaz y un pronóstico favorable. Los pacientes con afección diseminada a menudo cursan con deterioro de la inmunidad mediada por células al momento de la diseminación, y la persistencia de un resultado negativo en la prueba cutánea al completar el tratamiento se relaciona con una frecuencia considerablemente alta de recaídas tempranas. Al parecer el antígeno circulante de *C. immitis* inhibe las respuestas inmunes mediadas por células contra los organismos, perpetuando así la diseminación de la infección. Las evaluaciones *in vitro* de la inmunidad celular, como el estudio de linfocinas y blastogénesis de linfocitos, generalmente producen resultados paralelos a los de la prueba cutánea y son útiles principalmente en la vigilancia de los efectos de la inmunoterapia. Existen cada vez más informes de infección diseminada mortal por *C. immitis* en pacientes con estados clínicos relacionados con defectos en la inmunidad mediada por células, incluyendo enfermedad de Hodgkin, trasplante de órganos o SIDA.^{23, 26-30}

En términos generales, las lesiones histopatológicas de la coccidioidomicosis representan una reacción mixta: las endosporas provocan una respuesta de leucocitos polimorfonucleares, y las esférulas maduras y envejecidas estimulan una respuesta de monocitos e histiocitos, causando la formación de granulomas. Los pacientes inmunosuprimidos, incluyendo los que tienen SIDA, tienen mayor número de esférulas y peor respuesta granulomatosa que aquellos cuya función es normal al inicio. Se aprecian los microabscesos en contingüidad directa con granulomas llenos de células gigantes típicas; la lesión completa es rodeada por una densa cápsula fibrosa. Son comunes la necrosis caseosa verdadera y las calcificaciones tardías, no tan exuberantes como en la histoplasmosis o tuberculosis. Cuando se produce curación de una reacción granulomatosa de larga duración, suele existir hialinización del tejido, a

menudo con necrosis central. Este proceso ocasiona la formación de nódulos o cavidades bien limitadas, algunas conteniendo material caseoso franco.

La apariencia histopatológica de la reacción tisular al *C. immitis* no es lo suficientemente singular para permitir la diferenciación de las recciones tisulares en la tuberculosis y otras micosis profundas. Debe identificarse el hongo específico. En las lesiones activas las esférulas maduras llenas de endosporas pueden proporcionar una identificación positiva, aun con la tinción de eosina-hematoxilina [ver figura 4]. En las lesiones crónicas o inactivas, las esférulas vacías pueden parecerse a *B. dermatitidis*, y las pequeñas endosporas pueden confundirse con *Histoplasma capsulatum* o *Cryptococcus neoformans*. En tales circunstancias las tinciones micóticas especiales ayudan a resolver el problema mediante la demostración de las paredes características de las esférulas rotas o vacías.²³



MANIFESTACIONES CLINICAS

Enfermedad pulmonar

El 40 por ciento de las personas que inhalan las artrosporas de *C. immitis* desarrollarán una afección parecida a la influenza siete a 28 días más tarde. Los síntomas consisten en fiebre, tos, pleuritis, disnea, mialgias, artralgias, anorexia, cefalea y fatiga. El 60 por ciento restante desarrollarán una respuesta cutánea positiva como única evidencia de la infección. Aunque la sintomatología del padecimiento es principalmente respiratoria, las manifestaciones cutáneas ofrecen una guía diagnóstica importante. En el curso de las fases tempranas de la infección, cerca del 10 por ciento de los pacientes, particularmente niños pequeños, mostrarán un exantema macular eritematoso generalizado, prominente especialmente en los pliegues inguinales y sobre las palmas de las manos y plantas de los pies. Esta erupción parece corresponder a un eritema tóxico más que a una reacción de hipersensibilidad. Aproximadamente el 20 por ciento de los individuos tendrán eritema nodoso o eritema multiforme, que coinciden y parecen relacionarse con el desarrollo de inmunidad mediada por células. El eritema nodoso y el eritema multiforme se observan más a menudo en mujeres blancas adultas, y sólo raramente en hombres negros o filipinos. Estas erupciones son un signo pronóstico excelente, ya que cuando están presentes no suele ocurrir diseminación de la infección. Las artralgias y, en menor grado, la conjuntivitis, epiescleritis y faringitis, acompañan comúnmente a los exantemas. La combinación de neumonitis, eritema nodoso o eritema multiforme y artralgias es bien conocida en las áreas endémicas como "fiebre del valle aguda".²³

Debido a que los sitios iniciales de la infección suelen ser subpleurales, no es sorprendente que la afección pleural sea una manifestación importante de la enfermedad aguda. Los dolores pleuríticos son

frecuentes y pueden ser de inicio súbito y bastante severos. Se demuestran derrames pleurales en un cinco a 10 por ciento de los pacientes con coccidioidomicosis aguda; en algunos casos los derrames llegan a ser el único signo de la enfermedad. Los derrames pleurales son consecuencia de la extensión por contigüidad de la afección pulmonar subyacente, y ocurren una vez que se ha establecido la hipersensibilidad tardía al microorganismo infectante. Una frecuencia elevada de eritema multiforme y eritema nodoso se relaciona con la presencia de derrames pleurales: aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con derrames pleurales tendrán estas manifestaciones cutáneas.

La afección pleural aguda se relaciona con un pronóstico excelente, y por sí misma no indica diseminación o la necesidad de tratamiento antimicótico. El estudio del líquido pleural de estos individuos revela proteínas elevadas (4 a 5 g/dl), glucosa normal, pleocitosis mononuclear y unos cuantos hongos. La eosinofilia en sangre periférica es muy común al inicio de los derrames pleurales: un hallazgo a favor de la naturaleza alérgica de los derrames. No obstante que los cultivos del líquido pleural suelen ser negativos, los cultivos de biopsia pleural se asocian con frecuencia elevada en la identificación de los microorganismos.³¹

En la mayoría de las neumonitis agudas debidas a infección por *C. immitis*, ocurre curación completa aun cuando algunas cavidades y quistes aparezcan transitoriamente durante las primeras semanas del padecimiento. Solamente un cinco por ciento de los pacientes con afección pulmonar primaria sintomática desarrollan bronquiectasias, nódulos, abscesos o cavidades residuales. Unos cuantos enfermos cursan con un cuadro pulmonar agresivo crónico, que es sintomático desde el momento de la infección inicial. En la mayoría de las infecciones recurrentes las lesiones ocurren por primera vez meses a años después de la aparente curación inicial. Ocasionalmente la enfermedad sigue un curso agudo fulminante que lleva a la muerte como consecuencia de la insuficiencia respiratoria. Unos cuantos pacientes tienen una forma miliar como complicación de la afección aguda.^{23, 32, 33}

La complicación más frecuente a largo plazo de la coccidioidomicosis aguda es la cavitación pulmonar crónica. Las cavidades suelen ser asintomáticas y se descubren accidentalmente en radiografías de tórax de rutina. La mayoría de las veces son solitarias y de pared delgada, acompañadas de escasos cambios inflamatorios alrededor de la cavidad. En algunos pacientes la afección pulmonar cavitaria crónica con supuración persistente se relaciona con un síndrome clínico análogo al observado en la tuberculosis pulmonar cavitaria crónica: los individuos cursan con datos variables de fiebre, diaforesis nocturna, tos productiva y hemoptisis.

En la coccidioidomicosis las cavidades en ocasiones están en relación con la pleura. Cuando se rompen, causan derrame pleural, fístula broncopleural, empiema, neumotórax e, incluso, llegan a extenderse hacia el exterior a través de la pared torácica. También puede ocurrir diseminación por contigüidad al pericardio, causando afección hemodinámica. El crecimiento progresivo de la cavidad puede ser consecuencia de una infección agregada. Raramente, un micetoma causado por *C. immitis* se llega a desarrollar en una de estas cavidades.^{23, 32}

El paciente con una lesión numular localizada, o coccidioidoma, representa un problema de diagnóstico diferencial, ya que la apariencia radiológica de esta lesión se parece mucho a la de un carcinoma broncogénico. En el suroeste de los Estados Unidos los coccidioidomas son responsables de aproximadamente un 50 por ciento de las lesiones numulares que son extirpadas ante la sospecha de malignidad. Estas lesiones pueden abscedarse, generalmente porque se agrega una infección bacteriana.³²

Enfermedad diseminada

La diseminación de la infección por *C. immitis* suele ser un proceso insidioso. El cuadro clínico aparece semanas a meses después de que las manifestaciones pulmonares agudas han desaparecido, aunque en algunos pacientes no hay antecedentes de infección respiratoria. En forma alternativa, puede presentarse infección diseminada después de la manipulación quirúrgica de un foco de infección latente. Por ejemplo, después de la biopsia excisional de una lesión pulmonar. La diseminación puede también seguir pronto a la infección primaria, particularmente en las poblaciones que no son de raza blanca, en las mujeres embarazadas y en los pacientes inmunosuprimidos. La presencia de fiebre prolongada en el curso de una infección primaria, y la recrudesencia de temperatura elevada que había cedido previamente, sirven como datos claves que orientan hacia la posibilidad de diseminación. Las evidencias actuales sugieren que cuando ocurre la diseminación el problema no radica en el tamaño del inóculo infectante o en la virulencia de una cepa de *C. immitis* en particular, sino en la capacidad del huésped para producir una adecuada respuesta inmune mediada por células. Todos los órganos del cuerpo pueden ser infectados, pero los sitios de infección clínica más importantes después de la diseminación son el sistema nervioso central, el sistema esquelético y el aparato genitourinario.^{23, 32}

Infección del sistema nervioso central La meningitis es la manifestación extrapulmonar más importante de la coccidioidomicosis, explicando aproximadamente el 30 por ciento de los casos de enfermedad diseminada. Es característico que se desarrolle meningitis granulomatosa difusa que rodee al cerebro, sobre todo a nivel de la base, causando hidrocefalia y parálisis de los nervios craneales, en especial del sexto par. La forma de presentación clínica más frecuente (cefalea y rigidez de nuca) refleja este proceso patológico. Si existe aumento de la presión intracraneana pueden desarrollarse vómito y alteraciones de la conciencia. En ocasiones existe vasculitis, que ocasiona alteraciones neurológicas focales como afasia, hemianopsia y hemiparesia. En raros casos la vasculitis provoca aneurismas, que pueden romperse y causar hemorragia subaracnoidea.

Ni la fiebre ni las lesiones ocupativas del cerebro son frecuentes en los pacientes con infección del sistema nervioso central causada por *C. immitis*. El sistema nervioso central puede ser el único sitio de infección o solo uno de varios sitios con infección simultánea, siendo el pulmón uno de los más frecuentes.^{23,32,34-36}

Infección ósea Aproximadamente el 10 al 20 por ciento de los pacientes con afección diseminada desarrollan alteraciones óseas o articulares. Los sitios más comúnmente implicados son las metástasis y

las prominencias óseas de los huesos largos, las vértebras, el cráneo (incluyendo los huesos faciales) y las costillas. Los pacientes con diseminación en fases tempranas o con infección crónica indolente a menudo tienen lesiones aisladas. Los individuos con diseminación rápidamente mortal con frecuencia cursan con múltiples sitios de infección ósea. Un aspecto importante de la infección esquelética es la posibilidad de extensión hacia el interior, produciendo meningitis; o hacia el exterior, dando lugar a abscesos de tejidos blandos y a la formación de drenajes fistulosos crónicos.^{23, 32, 37} En la coccidioidomicosis diseminada se han informado casos de hipercalcemia en ausencia de alteración paratiroidea.²⁵

Radiológicamente, las lesiones suelen ser líticas, con escasa proliferación del periostio y con esclerosis tardía. Ocurre formación de secuestros y cavitación en las fases tardías de la infección crónica.

En esta enfermedad ocurren diversas formas de artritis aguda. La más común es una reacción de hipersensibilidad que acompaña al eritema nodoso. Esta reacción usualmente evoluciona hacia la curación completa sin daño o deformidad residual. En una segunda forma de artritis aguda, la sinovial se afecta por extensión directa a partir de un sitio adyacente de osteomielitis. Es poco común la diseminación hematógena directa hacia la articulación, con infección posterior de las superficies articulares del hueso contiguo; en tales casos, el sitio más comúnmente implicado parece ser la rodilla. El cuadro clínico usual es el de una sinovitis destructiva crónica, a menudo acompañada de un drenaje fistuloso. En la sinovectomía se encuentra una membrana sinovial gruesa, vellosa y pastosa, que invade y destruye el cartílago articular, los ligamentos de apoyo, el hueso subyacente, o todas estas estructuras.^{32, 37}

Infección genitourinaria La infección del aparato genitourinario no es rara en la coccidioidomicosis diseminada. Es un grupo de pacientes con afección de las vías urinarias no sospechada clínicamente, se demostró coccidioiduria en los cultivos del sedimento urinario, aun cuando el examen de orina fue negativo; por consiguiente, probablemente la infección genitourinaria sea más común que lo que generalmente se piensa.³⁸ En contraste con la blastomicosis, en la coccidioidomicosis el riñón se afecta más comúnmente que las vías urinarias bajas. La coccidioidomicosis renal es similar a la tuberculosis renal, aunque incluye con menos frecuencia a los uréteros. La prostatitis y epididimitis son raras, pero cuando ocurren tienden a ser crónicas y recurrentes. En la mujer la afección genital es infrecuente, quizá porque en las mujeres no embarazadas la frecuencia de diseminación es muy baja. Cuando ocurre coccidioidomicosis pélvica, suele asociarse con peritonitis granulomatosa. Como en la tuberculosis, puede ocurrir peritonitis como un fenómeno aislado o como una complicación de la diálisis peritoneal continua ambulatoria. La presencia de eosinófilos en el líquido peritoneal puede ser la clave del diagnóstico.^{23,38-40}

DIAGNOSTICO

Las esférulas de *C. immitis* se pueden encontrar en las preparaciones frescas de muestras de esputo o pus tratadas con hidróxido de potasio. El hallazgo de esférulas que contienen endosporas características es diagnóstico de coccidioidomicosis. *C. immitis* se cultiva fácilmente sobre tubos de agar de Sabouraud,

pero deben tomarse las precauciones adecuadas para proteger al personal del laboratorio que maneja estas muestras altamente infecciosos. El líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis con poca frecuencia revela los microorganismos al examen microscópico, y los cultivos producen resultados positivos en menos del 50 por ciento de los casos. El examen de la expectoración puede revelar la presencia del organismo en los pacientes inmunosuprimidos con infección diseminada, pero al parecer el método diagnóstico más sensible es una técnica de hemocultivo mediante lisis de centrifugación.⁴¹

Al igual que en la patogenia de la infección, la respuesta inmunológica al *C. immitis* invasor forma parte esencial en el diagnóstico. La inmunidad mediada por células se observa de 2 a 21 días después de la aparición de los síntomas. El desarrollo de una área de induración de 5 mm o mayor, a las 48 horas después de la inyección intradérmica de coccidioidina, indica la presencia de inmunidad celular. Debido a los altos niveles de inmunidad mediada por células en los pacientes con eritema nodoso, en estos estudios deben utilizarse diluciones iniciales de coccidioidina de 1:10,000, contra las diluciones de 1:100 que emplean usualmente en otros pacientes. Una dilución de 1:10 es útil si una prueba cutánea inicial da resultado negativo. A veces una prueba cutánea positiva parece inducir eritema nodoso. Pueden observarse reacciones cruzadas a la coccidioidina en individuos con histoplasmosis; igualmente, ocurren reacciones cruzadas a la histoplasmina en pacientes con coccidioidomicosis. La coccidioidina puede inducir la formación de anticuerpos contra *H. capsulatum* en fase de levadura, pero tiene escaso efecto sobre los anticuerpos coccidioidales.⁴¹

Las precipitinas, que son anticuerpos IgM, aparecen en las primeras semanas de la enfermedad primaria y usualmente desaparecen en un mes; tienen poca importancia para el pronóstico. Más importantes son los anticuerpos IgG fijadores de complemento, que aparecen en fases tardías en el curso de la infección primaria, incluso después de varios meses. Con frecuencia, los pacientes con enfermedad leve o asintomática nunca desarrollan anticuerpos IgG fijadores de complemento. Aún en individuos con enfermedad primaria severa sin diseminación, el título llega a ser insignificante ($< 1:8$) al término de seis a ocho meses. Sin embargo, en pacientes con infección diseminada los títulos de estos anticuerpos están casi invariablemente elevados y en aumento ($> 1:16$), indicativos del mal pronóstico. Una evolución satisfactoria con el tratamiento se relaciona con una caída en los títulos y la reaparición de la inmunidad mediada por células. Se observa una excepción a este patrón en los pacientes con SIDA e infección diseminada, que pueden estar tan inmunosuprimidos que ni siquiera desarrollan una respuesta de anticuerpos.^{23,26,27,41}

En el 95 por ciento de los pacientes con meningitis por coccidioides existen anticuerpos fijadores de complemento en el líquido cefalorraquídeo, particularmente del líquido tomado por punción lumbar o cisternal. La demostración de tales anticuerpos en el LCR es una evidencia suficiente de infección como para justificar el inicio de quimioterapia antimicótica. La presencia de estos anticuerpos suele indicar bloqueo al flujo del líquido cefalorraquídeo. Las determinaciones seriadas de los títulos de anticuerpos fijadores de complemento del líquido extraído del mismo sitio son útiles desde el punto de vista pronóstico, ya que los pacientes que responden a la terapia pierden este anticuerpo. En varios aspectos el líquido cefalorraquídeo es similar al de la tuberculosis y otras infecciones por hongos: glucosa

disminuida, proteínas elevadas y pleocitosis linfocítica con menos de 500 leucocitos/mm³. Sin embargo en las primeras semanas, llegan a predominar los leucocitos polimorfonucleares, en especial los eosinófilos, pero conforme la enfermedad evoluciona hacia una fase crónica los linfocitos son las células predominantes.^{23, 32, 42}

TRATAMIENTO

La anfotericina B sigue siendo el tratamiento clave de los pacientes graves con coccidioidomicosis [*ver adelante*, Tratamiento con anfotericina B]. Sin embargo, los nuevos azoles, itraconazol y fluconazol, parecen ser adiciones útiles al arsenal terapéutico. El itraconazol y fluconazol son sobre todo convenientes en las siguientes circunstancias: para completar el tratamiento después de que se logra el control inicial con anfotericina B, como tratamiento de mantenimiento en pacientes con SIDA u otros padecimientos inmunosupresores (v.gr., en receptores de trasplantes), como protección en enfermos que se someterán a resección quirúrgica de una lesión que se sospecha o se sabe es coccidioidomycótica, en pacientes con enfermedad crónica, sintomática y no meníngea (sobre todo de huesos y articulaciones), en pacientes con enfermedad sintomática primaria que pertenece a uno de los grupos de población con mayor riesgo de diseminación, y en pacientes en los que el tratamiento previo no fue exitoso o en los que la toxicidad de la anfotericina B representa un riesgo excesivo.⁴³⁻⁴⁷ Se requiere la vigilancia de los anticuerpos fijadores del complemento durante y entre los periodos de tratamiento porque es frecuente la recidiva de la infección, en especial en pacientes con infección meníngea, por lo que pueden requerirse varios ciclos de tratamiento.

El procedimiento de elección es la inyección intracisternal, la cual, cuando se realiza por un médico experimentado, tiene la menor proporción de efectos colaterales. Si estos métodos fracasan, puede probarse un sistema de almacenamiento subcutáneo conectado a un catéter intraventricular de Ommaya. Aunque ideales cuando trabajan adecuadamente, los sistemas de depósito Ommaya (que requieren implantación neuroquirúrgica) a menudo sufren disfunción y se relacionan con superinfección bacteriana: menos de la mitad de estos dispositivos tienen resultados satisfactorios. Como un esfuerzo por limitar la toxicidad y controlar la enfermedad, cada vez se prescriben más cursos limitados de anfotericina B sistémica e intratecal, seguidos de la administración prolongada de itraconazol o fluconazol, en los pacientes con infección meníngea. El estudio repetido del LCR, así como la medición de los niveles circulantes de anticuerpos fijadores del complemento, puede ser de utilidad para esta vigilancia. El tratamiento debe continuarse hasta que el LCR se encuentre libre de anticuerpos y las pruebas cutáneas se vuelvan positivas.²³⁻³²⁻⁴³⁻⁴⁷

El tratamiento quirúrgico debe considerarse como un adyuvante del tratamiento antimicótico sistémico, que consistirá en cuatro a seis semanas de itraconazol, fluconazol o anfotericina B (en dosis de 500 mg). Debe considerarse la opción de extirpar por medio de cirugía las lesiones pulmonares crónicas (en especial las lesiones en moneda de etiología dudosa), los abscesos, las cavidades de gran tamaño y las lesiones asociadas con hemoptisis recurrente. Las lesiones crónicas de hueso, piel y articulaciones que no responden a la quimioterapia también deben extirparse por medio de cirugía.

Histoplasmosis

La histoplasmosis es una micosis profunda caracterizada por infección de las células fagocíticas fijas y circulantes del sistema reticuloendotelial; es causada por el hongo dimorfo *H. capsulatum*. *H. capsulatum* crece sobre el suelo en muchas áreas del mundo, particularmente en el suelo enriquecido con materia fecal de pollos, estorninos y murciélagos. En los Estados Unidos, el área endémica se encuentra en la porción centro oriental del país; el centro de actividad de la enfermedad está dentro de los valles del río Mississippi y Ohio, pero se extiende hacia el Este hasta Virginia y Maryland. La enfermedad ocurre si el polvo del suelo cargado de hongos es levantado, formando una aerosol de esporas infecciosas.

Aunque la histoplasmosis se ha relacionado por largo tiempo con la vida rural y las granjas, se han informado brotes epidémicos cada vez más frecuentes entre las poblaciones suburbanas y urbanas. El común denominador de tales brotes es la polvareda que se levanta del suelo del gallinero de un estornino, o en los sitios de acúmulo de excremento de murciélagos. Un gran número de individuos susceptibles se infectan siempre que se remueva el polvo del suelo en los sitios contaminados con esporas infecciosas de *H. capsulatum*: construcciones, urbanización o campañas de limpieza de parques o lotes vacíos. Una epidemia de histoplasmosis en Indianapolis afectó a más de 100,000 personas.⁴⁸⁻⁵⁰

A pesar de cierto grado de reacción cruzada en pacientes con otras micosis profundas, la prueba cutánea de la histoplasmina es muy útil para definir la extensión geográfica de la histoplasmosis y para demostrar la elevada frecuencia de infección asintomática dentro de las regiones endémicas (> 90 por ciento en algunas áreas). Un estudio a largo plazo en reclutas de la marina demostró que la frecuencia y tamaño de la reacción cutánea a la histoplasmina es mayor en individuos de los valles del río Mississippi y Ohio, donde *H. capsulatum* es endémico.⁵¹ En el suroeste y sureste había menos personas con reacciones positivas y el tamaño de la reacción fue más pequeña; estos hallazgos aparentemente representan reacciones cruzadas que reflejan la presencia de coccidioidomicosis y blastomicosis endémicas en tales regiones.

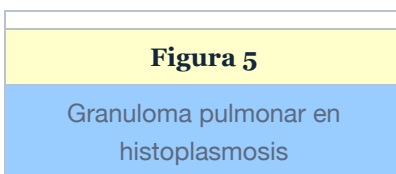
Debido a que la incidencia de la infección primaria está relacionada con el riesgo de exposición, la histoplasmosis primaria se observa más comúnmente en granjeros, individuos con ocupaciones al aire libre, trabajadores de la construcción y en niños. La infección pulmonar progresiva parece ser una enfermedad predominante en adultos varones de edad madura, probablemente debido a la presencia de enfermedad pulmonar crónica previa. La forma diseminada tiene su mayor incidencia en personas ancianas, niños pequeños, y en los pacientes con inmunosupresión, sobre todo infectados con SIDA.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

El fenómeno inicial en el desarrollo de la histoplasmosis es la inhalación de las esporas de *H. capsulatum* y su depósito en la periferia del pulmón. Después ocurre diseminación rápida hacia los ganglios linfáticos

regionales y al torrente circulatorio. De una a tres semanas después de la infección inicial se desarrolla inmunidad mediada por células contra el microorganismo, y comienza a aparecer una reacción granulomatosa necrosante (en los nódulos linfáticos y principalmente en los pulmones). Durante este período temprano, se inicia la fagocitosis característica de *H. capsulatum* por las células reticuloendoteliales. La dispersión de estas células infectadas probablemente sea responsable, cuando menos particularmente, de la diseminación hematógena. Aunque la diseminación de *H. capsulatum* puede infectar cualquier órgano del cuerpo, se encuentra más comúnmente en aquellos órganos más dotados con células reticuloendoteliales: hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, glándula suprarrenal, y las mucosas de la boca, orofaringe y tubo gastrointestinal.

En las lesiones primarias, así como en las metastáticas, el patrón histológico característico es el de un granuloma de células epiteliales [ver figura 5]: una lesión que a menudo contiene células gigantes tipo Langhans. Al envejecer las lesiones, las porciones centrales desarrollarán caseum y pueden calcificarse, mientras que las porciones periféricas llegan a ser muy fibróticas. Dentro de dichas lesiones las células de *H. capsulatum* se encuentran usualmente sólo en el material caseoso. Con la tinción de eosina y hematoxilina se les encuentra poco, y algunas veces no se llega a observar, pero se aprecian bien con la tinción de plata metenamina de Gomori.



La evolución clínica de la interacción entre *H. capsulatum* y el huésped humano es bastante variable. Después de la exposición a un pequeño número de microorganismos un adulto normal estará asintomático, pero un niño pequeño puede tener un síndrome agudo parecido a la influenza. Con exposiciones más intensas se desarrolla una infección sintomática aguda en todas las personas. Los individuos con enfermedad pulmonar crónica son más susceptibles al desarrollo de histoplasmosis pulmonar crónica. La forma diseminada ocurre en personas con un defecto inmunitario evidente u oculto, aun cuando la inmunodeficiencia sea pasajera. Ocasionalmente la histoplasmosis aguda puede tener un efecto inmunosupresor.⁴⁸

La inmunidad mediada por células contra *H. capsulatum* disminuye con el tiempo, a menos de que ocurra reexposición. En las áreas endémicas la reinfección es común, aunque la enfermedad causada por reinfección tiende a ser más leve que la observada durante la primera exposición al organismo. Se piensa que la reinfección exógena es más común que la reactivación endógena de una infección latente, excepto quizá en los pacientes con inmunosupresión grave, como los que tienen SIDA.⁴⁸

La afección mediastínica en la histoplasmosis merece un comentario especial. La forma común de enfermedad mediastinal es análoga a la infección de los ganglios linfáticos por *H. capsulatum* en

cualquier lugar del organismo: una cadena de ganglios linfáticos granulosa, fibrocaseosa y calcificada dentro del mediastino, que se adhieren, comprimen y ocasionalmente se rompen hacia las estructuras adyacentes. Suelen ser asintomáticos a menos de que ocurra ruptura. Los ganglios linfáticos curan por adición concéntrica de colágeno maduro y finalmente el proceso cesa. En unos cuantos pacientes, quizás como consecuencia de una respuesta inmunológica excesiva a los antígenos liberados de los ganglios afectados, puede haber proliferación exuberante de tejido fibroso. Esta proliferación da lugar a invasión, atrapamiento y obstrucción de las estructuras mediastinales, síndrome clínico denominado mediastinitis fibrosa.^{48, 52} El papel crítico de los antígenos de *H. capsulatum* en la perpetuación de este proceso se comprueba por la observación de que el tratamiento a largo plazo con ketoconazol es muy útil para inducir la remisión de la enfermedad.⁵³

Por último, se ha descrito un síndrome semejante a la sarcoidosis que responde a esteroides en pacientes con evidencia por laboratorio de infección por *H. capsulatum*. Aún no se sabe si este síndrome es un trastorno independiente, coexistente o representa una respuesta atípica a la infección micótica.⁵⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Histoplasmosis primaria

La mayoría de las personas (60 a 90 por ciento) que inhalan esporas de *H. capsulatum* estarán asintomáticas o desarrollarán un complejo sintomático indistinguible del resfriado común. En los pacientes con enfermedad lo suficientemente severa para conducir a un diagnóstico etiológico, la presentación clínica semeja un síndrome de influenza agudo: tos no productiva, pleuritis, disnea, ronquera, fiebre, diaforesis nocturna, mialgias, artralgias y pérdida de peso. En los individuos que inhalan un gran inóculo infectante, los síntomas y el grado de deterioro respiratorio llegan a ser muy severos; rara vez estos pacientes necesitan apoyo con ventilación mecánica. En estos casos ocasionalmente se observan eritema multiforme.⁴⁸

En la radiografía se observan diversos hallazgos: áreas dispersas bilaterales de bronconeumonía, infección difusa de los espacios aéreos, discretos nódulos diminutos distribuidos extensamente, o un nódulo pulmonar solitario. La adenopatía regional es común, pero los derrames pleurales son raros. La curación llega a ser completa, aunque a menudo hay cicatrización y calcificación. La histoplasmosis cavitaria aguda con curación completa al final se ha demostrado claramente en unos cuantos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria a tabaquismo. Las lesiones cicatrizadas o calcificadas, particularmente dentro de los ganglios linfáticos, pueden experimentar más tarde un proceso similar al observado en la tuberculosis; esto es, pueden romperse y producir grandes estructuras quísticas, introducirse en un bronquio (v. gr., síndrome del lóbulo derecho) o, incluso, romperse hacia el árbol bronquial como un bronquiolo. Por lo general, las lesiones pulmonares curadas causan, por sí mismas, pocos problemas, a excepción de la posible confusión de los nódulos solitarios con un carcinoma, lo cual puede conducir a una toracotomía innecesaria.⁴⁸

Histoplasmosis diseminada

Menos de uno en 50,000 pacientes con histoplasmosis primaria desarrollarán afección diseminada sintomática. Sin embargo, no pocas veces ocurren manifestaciones de una diseminación pasajera, como cultivos de sangre y orina positivos, o calcificaciones esplénicas tardías, relacionadas con una infección autolimitada. La histoplasmosis diseminada se manifiesta como un padecimiento generalizado, con afección orgánica múltiple: los pacientes cursan con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, pérdida de peso, anemia y leucopenia. En algunos casos se observan menos manifestaciones generales y se afecta un órgano en forma predominante, dando lugar a insuficiencia suprarrenal, úlceras solitarias de la boca, faringe, laringe, estómago o intestino, o infección de defectos anatómicos de las superficies cardiovasculares (endocarditis y endarteritis).⁴⁸ La insuficiencia suprarrenal, una combinación particularmente importante, se detecta hasta en el 50 por ciento de los pacientes. Años después de una quimioterapia aparentemente satisfactoria algunos de estos pacientes se convierten en addisonianos.⁴⁸

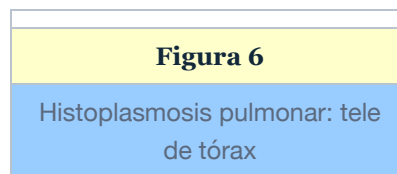
La mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada parecen tener alguna forma sutil de trastorno inmunológico que conduce a una disminución en la capacidad de los macrófagos para destruir a los microorganismos de *H. capsulatum* y a una reacción tisular disminuida ante la presencia de los microorganismos.⁴⁸ En los pacientes con SIDA la histoplasmosis es una infección oportunista frecuente, progresiva y diseminada, y no pocas veces tiene una evolución fulminante o causa manifestaciones inusuales, como en el sistema nervioso central. Pueden ocurrir lesiones ocupativas del cerebro y médula espinal, así como meningitis, cuando la histoplasmosis se disemina al sistema nervioso.⁵⁵ La histoplasmosis diseminada puede ser indicativa de SIDA.⁵⁵⁻⁵⁸ También están en mayor riesgo otros pacientes con deterioro de las defensas, como los niños con leucemia o linfoma y los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores por trasplantes de órganos. Además de los pacientes inmunosuprimidos, las personas mayores de 54 años parecen tener más predisposición al desarrollo de la enfermedad diseminada.

Se ha descrito una forma poco habitual de enfermedad diseminada que se caracteriza por recurrencias múltiples a pesar de dosis grandes de anfotericina B, alta frecuencia de insuficiencia suprarrenal y menor respuesta proliferativa de los linfocitos en el momento de la recaída. Los pacientes en los que se ha observado esta variante no han tenido un trastorno inmunosupresor conocido subyacente.⁵⁹

Histoplasmosis cavitaria crónica

La histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica usualmente afecta a los adultos en edad media y ancianos del sexo masculino que sufren enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Clínicamente la enfermedad es similar a la tuberculosis cavitaria; los síntomas incluyen tos productiva, elevación moderada de la temperatura, diaforesis nocturna, malestar general, fatiga, debilidad, pleuritis, hemoptisis y dificultad respiratoria progresiva. Dado este cuadro y los cambios en las radiografías de tórax [ver figura 6], no es sorprendente que muchos de estos pacientes sean diagnosticados en forma

equivocada como portadores de tuberculosis. La histoplasmosis crónica se implanta generalmente sobre un enfisema buloso o centrolobulillar subyacente. Por lo tanto, el principal determinante del pronóstico suele ser de función pulmonar residual al momento que se instituye el tratamiento.⁴⁸



DIAGNOSTICO

A diferencia de la coccidioidomicosis, el diagnóstico de la histoplasmosis se basa en la identificación de *H. capsulatum* en el cultivo. En la infección primaria, las muestras adecuadas son el esputo, la sangre y la orina; en la forma diseminada, son la médula ósea (la más útil), los ganglios linfáticos, la sangre y las muestras de órganos afectados conocidos. En la enfermedad cavitaria crónica el cultivo de expectoración es confiable. La técnica de hemocultivo por lisis de centrifugación es el método más sensible para detectar organismos *H. capsulatum* en la sangre.⁴⁸ Las técnicas inmunológicas son auxiliares útiles, pero no son tan confiables como en otras enfermedades infecciosas. La prueba cutánea intradérmica con histoplasmina es un procedimiento epidemiológico valioso. Sin embargo, en las áreas endémicas el 90 por ciento o más de la población tienen resultados positivos como consecuencia de infección asintomática, y por lo tanto, es especialmente difícil de interpretar una reacción cutánea positiva.

Las pruebas serológicas pueden ser de más ayuda que la prueba cutánea de histoplasmina. El estudio convencional es la prueba de fijación de complemento contra dos antígenos: histoplasmina, que es un filtrado de la fase micelial, y células en fase de levadura muertas enteras. El título de la fase micelial comúnmente aumenta al mes después de la infección aguda y desaparece a las pocas semanas o meses. El título de la fase de levadura comienza a elevarse poco tiempo después y persiste durante muchos años. Aunque existe alguna correlación entre el nivel del título de la fase levaduriforme y la presencia de enfermedad cavitaria crónica o diseminada, las reacciones cruzadas con otras enfermedades, como tuberculosis, otras micosis y tumores, así como la presencia de resultados falsos negativos, pueden hacer de la interpretación una tarea difícil. Del 10 al 20 por ciento de los pacientes con pruebas cutáneas de histoplasmina positivas desarrollarán aumento en los títulos fijadores de complemento, usualmente contra el antígeno histoplasmina. La demostración de anticuerpos fijadores de complemento en el LCR es muy útil en el diagnóstico de la meningitis por *H. capsulatum*.^{60, 61}

La inmunodifusión y, más recientemente, la contrainmunolectroforesis se han empleado para detectar las bandas de precipitina M y H. Los anticuerpos precipitantes para el antígeno M aparecen tempranamente en el curso de la infección y persisten durante meses a años. Los anticuerpos precipitantes para el antígeno H ocurren predominantemente en la forma diseminada, en la adenopatía mediastinal crónica o en la enfermedad pulmonar crónica; estos anticuerpos parecen ser métodos

diagnósticos prometedores, particularmente cuando se demuestran mediante contrainmunolectroforesis.⁶⁰ La histoplasmosis diseminada puede diagnosticarse con rapidez por medio de la detección de antígenos polisacáridos de *H. capsulatum* en el suero y orina, y la realización de estudios seriados para medir estos antígenos puede ser de utilidad tanto para guiar el tratamiento como para detectar una recaída inminente.^{62,63}

TRATAMIENTO

La quimioterapia con anfotericina B es el elemento fundamental en el tratamiento de la infección severa por *H. capsulatum* [ver adelante, Tratamiento con anfotericina]. La mayoría de los pacientes con infección primaria no necesitan tratamiento, pero los individuos severamente enfermos, como en casos con enfermedad de dos o más semanas de duración, toxicidad grave o, particularmente, deterioro de la función respiratoria, pueden tratarse eficazmente con dosis relativamente bajas de anfotericina B. No está bien establecida la dosis total exacta necesaria, pero debe ser menor de 1,000 mg y probablemente menor de 500 mg. La forma diseminada siempre requiere tratamiento, ya que el promedio de mortalidad sin quimioterapia es mayor del 90 por ciento. El tratamiento con anfotericina B, en una dosis total de 30 a 40 mg/kg, ha disminuido la mortalidad de la infección diseminada a menos del 20 por ciento. El tratamiento de la afección pulmonar crónica con anfotericina B únicamente (dosis total de 25 a 40 mg/kg) es especialmente eficaz cuando no existen cavidades, o las mismas son de pared delgada; en estos pacientes se alcanza una frecuencia de curación hasta del 90 a 100 por ciento. Las cavidades persistentes y de pared gruesa, particularmente las grandes cavidades, se relacionan con una incidencia de fracasos terapéuticos mayor del 40 por ciento cuando se utiliza tratamiento médico únicamente.

El ketoconazol y el itraconazol han sido eficaces en algunos casos de histoplasmosis diseminada, aunque parecen ser menos eficaces que la anfotericina B y las recaídas son más comunes con estos nuevos medicamentos. Debido al peligro de recaídas, el tratamiento con ketoconazol o itraconazol debe reservarse para los pacientes cuya enfermedad no pone en peligro la vida. El itraconazol es especialmente útil como tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas en pacientes con SIDA y para prevenir la histoplasmosis diseminada después del tratamiento inicial con anfotericina B. Aún no se ha definido el papel del fluconazol en el tratamiento de la histoplasmosis.^{38,64}

La extirpación quirúrgica combinada con anfotericina B es de utilidad en los pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria crónica, síndrome obstructivo bronquial, bronquiectasias, granulomas mediastinales o trayectos fistulosos.

Esporotricosis

Sporothrix schenckii, hongo dimorfo causante de la esporotricosis, es un microorganismo ubicuo que crece bien en diversos suelos y vegetación seca, en clima templado o tropical. Fuentes particularmente ricas en esporas de *S. schenckii* son el musgo esfángineo, el bebedero o los espinos rosáceos, las astillas de madera vieja podrida, y algunos suelos. La infección usualmente ocurre entre jardineros, granjeros y

niños. La enfermedad se debe comúnmente a la inoculación subcutánea con esporas infecciosas por una espina contaminada u otro objeto agudo.⁵¹⁻⁵⁵ También se ha reportado la transmisión zoonótica a través de una herida infectada. Raras veces, las esporas llegan a inhalarse dando lugar a una infección pulmonar primaria. La incidencia de la esporotricosis, particularmente de la enfermedad diseminada, es más elevada en los hombres que en las mujeres; la diferencia no puede explicarse únicamente por el antecedente de exposición. Se ha demostrado reactividad inmunológica cruzada importante entre *S. schenckii* y *C. albicans*. Se ha demostrado la hipótesis de que la respuesta aumentada de la mujer a los antígenos de *Candida*, presumiblemente por colonización crónica de la vagina, sea la responsable de su resistencia relativa contra la esporotricosis.⁶⁵⁻⁶⁷

PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

Después de la implantación subcutánea de las esporas infectantes, existe hiperplasia pseudoepiteliomatosa de las capas de la piel, produciendo una lesión verrucosa, algunas veces ulcerativa. A partir de este sitio inicial, hay diseminación lenta a lo largo del drenaje linfático, y se desarrollan lesiones cutáneas secundarias en toda la cadena linfática. La esporotricosis llega a ser difícil de reconocer mediante estudios histológicos, siendo axiomático que el cultivo de las lesiones cutáneas es más útil que el examen microscópico. El patrón histológico básico es una reacción granulomatosa con células gigantes tipo Langhans dispersas, pero con una mezcla de microabscesos piógenos. En las lesiones pulmonares y de otras vísceras, los microorganismos suelen ser más numerosos que en las lesiones cutáneas, aunque la reacción histológica es la misma. Los cortes múltiples de una muestra de biopsia revelan una estructura particular: el cuerpo asteroide; éste consiste en un núcleo levaduriforme basófilo central, de 3 a 5 μ de diámetro, rodeado de una cápsula eosinofílica de aproximadamente 10 μ . Tales estructuras son bastante indicativas de esporotricosis y probablemente representen reacciones antígeno-anticuerpo de fase tisular.

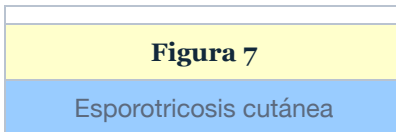
Datos preliminares, pero incompletos, sugieren que la inmunidad mediada por células y los anticuerpos humorales en la esporotricosis tienen una participación fisiopatológica similar a otras micosis profundas.⁶⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS

Infección cutáneo-linfática

A las pocas semanas de la implantación de la espora, aparece un nódulo subcutáneo o una úlcera indolora. La piel suprayacente y circundante de la lesión es rosada o purpúrica. La piel paulatinamente se va fijando a la reacción subcutánea y llega a ser necrótica, dando lugar a un chancro esporotricósico. Después hay afección del drenaje ganglionar linfático, que se hincha y supura, así como de los linfáticos intermedios, los cuales llegan a indurarse y engrosarse [ver figura 7]. La mayoría de los pacientes con la forma linfática cutánea experimentan poco dolor o incapacidad; en estos casos también es poco común

una evaluación con manifestaciones generales como fiebre, diaforesis nocturna o pérdida de peso.^{65, 68}



Infección pulmonar

Un número relativamente pequeño de pacientes con esporotricosis experimentan manifestaciones pulmonares (incluyendo adenopatía hiliar, enfermedad cavitaria crónica e infiltrado pulmonar persistente) que se parecen mucho a las observadas en la tuberculosis y en otras micosis profundas. Presumiblemente, la puerta de entrada de la infección en estos pacientes es la vía respiratoria. La presentación clínica de la esporotricosis pulmonar es idéntica a la de la tuberculosis. De hecho, en varios pacientes se ha descubierto una esporotricosis pulmonar años después de que se había hecho un supuesto diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Aunque puede ocurrir diseminación de la esporotricosis a partir de la infección pulmonar, ésta parece ser bastante rara.⁶⁹⁻⁷³

Infección diseminada

La esporotricosis diseminada suele tener inicio insidioso y las características de una enfermedad crónica. Las molestias de presentación más comunes son fiebre leve, diaforesis nocturna leve, anorexia y pérdida de peso de semanas a meses de duración. Aunque diversos sitios pueden ser afectados en la infección metastásica, el principal foco lo representan los huesos y las articulaciones. Se aprecian dos formas de artritis por *S. schenckii*: una forma unifocal donde la afección de una articulación aislada es la única manifestación de la diseminación, y una forma multifocal donde se afectan simultáneamente muchas articulaciones, así como diversos sitios del organismo. La forma de artritis multifocal se presenta un verdadero padecimiento diseminado. Las articulaciones más afectadas son la rodilla, el tobillo, la muñeca y el codo; la infección ósea sin participación de las articulaciones tiene una distribución anatómica similar.^{68, 69, 71-73}

En pocos casos la diseminación llega a afectar también la piel, la mucosa oral y nasal, y el SNC. Frecuentemente estos pacientes reciben esteroides o tienen una enfermedad diseminada de base como carcinoma, diabetes, alcoholismo o enfermedad linfoproliferativa.^{68, 71-73}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de la esporotricosis depende de la identificación de microorganismo en el cultivo. El examen microscópico del pus o del material de biopsia por lo general no permite establecer el diagnóstico debido a la escasez de células micóticas. La biopsia en los pacientes con la forma cutáneo-linfática de enfermedad debe diferirse, ya que a menudo obstaculiza el proceso de curación. En su lugar,

debe aspirarse material para cultivo. *S. schenckii* crece particularmente bien sobre agar de glucosa-neopeptona en 25 a 35°C y aparece como un micelio de color negro a los pocos días después de la inoculación.⁶⁵ En los pacientes con enfermedad diseminada, en especial los que tienen afección del sistema nervioso central, puede ser de especial utilidad la demostración de anticuerpos contra *S. schenckii* en suero y LCR. En cualquier paciente con meningitis crónica de etiología no determinada debe realizarse medición en LCR de anticuerpos contra *S. schenckii*, así como contra *C. immitis* e *H. capsulatum*.⁷⁴

TRATAMIENTO

Existen varios tratamientos disponibles para el manejo de la esporotricosis. En forma tradicional, la forma cutáneo-linfática de la enfermedad se ha manejado con una solución saturada de yoduro de potasio (1g/ml), administrada por vía oral en dosis de 3 a 4 g tres veces al día. Sin embargo, este tratamiento se ha asociado con varios efectos adversos, incluyendo erupción medicamentosa, edema de las glándulas salivales, disfunción tiroidea, trastornos gastrointestinales y acné. Como resultado, los agentes antimicóticos azoles, en especial el itraconazol y el fluconazol, se usan cada vez más para el tratamiento de esta forma de esporotricosis. El tratamiento debe continuarse hasta dos a cuatro semanas después de que las lesiones hayan desaparecido.⁷⁵⁻⁷⁹

Cuando existe enfermedad pulmonar cavitaria, osteomielitis o artritis, puede administrarse anfotericina B o alguno de los azoles y se realizará extirpación quirúrgica del sitio infectado para eliminar los focos de infección crónica y el tejido desvitalizado. Los pacientes con SIDA e infección diseminada deben tratarse al inicio con anfotericina B y después con tratamiento de mantenimiento a base de itraconazol o fluconazol.⁷⁵⁻⁷⁹

Tratamiento con anfotericina B

La anfotericina B, un antibiótico poliénico, es la piedra angular de la quimioterapia para las infecciones micóticas profundas. Su efecto terapéutico y toxicidad esperada están en relación con su afinidad por los grupos esteroides de las membranas celulares. Afortunadamente, su afinidad por el ergosterol, el esteroide en las membranas de los hongos, es de 500 veces mayor que su afinidad por el colesterol, el principal esteroide en las membranas celulares de los mamíferos. La unión de la anfotericina B a los esteroides de la membrana celular aumenta la permeabilidad celular, dando lugar a la salida de componentes celulares esenciales y al daño celular subsecuente.

Debido a que la anfotericina B es altamente insoluble, se elabora como una suspensión coloidal con deoxicolato y amortiguador. Se absorbe poco por vía gastrointestinal, por lo que debe administrarse por vía intravenosa. También puede administrarse por vía intratecal con una dosis máxima de 0.5 a 1 mg por administración. Para su empleo clínico, la anfotericina se prepara en frascos de agua estéril y luego se agrega a una solución glucosada al cinco por ciento, para alcanzar una concentración final menor de 0.1 mg/ml. Tradicionalmente la anfotericina B se administra durante dos a seis horas para minimizar la

toxicidad aguda. Sin embargo, algunos datos sugieren que las infusiones de una hora de duración no se asocian con mayor riesgo de reacciones adversas que las más prolongadas, siempre y cuando se hayan tolerado bien las primeras cuatro dosis infundidas en una hora.⁸⁰ Con objeto de no alterar la suspensión coloidal, no deben añadirse otras drogas en la solución intravenosa o en las líneas de canalización, con la posible excepción de pequeñas cantidades de heparina y de succinato sódico de hidrocortisona para disminuir la posibilidad de flebitis. Con la inyección intravenosa se obtiene en el suero una concentración máxima de 0.5 a 2.0 µg/ml. El fármaco se une rápidamente a los sitios tisulares, y sólo un 10 por ciento del fármaco se retiene en el plasma, donde se une firmemente a las proteínas plasmáticas. La distribución de la anfotericina B dentro del líquido cefalorraquídeo y el ojo es considerablemente pobre, siendo necesario el tratamiento intratecal en casos de infección meníngea severa (v. gr., meningitis por *Coccidioides*), y una droga alternativa (fluocitocina) para las infecciones oftálmicas, de preferencia en combinación con la anfotericina B. La función renal tiene poco efecto sobre la anfotericina B, por lo que no es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Las dosis iniciales diarias recomendadas para la anfotericina B no están aun bien establecidas, aunque las dosis totales para una infección determinada son a menudo razonablemente uniformes (aproximadamente 2.0 a 2.5 g para la mayoría de las micosis). Para los individuos con micosis crónicas está justificando iniciar el tratamiento con 1 mg de prueba y luego aumentar la dosis mediante incrementos diarios de 5 a 10 mg hasta alcanzar el nivel deseado. En los pacientes con infección rápidamente progresiva que pone en peligro la vida, debe darse una dosis inicial de 1 mg de prueba durante un periodo de 30 minutos y, a continuación, una dosis terapéutica de 0.25 a 0.4 mg/kg/día, administrada en un volumen de 1,000 ml en un lapso de seis a ocho horas. La dosis diaria se aumenta progresivamente hasta alcanzar el nivel deseado. Existen esencialmente dos formas de administrar la anfotericina B: una dosis de 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), o sea, 1 mg/kg/día durante un periodo de 6 semanas, o una dosis de dos a tres veces la CIM cada día, o sea, 20 a 30 mg/día durante un periodo de 10 semanas. Debido a que se presente nefrotoxicidad muy rápida con el primer régimen, es preferible el último esquema, excepto en las infecciones rápidamente progresivas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede tratarse como externo, con aplicaciones tres veces a la semana, con pocos cambios en los niveles sanguíneos, toxicidad o eficacia, mediante la duplicación simple de la dosis diaria y su administración en días alternos.

Las muchas reacciones tóxicas posibles relacionadas con la administración de la anfotericina B se pueden dividir en tres grupos: reacciones generales inmediatas, reacciones renales, y reacciones hematológicas y otras. Muchos pacientes desarrollarán calosfríos, fiebre, malestar e hipotensión dentro de las primeras horas de la administración del medicamento. Estos síntomas pueden usualmente reducirse al mínimo mediante la disminución en la concentración de la droga y su velocidad de administración, y por el tratamiento previo con antipiréticos, difenhidramina y, si es necesario, pequeñas dosis de esteroides (10 a 25 mg de hidrocortisona) para disminuir la posibilidad de flebitis. Con la inyección intravenosa se obtiene en el suero una concentración máxima de 0.5 a 2.0 µg/ml. El fármaco se une rápidamente a los sitios tisulares y sólo un 10 por ciento del fármaco se retiene en el plasma, donde se une firmemente a las proteínas plasmáticas. La distribución de la anfotericina B dentro del líquido cefalorraquídeo y el ojo es

considerablemente pobre, siendo necesario el tratamiento intratecal en casos de infección meníngea severa (v.gr., meningitis por *Coccidioides*), y una droga alternativa (fluocitocina) para las infecciones oftálmicas, de preferencia en combinación con la anfotericina B. La función renal tiene poco efecto sobre la anfotericina B, por lo que no es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Las dosis iniciales diarias recomendadas para la anfotericina B no están aún bien establecidas, aunque las dosis totales para una infección determinada son a menudo razonablemente uniformes (aproximadamente 2.0 a 2.5 g para la mayoría de las micosis). Para los individuos con micosis crónicas está justificado iniciar el tratamiento con 1 mg de prueba y luego aumentar la dosis mediante incrementos diarios de 5 a 10 mg hasta alcanzar el nivel deseado. En los pacientes con infección rápidamente progresiva que pone en peligro la vida, debe darse una dosis inicial de 1 mg de prueba durante un periodo de 30 minutos y, a continuación, una dosis terapéutica de 0.25 a 0.4 mg/kg/día, administrada en un volumen de 1,000 ml en un lapso de seis a ocho horas. La dosis diaria se aumenta progresivamente hasta alcanzar el nivel deseado. Existen esencialmente dos formas de administrar la anfotericina B: una dosis de 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM), o sea, 1 mg/kg/día durante un periodo de 6 semanas, o una dosis de dos a tres veces la CIM cada día, o sea, 20 a 30 mg/día durante un periodo de 10 semanas. Debido a que se presenta nefrotoxicidad muy rápido con el primer régimen, es preferible el último esquema, excepto en las infecciones rápidamente progresivas. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede tratarse como externo, con aplicaciones tres veces a la semana, con pocos cambios en los niveles sanguíneos, toxicidad o eficacia, mediante la duplicación simple de la dosis diaria y su administración en días alternos.

Las muchas reacciones tóxicas posibles relacionadas con la administración de la anfotericina B se pueden dividir en tres grupos: reacciones generales inmediatas, reacciones renales, reacciones hematológicas y otras. Muchos pacientes desarrollarán calosfríos, fiebre, malestar e hipotensión dentro de las primeras horas de la administración del medicamento. Estos síntomas pueden usualmente reducirse al mínimo mediante la disminución en la concentración de la droga y su velocidad de administración, y por el tratamiento previo con antipiréticos, difenilhidramina y, si es necesario, pequeñas dosis de esteroides (10 a 25 mg de hidrocortisona) antes de cada aplicación de anfotericina B. Existen cada vez más evidencias de que la fiebre y los calosfríos inducidos por la anfotericina B son secundarios a la elaboración de factor de necrosis tumoral y de interleucina-1 por los macrófagos en respuesta a la administración del medicamento. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior iniciando la respuesta febril, proceso que incluye la producción local de prostaglandina E₂ (PGE₂). Los esteroides, que bloquean la liberación de factor de necrosis tumoral y los inhibidores de la ciclo oxigenasa, como el ibuprofen, pueden abolir la respuesta febril.⁸¹

La toxicidad renal generalmente representa un problema mayor que las reacciones generales. A menudo el daño renal es el factor limitante que determina la extensión y el grado de eficacia del tratamiento. La disminución en la velocidad de filtración glomerular es inevitable. Por lo general, debe intentarse mantener el nitrógeno de urea en sangre (BUN) en menos de 50 mg/dl y la creatinina sérica en menos de 3 mg/dl mediante la suspensión temporal del tratamiento. La acidosis tubular renal, cilindruria e

hipocalemia no son manifestaciones raras, siendo casi siempre necesaria la restitución del potasio. En los pacientes que reciben una dosis terapéutica habitual (2.0 a 2.5 g) la función renal generalmente retorna a niveles normales a los pocos meses de la terminación del tratamiento. En los individuos que reciben 4 g o más, la pérdida de la función renal es importante e irreversible; y puede presentarse nefrocalcinosis.

La toxicidad hematológica es sólo ligeramente menos común que el daño renal. Es frecuente la presencia de anemia significativa, quizá causada por la inhibición de la respuesta normal de la eritropoyetina a la anemia.⁸² La trombocitopenia y la leucopenia no son comunes. Probablemente no ocurren reacciones alérgicas y hepáticas verdaderas secundarias a la anfotericina B.

Se han hecho intentos de disminuir la toxicidad de la anfotericina B mediante la administración concomitante de manitol intravenoso o bicarbonato de sodio oral, o mediante la administración de mayores dosis de la droga en forma menos frecuente. Estudios clínicos controlados no han demostrado beneficios con el primer método. Aunque el segundo disminuye la frecuencia de las reacciones generales, no tiene efecto sobre la toxicidad renal y hematológica. Aunque el grado de las reacciones varía, la toxicidad renal y hematológica son básicamente acumulativas y relacionadas con la dosis.^{82, 84}

Bibliografía

1. Sarosi GA, Davies SF: Blastomycosis. Am Rev Respir Dis 120:911, 1979
2. Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al: Isolation of Blastomyces dermatitidis in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. N Engl J Med 314:529,1986
3. Vaaler AK, Bradsher RW, Davies SF: Evidence of subclinical blastomycosis in forestry workers in northern Minnesota and northern Wisconsin. Am J Med 89:470, 1990
4. Bradsher RW: Blastomycosis. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S82, 1992
5. Baumgardner DJ, Burdick JS: An outbreak of human and canine blastomycosis. Rev Infect Dis 13:898, 1991
6. Brummer E, Stevens DA: Activation of pulmonary macrophages for fungicidal activity by gamma-interferon or lymphokines. Clin Exp Immunol 70:520,1987

7. Sugar AM, Picard M: Macrophage- and oxidant-mediated inhibition of the ability of live *Blastomyces dermatitidis* conidia to transform to the pathogenic yeast phase: implications for the pathogenesis of dimorphic fungal infections. *J Infect Dis* 163:371,1991
8. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG: Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 329:1231, 1993 .
9. Serneels RA, Marshall GS, Wampler J, et al: Pulmonary sequestration with primary blastomycosis: failure of ketoconazole therapy after resection. *Chest* 103:1291,1993
10. Pappas PG, Threlkeld MG, Bedsole GD, et al: Blastomycosis in immunocompromised patients. *Medicine* (Baltimore) 72:311, 1993
11. Serody JS, Mill MR, Detterbeck FC, et al: Blastomycosis in transplant recipients: report of a case and review. *Clin Infect Dis* 16:54,1993
12. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, et al: Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 116:847, 1992
13. Tan G, Kaufman L, Peterson EM, et al: Disseminated atypical blastomycosis in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 16:107, 1993
14. Lagerstrom CF, Mitchell HG, Graham BS, et al: Chronic fibrosing mediastinitis and superior vena caval obstruction from blastomycosis. *Ann Thorac Surg* 54:764, 1992
15. Sheflin JR, Campbell JA, Thompson GP: Pulmonary blastomycosis: findings on chest radiographs in 63 patients. *Am J Roentgenol* 154:1177,1990
16. Brown LR, Swensen SJ, Van Scoy RE, et al: Roentgenologic features of pulmonary blastomycosis. *Mayo Clin Proc* 66:29,1991

17. Winer-Muram HT, Beals DH, Cole FH Jr: Blastomycosis of the lung: CT features. *Radiology* 182:829, 1992
18. Klein BS, Bradsher RW, Vergeront JM, et al: Development of longterm specific cellular immunity after acute *Blastomyces dermatitidis* infection: assessments following a large point-source outbreak in Wisconsin. *J Infect Dis* 161:97,1990
19. Klein BS, Hogan LH, Jones JM: Immunologic recognition of a 25 amino acid repeat arrayed in tandem on a major antigen of *Blastomyces dermatitidis*. *J Clin Invest* 92:330,1993
20. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group: Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 103:861, 1985
21. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Bloud GC, et al: Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis: NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 93:489,1992 ;
22. Pearson GJ, Chin TW, Fong IW: Case report: treatment of blastomycosis with fluconazole. *Am J Med Sci* 303:313, 1992
23. Update: coccidioidomycosis. California, 1991-1993. *MMWR* 43:421,1994
24. Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN: Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 11:897, 1989
25. Flynn NM, Hoepfich PD, Kawachi MM, et al: An unusual outbreak of windborne coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 301:358,1979
26. Galgiani JN, Ampel M: Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 162:1165, 1990

27. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: a review of 77 patients. *Medicine (Baltimore)* 69:384, 1990
28. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 94:235, 1993
29. Dodd LJ, Nelson SD: Disseminated coccidioidomycosis detected by percutaneous liver biopsy in a liver transplant recipient. *Am J Clin Pathol* 93:141, 1990
30. Ampel NM, Bejarano GC, Salas SD, et al: In vitro assessment of cellular immunity in human coccidioidomycosis: relationship between dermal hypersensitivity, lymphocyte transformation, and lymphokine production by peripheral blood mononuclear cells from healthy adults. *J Infect Dis* 165:710, 1992
31. Lonky SA, Catanzaro A, Moser KM, et al: Acute coccidioidal pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 114:681, 1976
32. Knoper SR, Galgiani JN: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2:861, 1988
33. Lopez AM, Williams PL, Ampel NM: Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: a report of two cases. *Am J Med* 95:236, 1993
34. Vincent T, Galgiani JN, Huppert M, et al: The natural history of coccidioidal meningitis: VA-Armed Forces cooperative studies, 1955-1958. *Clin Infect Dis* 16:247, 1993
35. Williams PL, Johnson R, Pappagianis D, et al: Vasculitic and encephalitic complications associated with *Coccidioides immitis* infection of the central nervous system in humans: report of 10 cases and review. *Clin Infect Dis* 14:673, 1992
36. Wrobel CJ, Meyer S, Johnson RH, et al: MR findings in acute and chronic coccidioidomycosis meningitis. *Am J Neuroradiol* 13:1241, 1992

37. Bayer AS, Guze LB: Fungal arthritis: II. Coccidioidal synovitis: clinical, diagnostic, therapeutic, and prognostic considerations. *Semin Arthritis Rheum* 8:200,1979
38. Petersen EA, Friedman BA, Crowder ED, et al: Coccidioiduria: clinical significance. *Ann Intern Med* 85:34, 1976
39. Conner WT, Drach GW, Bucher WC Jr: Genitourinary aspects of disseminated coccidioidomycosis. *J Urol* 113:82, 1975
40. Saw EC, Smale LE, Einstein H, et al: Female genital coccidioidomycosis. *Obstet Gynecol* 45:199,1975
41. Pappagianis D, Zimmer BL: Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 3:247,1990
42. Ragland AS, Asura E, Ismail Y, et al: Eosinophilic pleocytosis in coccidioidal meningitis: frequency and significance. *Am J Med* 95:254, 1993
43. Tucker RM, Dertning DW, Dupont B, et al: Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 112:108, 1990
44. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani N, et al: Itraconazole treatment of coccidioidomycosis: NIAID Mycoses study Group. *Am J Med* 89:282,1990
45. Diaz M, Puente R, de Hoyos LA, et al: Itraconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest* 100:682, 1991
46. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al: Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses study Group. *Ann Intern Med* 119:28,1993
47. Schwartz DN, Fihn SD, Miller RA: Infection of an arterial prosthesis as the presenting manifestation of disseminated coccidioidomycosis: control of disease with fluconazole. *Clin Infect Dis* 16:486,1993

48. Wheat LJ: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2:841, 1988
49. Sorley DL, Levin ML, Warren JW , et al: Bat associated histoplasmosis in Maryland bridge workers. Am J Med 67:623, 1979
50. Ward JI, Weeks M, Allen D, et al: Acute histoplasmosis: clinical, epidemiologic and serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. Am J Med 66:587, 1979
51. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT: Further observations on histoplasmin sensitivity in the United States. Am J Epidemiol 98:315, 1973
52. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al: Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. Medicine (Baltimore) 67:295, 1988
53. Urschel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJ, et al: Sclerosing mediastinitis: improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. Ann Thorac Surg 50:215, 1990
54. Wheat LJ, French ML, Wass JL: Sarcoidlike manifestations of histoplasmosis. Arch Intern Med 149:2421, 1989
55. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B: *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. Medicine (Baltimore) 69:244, 1990
56. Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, et al: Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 85:152, 1988
57. Graybill JR: Histoplasmosis and AIDS. J Infect Dis 158:623, 1988
58. Wheat LJ, Connolly-stringfield PA, Baker RL, et al: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine (Baltimore) 69:361, 1990

59. Paya CV, Hermans PE, Van Scoy RE, et al: Repeatedly relapsing disseminated histoplasmosis: clinical observations during longterm follow-up. J Infect Dis 156:308,1987
60. Davies SF: Serodiagnosis of histoplasmosis. Seminars in Respiratory Disease 1:9,1986
61. Wheat J, French M, Batteiger B, et al: Cerebrospinal fluid Histoplasma antibodies in central nervous system histoplasmosis. Arch Intern Med 145:1237,1985
62. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Blair R, et al: Histoplasmosis relapse in patients with AIDS: detection using *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen levels. Ann Intern Med 115:936,1991
63. Wheat LJ, Connolly-stringfield P, Blair R, et al: Effect of successful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. Am J Med 92:153, 1992
64. Wheat LJ, Hafner R, Wulfsohn M, et al: Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses study Group Collaborators. Ann Intern Med 118:610, 1993
65. Winn RE: systemic fungal infections: diagnosis and treatment: I. sporotrichosis. Infect Dis Clin North Am 2:899,1988
66. Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR, et al: A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. Am J Epidemiol 136:475, 1992
67. Reed KD, Moore FM, Geiger GE, et al: Zoonotic transmission of sporotrichosis: case report and review. Clin Infect Dis 16:384, 1993
68. Crout JE, Brewer NS, Tompkins RB: sporotrichosis arthritis: clinical features in seven patients. Ann Intern Med 86:294, 1977

69. Comstock C, Wolson AH: Roentgenology of sporotrichosis. *Am J Roentgenol* 125:651, 1975
70. Khan FA, Guameri JJ, Sierra MF: Primary pulmonary sporotrichosis complicated by perirectal abscess. *Am Rev Respir Dis* 112:119, 1975
71. Kostman JR, DiNubile MJ: Nodular lymphangitis: a distinctive but often unrecognized syndrome. *Ann Intern Med* 118:883, 1993
72. Bayer AS, Scott VJ, Guze LB: Fungal arthritis: III. Sporotrichal arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 9:66, 1979
73. Heller HM, Fuhrer J: Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. *AIDS* 5:1243, 1991
74. Scott EN, Kaufman L, Brown AC, et al: Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. *N Engl J Med* 317:935, 1987
75. Calhoun DL, Waskin H, White MP, et al: Treatment of systemic sporotrichosis with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 13:47, 1991
76. Castro LG, Belda Junior W, Cuce LC, et al: successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. *Br J Dermatol* 128:352, 1993
77. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al: Treatment of sporotrichosis with itraconazole: NIAID Mycoses study Group. *Am J Med* 95:279, 1993
78. Winn RE, Andersson J, Piper J, et al: systemic sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis* 17:210, 1993

79. Diaz M, Negrón R, Montero-Gei F, et al: A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. Pan-American study Group. Clin Infect Dis 14(suppl 1):S68,1992
80. Oldfield EC III, Garst PD, Hostettler C, et al: Randomized, doubleblind trial of 1- versus 4-hour amphotericin B infusion durations. Antimicrob Agents Chemother 34:1402,1990
81. Chia JK, Pollack M: Amphotericin B induces tumor necrosis factor production by murine macrophages. J Infect Dis 159:113, 1989
82. Lin AC, Goldwasser E, Bernard EM, et al: Amphotericin B blunts erythropoietin response to anemia. J Infect Dis 161:348,1990
83. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 12:308,1990
84. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, et al: Amphotericin B: current understanding of mechanism of action. Antimicrob Agents Chemother 34:183,1990

Figuras

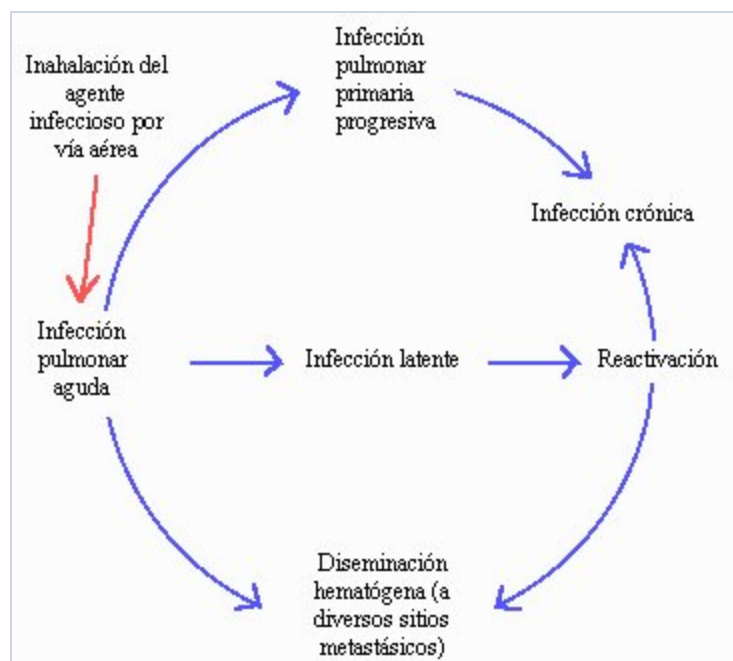


Figura 1 Ciclo de la infección micótica. Dependiendo del estado inmunológico del huésped, del número y virulencia de los microorganismos infectantes y de las consideraciones anatómicas, la infección micótica profunda puede expresarse en cualquiera de las diferentes formas. En la mayoría de los individuos la micosis nunca progresa más allá de una infección pulmonar aguda.

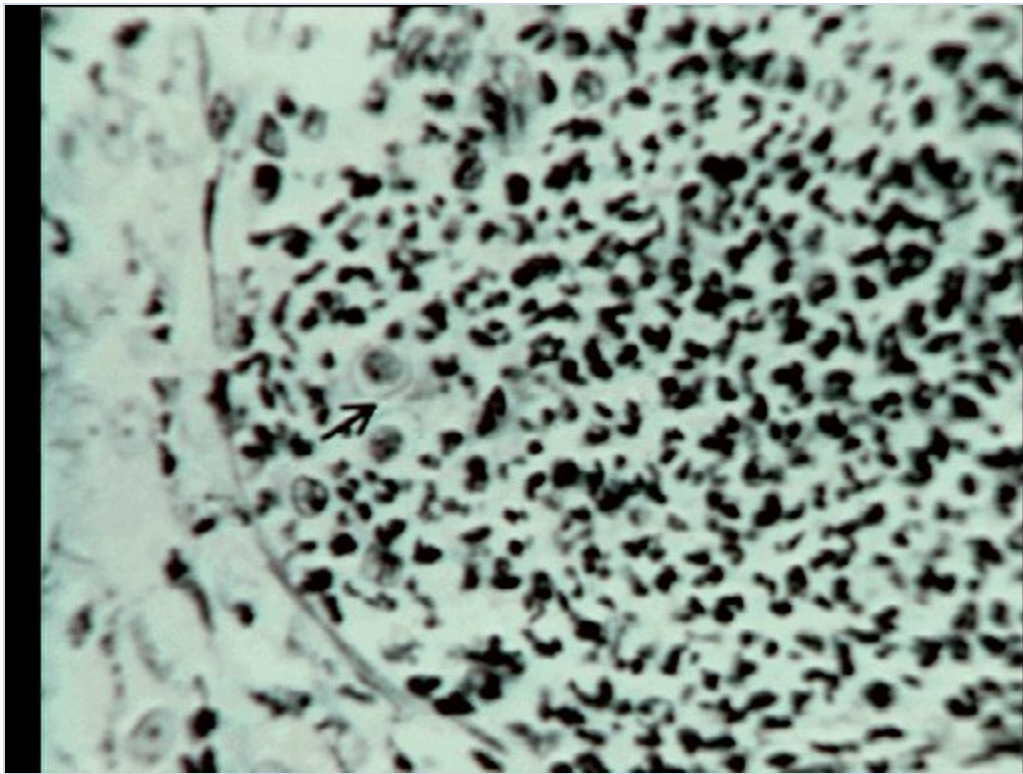


Figura 2 Blastomycosis dermatidis En un microabsceso producido por *B. dermatitidis*, la flecha señala dos células de *B. dermatitidis* típicas rodeadas por leucocitos polimorfonucleares.

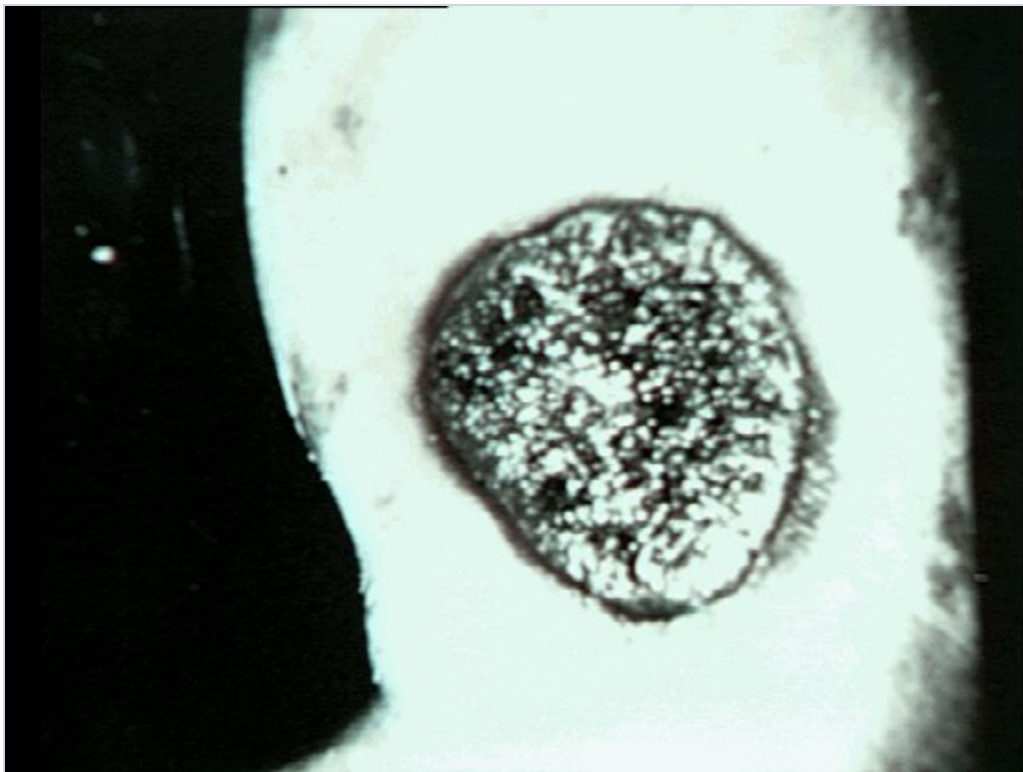


Figura 3 Blastomycosis cutánea Un paciente con blastomycosis tiene una lesión cutánea verrucosa sobre el brazo.

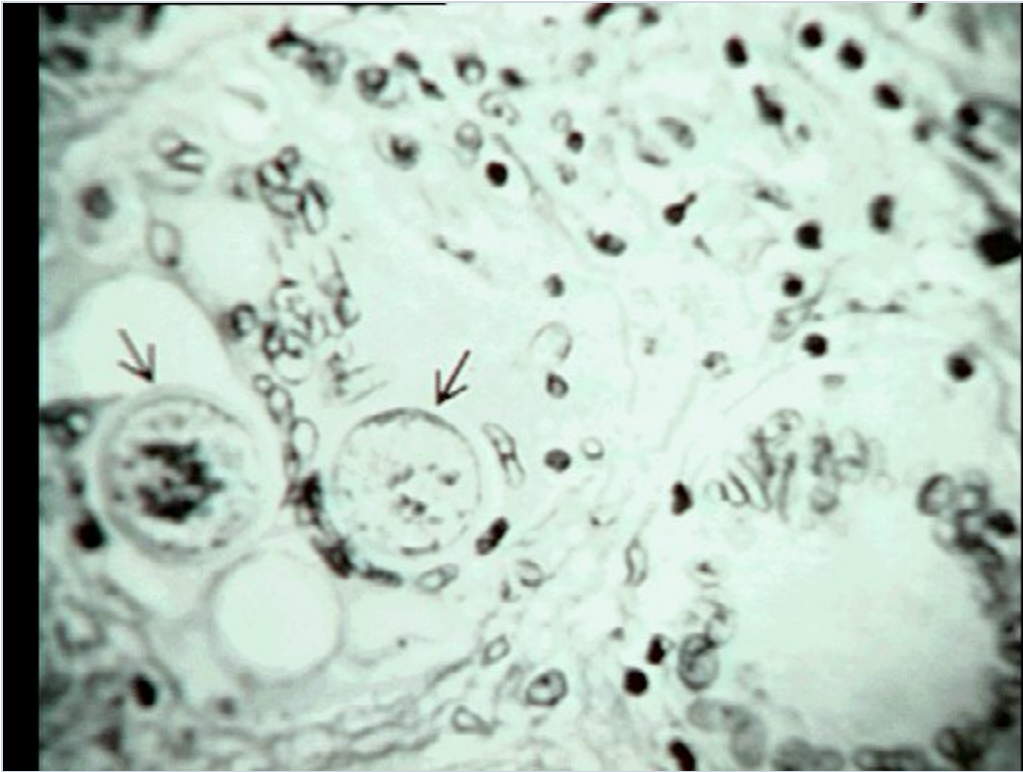


Figura 4 Granuloma pulmonar coccidioidal En un granuloma pulmonar por *Coccidioides*, hay dos esférulas intactas que contienen endosporas (flechas) y una esférula vacía adyacente que ha evacuado sus endosporas.

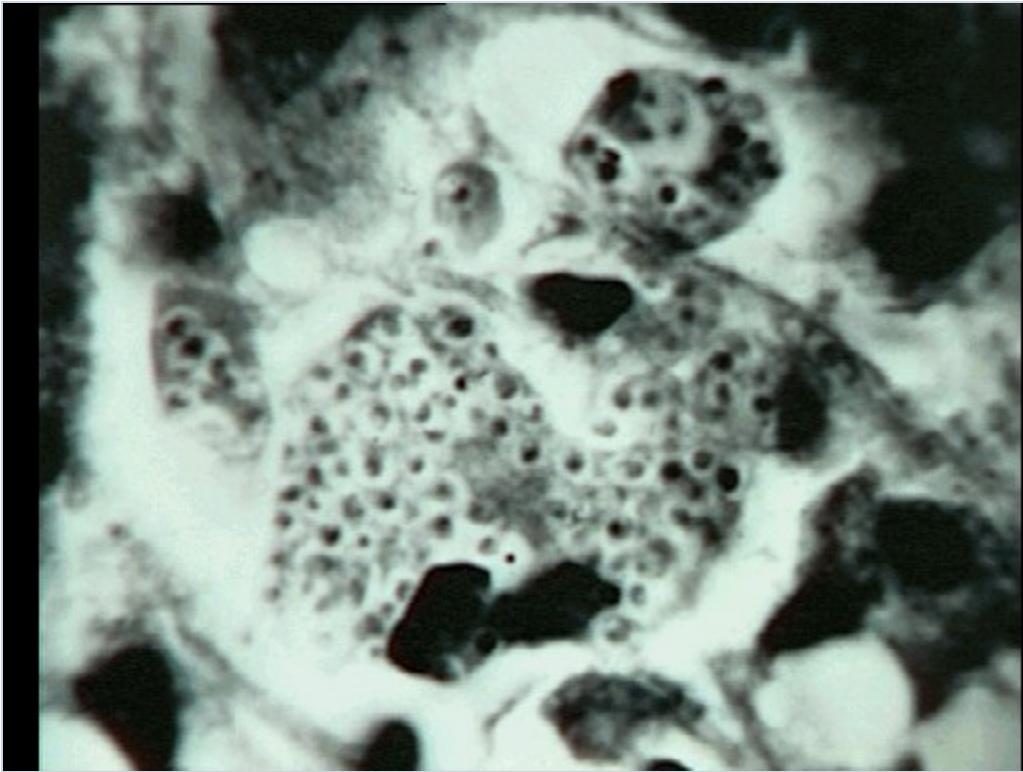


Figura 5 Granuloma pulmonar en histoplasmosis Un granuloma pulmonar por histoplasmosis muestra un racimo de macrófagos que contienen microorganismos de *H. capsulatum* en fase de levadura.

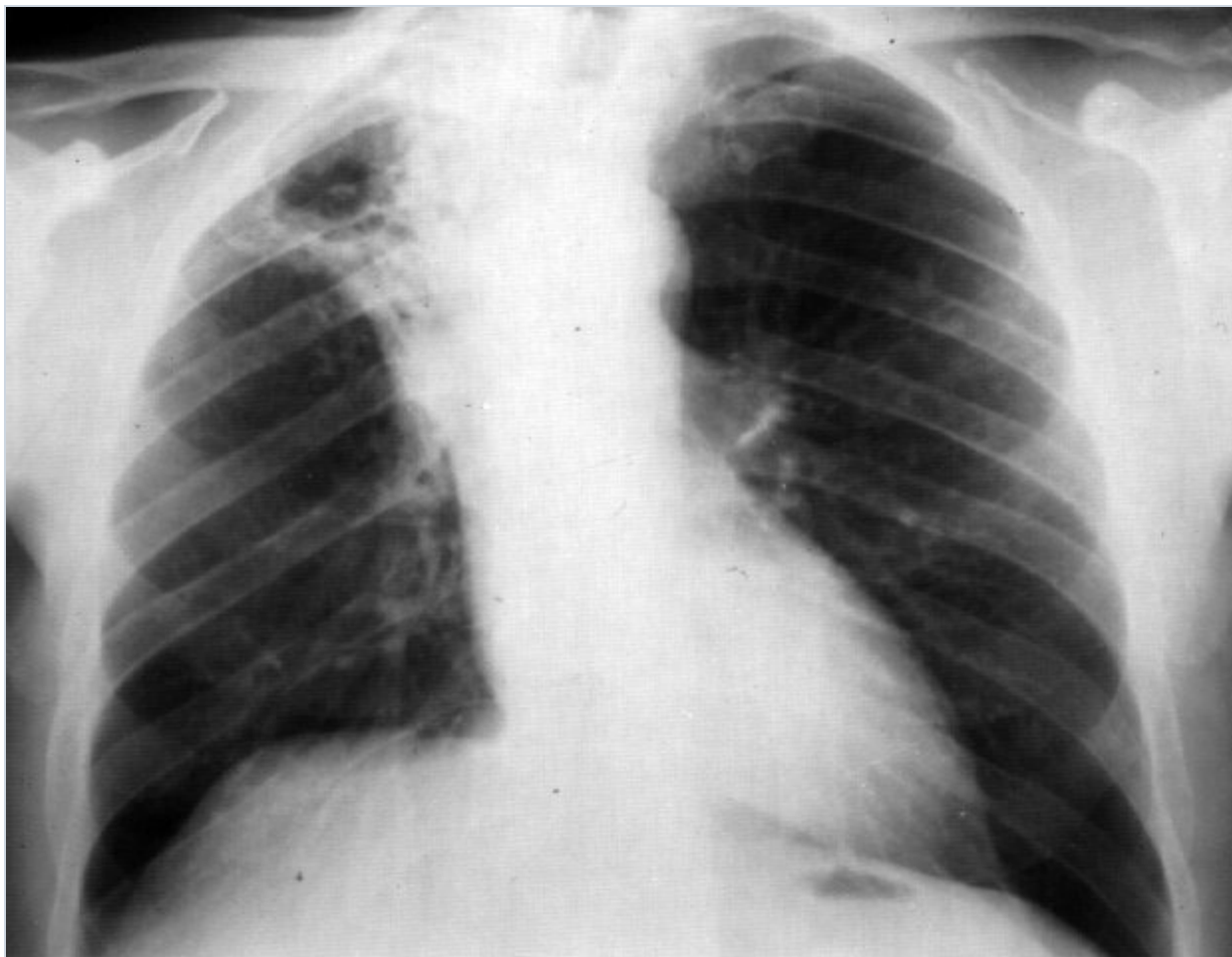


Figura 6 Histoplasmosis pulmonar: tele de tórax En un paciente con histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica del lóbulo superior derecho, la radiografía de tórax muestra imágenes similares a las obtenidas en los pacientes con tuberculosis cavitaria crónica.



Figura 7 Esporotricosis cutánea El antebrazo de un jardinero muestra la forma cutáneo-linfática de la esporotricosis. La lesión primaria ulcerativa es el chancro esporotricósico (parte inferior). Lesiones secundarias se desarrollan a lo largo de los drenajes linfáticos.