

Patógenos emergentes en micosis cutáneas y sistémicas.

Dr. Hernán Vargas Montiel.

Servicio de Dermatología. Sección de Micología Médica Hospital Universitario de Maracaibo. Universidad del Zulia. Venezuela.

Resumen

Las enfermedades por hongos las podemos clasificar en dos grandes grupos: a) las ocasionadas por patógenos verdaderos, en donde el hongo es capaz de producir enfermedad en el huésped normal cuando el inoculo es suficientemente grande y b) un segundo grupo en que el desarrollo de la afección se relaciona mas con la respuesta inmunitaria deprimida del individuo, denominándose infección oportunista.

Los hongos oportunistas han emergido como causa importante de morbilidad y mortalidad y el aumento de estas micosis emergentes va en paralelo al incremento de pacientes inmunodeprimidos.

Según las características del cultivo de estos hongos pueden agruparse en hongos filamentosos, hongos tipo levaduras y hongos dimorfos, cada uno de ellos con géneros, especies y características macro y microscópicas bien definidas.

1. En los hongos filamentosos se agrupan los productores de hialohifomicosis, feohifomicosis, zigomicosis y dermatofitosis. En las levaduras se agrupan las candidiasis, tricosporonosis, pitirosporiasis, y otras afecciones. En los hongos dimorfos aparte de los hongos patógenos *per se*, se encuentra una especie saprofitica perteneciente al género *Penicillium*, el *P. marneffeii* dimorfo emergente en el sudeste asiático.

Hialohifomicosis, término propuesto por Ajello y Mc Ginnis en 1984 para agrupar las micosis en las cuales el agente etiológico en los tejidos está identificado por hifas septadas y sin pigmento en la pared micelial destacando los géneros *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis*, diseminados en el medio ambiente y de penetración por vía inhalatoria aunque pudiendo penetrar igualmente por traumas cutáneos o mucosos.

Feohifomicosis, término creado por Ajello y Cols. en 1974 para identificar a las afecciones ocasionadas por hongos caracterizados por presentar pared micelial y conidias de color oscuro, debido a la presencia de pigmento de melanina en sus paredes. De esta denominación se separan los agentes igualmente dematiáceos de la Cromomicosis, Esporotricosis y los productores de Micetomas a granos negros, así como los agentes de Piedra negra, tinea nigra o queratitis micótica. Utilizándose esta denominación de Feohifomicosis para el resto de las afecciones ocasionadas por hongos oscuros.

La característica microscópica de todos los Zygomycetos es la presencia en los tejidos de hifas hialinas, anchas, no tabicadas o poco tabicadas.

2. Hongos tipo Levaduras, entre las diferentes formas de presentación de los hongos en los tejidos y medios de cultivo tendríamos la forma de levaduras, donde se ubica la presencia del género *Candida*, con diferentes especies productora de Candidiasis o Candidosis, su incidencia se incrementa tanto en pacientes sanos como en inmunocomprometidos. El género *Candida* agrupa más de 150 especies y de ellas unas doce han sido responsables de patogenicidad en el humano. La especie *Candida albicans* es responsable de cerca del 70% de los casos.

Otro elemento importante en el juego epidemiológico de la Candidiasis es la transmisión nosocomial de las diferentes especies de *Candida*. Bodey y col. han definido el concepto de Candidiasis diseminada aguda, diseminada crónica y candidemia de acuerdo a aspectos clínicos, diagnósticos y pronóstico. En los últimos años la proliferación de casos debido a cepas de *Candida no albicans* viene en aumento constante, siendo causa de infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos.

Infecciones por otras levaduras diferentes a las *Candidas*: son organismos constantes en el medio ambiente, comunes de la flora cutánea, mucosa y hasta habitantes normales del tubo gastrointestinal. De cerca de 500 especies clasificadas y agrupadas en mas de cincuenta géneros, al menos 167 han sido aisladas de especimenes clínicos como esputo, piel, heces manteniéndose en equilibrio entre las diferentes especies. En ocasiones, ese equilibrio se rompe, la flora prolifera y origina una sintomatología clínica muchas veces inespecifica, siendo necesaria una demostración del microorganismo en los tejidos para establecer su patogenicidad.

En este punto trataremos las infecciones por levaduras ocasionadas por levaduras no patógenas o de baja virulencia, del tipo oportunista ocurriendo en pacientes con inmunodeficiencia o por destrucción de las barreras protectoras, por ejemplo catéteres introducidos, unidades de hemodiálisis y otros dispositivos que favorecen colonización por levaduras y septicemias posteriores.

3. Hongos Dimorfos emergentes. Algunos saprofitos y patógenos del suelo al momento de introducirse en el organismo adaptan su fisiología al ambiente tisular, pasando de una forma saprofítica micelial a 25°C a una forma patógena levaduriforme a los 37°C, este cambio es lo que se denomina Dimorfismo. Esta transición morfológica hacia la forma de levaduras se observa en aquellos hongos que producen infecciones generalizadas al introducirse al organismo como es el caso de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* y en el caso de *C. immitis* se produce una forma esférica con endosporos.

Dentro del grupo de hongos dimorfos se agrupa una especie saprofítica perteneciente al género *Penicillium*, que es un hongo dimorfo emergente en el sudeste Asiático particularmente en Tailandia y China donde constituye la tercera causa de infección más frecuente en pacientes con SIDA después de Tuberculosis y Cryptococcosis, la especie *Penicillium marneffeii*, fue aislada por primera vez de una lesión hepática de una rata del bambú (*Rhizomys sinensis*).

Emerging pathogens in cutaneous and systemic mycoses.

Abstract

We can classify the diseases produced by fungi into two large groups: a) Those produced by genuine pathogens, where the fungus is able to produce disease in the normal host when the inoculum is sufficiently large, and b) A second group in which the development of the affection is more related to a depressed immune response in the individual, which is called opportunistic infection.

The opportunistic fungi have emerged as important causes of morbidity and mortality. The increase of these emerging mycoses parallels the increase in the number of immuno-depressed patients.

According to the characteristics of the cultures of these fungi, they can be grouped in filamentous, yeast-form and dimorphic fungi, each with well defined genera, species and macro- and microscopic characteristics.

1. The filamentous fungi are grouped as producers of hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, zygomycosis and dermatophytosis. The yeasts are grouped as candidiasis, trichosporosis, pitirosporiasis and other diseases. Of the dimorphic fungi, apart from the pathogenic fungi per se, a saprophytic species belonging to the *Penicillium* genus, dimorphic *P. marneffeii* is emerging in southeastern Asia.

Hyalohyphomycosis is a term proposed by Ajello and McGinnis in 1984 to group the mycoses in which the etiological agent in tissues is identified by septate hyphae, without pigment in the mycelial wall. The most important genera are *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces* and *Scopulariopsis*, which are disseminated in the environment and which penetrate via inhalation, although they can also penetrate through cutaneous or mucosal trauma.

Phaeohyphomycosis is a term coined by Ajello et al. in 1974 to identify the affections caused by fungi characterized by the presence of dark-colored mycelial walls and conidia, because of the presence of melanin pigment in their walls. In this grouping, the dermatocicous agents are separated which cause chromomycosis, sporotrichosis and those that produce mycetomas with black granules, as well as the agents of piedra negra, tinea nigra or mycotic keratosis. This term, phaeohyphomycosis is used for the rest of the affections caused by dark fungi.

The microscopic characteristic of all of the zygomycetes is the presence in tissues of broad hyaline hyphae which are not or are only slightly cigar-shaped.

2. Yeast-form fungi: Among the different forms of presentation of fungi in the tissues and in culture media, we have the yeast forms, where the presence of the genus *Candida* is included, with different species which produce candidiasis or candidosis. The incidence is increasing in normal as well as immuno-compromised patients. The genus *Candida* includes more than 150 species, of which about twelve are pathogenic for humans. The species *Candida albicans* is responsible for about 70% of all cases.

Another important element in the epidemiological situation of candidiasis is the nosocomial transmission of different species of *Candida*. Bodey et al. have defined the concept of acute disseminated, chronic disseminated candidiasis and candidemia, based on clinical, diagnostic and prognostic aspects. In recent years, the proliferation of *Candida albicans* has increased steadily and is the cause of nosocomial infections in immuno-compromised patients.

Infections by other non-*Candida* yeasts: These are organisms always present in the environment, common in the

cutaneous flora, mucosa and even normal inhabitants of the gastrointestinal tract. Of about 500 species classified and grouped in more than 50 genera, at least 167 have been isolated from clinical specimens including sputum, skin and feces, maintaining an equilibrium among the different species. On some occasions this equilibrium is broken, the flora proliferate and give rise to clinical symptomatology which is often non-specific; demonstration of the micro-organism in the tissues is necessary to establish its pathogenicity.

In this point we will deal with the infections caused by non-pathogenic yeasts or those of low virulence, opportunistic infections which occur in patients with immunodeficiency or with destruction of the protective barriers, for example insertion of catheters, hemodialysis units and other objects that favour colonization by yeasts and subsequent septicemia.

3. Emerging dimorphic fungi: Some saprophytes and pathogens in the soil adapt their physiology to the tissue environment at the moment of penetration into the organism, passing from the mycelial form at 25°C to a pathogenic yeast form at 37°C. This change is referred to as dimorphism. This morphological transition to the yeast form is observed with those fungi that produce generalized infections upon penetrating the host. This is the case of *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* and *Sporothrix schenckii*. In the case of *C. immitis* a spherical form with endospores is produced.

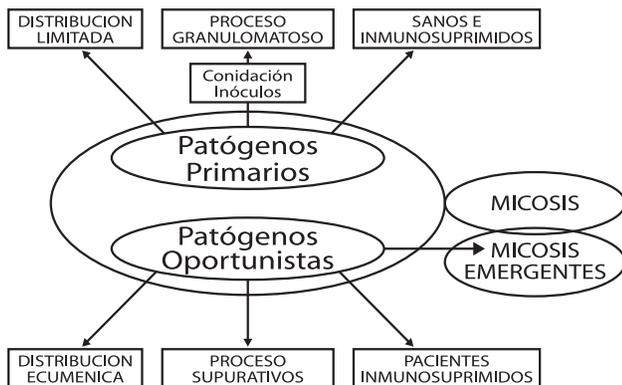
Within the group of dimorphic fungi, a saprophytic species belonging to the *Penicillium* genus is included. It is an emerging dimorphic fungus in southeastern Asia, especially Thailand and China, where it constitutes the third most frequent cause of infection in patients with AIDS, after tuberculosis and cryptococcosis. This species, *Penicillium marneffeii*, was isolated for the first time from a hepatic lesion in a bamboo rat, *Rhizomys sinensis*.

Las enfermedades causadas por hongos pueden clasificarse en dos grupos muy definidos relacionados con la virulencia propia del hongo y con la adecuada respuesta inmune del individuo: a) En el primer grupo se encuentran las ocasionadas por organismos patógenos primarios o verdaderos *per se*, en las cuales el hongo patógeno es capaz de producir la enfermedad en el huésped normal cuando el inóculo es suficientemente grande, produciendo una reacción histopatológica con proceso granulomatoso; estos hongos tienen una distribución geográfica muy restringida desde el punto de vista continental y regional; es necesario entrar en contacto con ellos en el momento de la conidiación y al penetrar en el organismo pasan de su forma micelial saprofítica a la forma parasitaria en los tejidos¹. b) En el segundo grupo, el desarrollo de la afección se relaciona más con la respuesta inmune deprimida del indivi-

duo, que con la virulencia del hongo o con la cantidad de inóculo por lo que se denomina infección oportunista. La respuesta a la agresión por parte de los hongos genera un proceso necrótico supurativo, pobremente organizado como reacción granulomatosa. Estos hongos tienen una distribución ecuménica y no presentan dimorfismo.

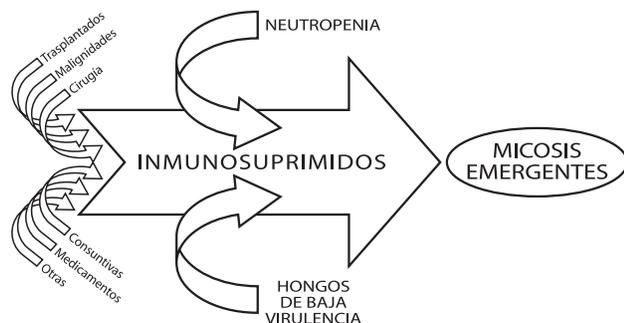
Los hongos oportunistas^{2,3} han emergido durante la pasada década como causa importante de morbilidad y mortalidad, poseen virulencia muy baja, por lo cual las defensas de los pacientes deben estar muy disminuidas para que se establezca una infección, en épocas anteriores se consideraban enfermedades exóticas y actualmente son de un gran significado médico.

El aumento de estas micosis emergentes va paralelo al incremento de pacientes inmunosuprimidos por enfermedades o condiciones tales como: trasplantes, enfermedades malignas como leucemias y linfomas, enfermedades crónicas granulomatosas, diabetes mellitus con cetoacidosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neutropenias asociadas a enfermedades o drogas, pacientes con cirugías intensas, transgresión de la barrera mucocutánea, utilización de catéteres intravasculares centrales permanentes, administración parenteral de sustancias lipídicas, uso generalizado de antibióticos antibacterianos de amplio espectro, terapia inmunosupresora, terapia esteroidea, agentes quimioterápicos para el cáncer; algunos otros factores tales como linfopenia, neutropenia, deterioro de la función de los neutrófilos, abuso del alcohol, drogas, malnutrición y hasta la creciente expectativa de vida son factores que contribuyen al aumento de patógenos emergentes, produciendo cuadros clínicos con



sintomatología cutánea, mucosa o sistémica. No obstante el factor de predisposición más importante en estos pacientes a las infecciones fúngicas, está asociado al desarrollo de una neutropenia persistente y profunda.

Sin embargo desde el punto de vista micológico este concepto de patógeno emergente no siempre tiene relación con el hongo *per se*, sino con la respuesta del huésped inmunosuprimido al ser invadido mediante diferentes vías: traumática, inhalatoria, digestiva, etc.



La prevalencia de las micosis endémicas juega un papel muy importante en la diseminación de ellas en huéspedes vulnerables, como es el caso de las infecciones por *H. capsulatum*, *C. immitis*, *Penicillium marneffeii*, etc. Los hongos patógenos son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos por diferentes causas: *Candida albicans* constituye la tercera o cuarta causa de infecciones nosocomiales diseminadas, las especies de *Aspergillus* principalmente *A. fumigatus* causan con frecuencia neumonías mortales en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, *Cryptococcus neoformans* produce meningoencefalitis en pacientes con SIDA.

Existe además un reconocimiento progresivo de hongos patógenos emergentes: levaduras y cepas de *Candida spp* resistentes a los azoles, infecciones ocasionales producidas por hongos considerados como no patógenos, contaminantes o comensales, pertenecientes a géneros como *Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, etc., caracterizados por la presencia de micelios o hifas tabicadas hialinas (no pigmentadas). Otro grupo constituido por hongos dematiáceos con micelio tabicado, de paredes oscuras (pigmentadas) entre los que se encuentran *Pseudallescheria boydii*, *Curvularia*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Dreschlera*, etc. y un tercer grupo caracterizado por la presencia en los tejidos de hifas o micelios no tabicados ubicados dentro de la división Zygomycota, clase Zigomicetos, entre los cuales se agrupa el orden de los Mucorales productores de Mucormicosis.

Debido al aumento constante de casos individuales por numerosas especies habitualmente no patógenas, la compleja taxonomía y la dificultad frecuente para su identificación, puede agruparse a estos hongos denominados conta-

minantes o comensales según la característica macroscópica del cultivo y luego según la característica microscópica del mismo, clasificando las diferentes especies en Hongos Filamentosos, Hongos tipo Levaduras y Hongos Dimorfos.

1. HONGOS FILAMENTOSOS cuando el aspecto macroscópico de las colonias tienen el aspecto veloso o filamentoso. Denominando a las afecciones por ellos ocasionadas como:

- **Hialohifomicosis** cuando se originan a partir de hongos filamentosos, de micelio hialino y tabicado.
- **Feohifomicosis** cuando se originan a partir de hongos filamentosos, de micelio oscuro y tabicado.
- **Zigomicosis** cuando se originan a partir de hongos filamentosos hialinos no tabicados o con septos escasos ampliamente separados, miembros de la clase de Zigomicetos. Estos a su vez pueden clasificarse en **Entomophthoromicosis** cuando son producidos por zigomicetos del orden Entomophthorales y **Mucormicosis** cuando son producidos por zigomicetos del orden Mucorales
- Dentro de este grupo de hongos filamentosos se encuentran también los **Dermatofitos**, que están aumentando su prevalencia y morbilidad dentro de los pacientes inmunosuprimidos.

2. HONGOS TIPO LEVADURAS cuando el aspecto macroscópico es de levaduras, podemos distinguir:

- **Candidiasis**, ocasionados por levaduras del Género *Candida albicans* o por *Candida no albicans*, entre las cuales existen numerosas especies.
- Un segundo grupo que se presenta en medios de cultivo como levaduras diferentes a las anteriores, entre los que se encuentra la **Tricosporonosis** ocasionada por levaduras del género *Trichosporon* y *Blastoschizomyces*.
- **Pitirosporiasis** ocasionadas por levaduras del género *Pityrosporum* y *Malassezia spp*.
- Otras afecciones ocasionadas por *Rhodotorula sp.* y *Saccharomyces sp.*
- Finalmente existe un grupo de hongos filamentosos, algas, etc, que pueden producir colonias que asemejan a levaduras, como pueden ser *Geotrichum sp.*, *Prototheca sp.* denominados **Hongos Levaduriformes o «Levaduras Like»**.

3. DIMORFOS EMERGENTES aquellos hongos que en los tejidos se presentan en forma ovaladas o redondas, intracelulares o no, semejan a levaduras, adoptando igual forma en cultivos a 37°C, en cambio en los cultivos a temperatura ambiente (25°C) crecen en forma de mohos. Si bien los agentes etiológicos de las infecciones por hongos patógenos presentan dimorfismo, esta transición en general no es mostrada por los microorganismos de las enferme-

dades por hongos oportunistas. Por lo que en esta oportunidad no me refiero a los hongos como *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y otros habitualmente patógenos, sino a especies del género *Penicillium* como *P. marneffeii*, *P. chrisogenum* y *P. commune*.

Clasificación Etiológica de Micosis Emergentes

H o n g o s

Filamentosos	Levaduras	Dimorfos
Hialohifomicosis	Candidiasis	Hongos Primarios
Feohifomicosis	Tricosporonosis	Hongos Emergentes
Zigomicosis	Pitirosporiasis	
	Otros	
	H. Levaduriformes	

1. HONGOS FILAMENTOSOS: HIALOHIFOMICOSIS:

Este término fue propuesto por Ajello y Mc Ginnis 1984⁴ para agrupar las micosis en las cuales el agente etiológico en los tejidos está identificado por hifas septadas y sin pigmento en la pared micelial. Existen miles de hifomicetos en el medio ambiente, técnicamente agrupa diversos géneros como *Aspergillus*, *Pseudallescheria*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Beauvaria*, *Chrysosporium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium*, pero en la práctica no desplaza términos como Aspergilosis y ha sido usado para agrupar infecciones por hongos de la clase Hifomicetos, perteneciente a su vez al filum *Deuteromycota* (*Fungi Imperfecti*), orden Moniliales, familia Moniliacea habitualmente en pacientes inmunodeficientes.

HIALOHIFOMICOSIS (Ajello y McGinnis, 1974).

Clase	Hyphomycetes
Orden	Moniliales
Familia	Moniliaceae
Géneros	<i>Aspergillus</i> , <i>Pseudallescheria</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Beauvaria</i> , <i>Chrysosporium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Scopulariopsis</i> , <i>Scytalidium</i> .

Aspergillus spp. Aspergilosis

Denominamos Aspergilosis a la colonización, alergia o ataque a los tejidos por especies de hongos pertenecientes al Género *Aspergillus*, es un género importante productor de patología en pacientes inmunocomprometidos con linfomas, leucemias, cáncer, transplantados de médula ósea o de órganos sólidos, principalmente neutropénicos⁵. Los organismos se encuentran ubicados en ambientes diversos, en una amplia variedad de material orgánico y las conidias son fácilmente transportadas por el aire, se desarrollan bien en granos almacenados, vegetales en descomposición, suelo, estiércol y pueden aislarse

de ambientes de aire acondicionado, por lo que se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente; la especie *Aspergillus fumigatus* es la más frecuentemente aislada de pacientes, seguido por *A. flavus* en pacientes inmunosuprimidos causando enfermedad invasiva de región nasal y senos paranasales aunque se han reportado aislamientos de *A. niger*, *A. ustus*⁶⁻⁸, *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. clavatus* y *A. sydowi*.

El *Aspergillus* se adquiere por vía inhalatoria, aunque puede penetrar directamente a través de traumas cutáneos o mucosos⁹, es capaz de colonizar material de prótesis, válvulas cardíacas y lentes intraoculares, e incluso transmisión de donante a receptor a través de órganos infectados¹⁰.

El cuadro clínico varía de acuerdo con la inmunocompetencia del paciente, el mecanismo patológico y la localización¹¹. En los pacientes inmunosuprimidos podemos distinguir diversas formas: Aspergilosis cutánea Primaria, Aspergilosis sino-orbitaria, Aspergilosis pulmonar, Aspergilosis del sistema nervioso central y Aspergilosis invasiva diseminada.

La Aspergilosis cutánea es sumamente rara, ocurre en pacientes leucémicos o con enfermedades tumorales, se caracteriza por pápulas o placas eritematosas induradas que evolucionan a la necrosis con escara negra, en ocasiones desde sitios de inoculación como el catéter causando posteriormente diseminación invasiva¹², en ciertas ocasiones se puede encontrar afectación cutánea secundaria a diseminación hemática¹³.

En la afectación de senos paranasales la especie implicada con más frecuencia es *Aspergillus flavus*; la ulceración de la mucosa puede evolucionar a necrosis y extenderse hacia la órbita e incluso hasta el cerebro, hallazgo no infrecuente.

El trasplante de médula y la infección por citomegalovirus originan un mayor riesgo para Aspergilosis invasiva, la cual se demuestra por la presencia de hifas características en las muestras de biopsias, se puede localizar en pulmón, cerebro, senos paranasales, válvulas cardíacas, etc¹⁴. Se ha reportado recientemente un caso de afectación sistémica por *Aspergillus ustus*¹⁵.

Habitualmente la afectación cerebral ocurre desde una diseminación pulmonar o por contigüidad a partir de senos paranasales; habitualmente la afectación esta dada por abscesos medulares y meningitis basilar.

Igual como sucede con la Candidiasis el más importante defensor de nuestro organismo contra la Aspergilosis son los neutrófilos y los macrófagos alveolares.

Scedosporium spp.

Tras diversos cambios en la taxonomía con el correr de los años actualmente se acepta que el género *Scedosporium* comprende dos especies: *Scedosporium apiospermum* (*Sn: Monosporium apiospermum*) cuya forma perfecta es *Pseudallescheria boydii* y *Scedosporium prolificans* (*Sn: Scedosporium inflatum*). Se encuentra en tierra, playas, restos orgánicos y deyecciones de ganado y aves, igualmente las aguas estancadas o residuales constituyen un reservorio importante.

Producen sintomatología clínica que se agrupa con el término de Seudallescheriasis o Escedosporiosis y produce lesiones localizadas en inmunocompetentes o enfermedad progresiva en pacientes inmunosuprimidos habitualmente con factores agregados como alcoholismo, diabetes, tuberculosis, insuficiencia renal, drogadictos y sarcoidosis.

La principal fuente de entrada es la vía respiratoria, aunque hay casos de entrada por catéter intravascular¹⁶.

Las formas pulmonares pueden manifestarse como colonización o de manera progresiva, la colonización se favorece con broncopatías crónicas y la corticoterapia, hasta llegar a formar bolas fúngicas con expectoración y hemoptisis. La forma pulmonar invasiva es similar a la Aspergilosis y ocasiona frecuentemente diseminación hemática, en los pacientes inmunosuprimidos la diferencia entre Aspergilosis y pseudallescheriosis es muy sutil, imita al *Aspergillus* en su capacidad de invadir vasos sanguíneos y diseminarse a tiroides y cerebro.

La afectación de senos paranasales en diabéticos descompensados y en leucémicos es muy similar a la Mucormicosis con sintomatología aguda.

La afectación del SNC se presenta principalmente en pacientes inmunosuprimidos, en pacientes con riesgo de ahogamiento y después de cirugías extensas. La sintomatología esta dada por abscesos cerebrales y en menos cuantía meningitis aguda o crónica con ataque a ventrículos y meninges¹⁷⁻²¹. La enfermedad tiene un curso rápidamente progresivo y produce lesiones subcutáneas, artritis con osteomielitis, endocarditis, endoftalmítis²² y diseminación a tiroides.

El aislamiento a partir de muestras de sangre es infrecuente, las estrategias terapéuticas contra esta afección son limitadas.

Fusarium spp.

Son microorganismos del suelo muy comunes, patógenos de plantas. Son los más representativos del grupo de mohos hialinos y pueden causar afecciones cutáneas, respiratorias y diseminadas en pacientes inmunocomprometidos^{23,24}. La forma de infección habitualmente es posterior a exposición traumática con vegetales en descomposición. Las especies mas importantes dentro del genero *Fusarium* son: *F. moniliforme*, *F. oxysporum* y *F. solani*.

La Neutropenia es el factor crítico junto al uso indiscriminado de esteroides para la predisposición de Fusariosis invasiva, igual que el *Aspergillus* y la mucormicosis es altamente angioinvasivo.

Se reconocen como patógenos desde hace varias décadas, siendo responsables de queratitis, de afectación cutánea y ungueal, en el año 1973 se describe el primer caso de infección diseminada por *Fusarium solani* en paciente leucémico²⁵. El cuadro clínico está caracterizado por un paciente febril que no responde a terapia antibacteriana, neutropénico, con lesiones tipo pápulas o nódulos eritematosos, dolorosos que evolucionan a la necrosis^{26,27}, en ocasiones se puede presentar

celulitis con o sin fascitis, con una particularidad muy especial que es la de afectar la zona periungueal de los pies.

En ocasiones puede afectar mucosa nasal y senos paranasales, con edema severo de la cara e incluso trombo-sis vascular en forma similar a lo que pueden hacerlo *Aspergillus* y *Mucor*²⁸.

Los pacientes inmunodeprimidos y los sometidos a tratamientos con diálisis peritoneal presentan cada vez más osteomielitis, abscesos cerebrales, funguemias, asociadas o no a catéter; la peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria cursa con fiebre, dolor abdominal, y disminución del drenaje, en estos casos es necesario retirar el catéter.

En la fusariosis diseminada se aprecia:

1. afectación de la piel,
2. afectación de mucosa nasal, ocular y senos paranasales, y
3. funguemia presente en más del 50% de los casos^{29,30}.

A diferencia de la mayoría de los otros hongos filamentosos el aislamiento por hemocultivo es frecuente.

El tratamiento de la forma diseminada es desafortunado resultando en mortalidad hasta del 80% en grandes series^{31,32}, es resistente incluso a la anfotericina. Algunas estrategias terapéuticas proveen alguna oportunidad:

1. factor estimulante de colonias de granulocitos
2. nuevos agentes terapéuticos específicamente voriconazol, SCH56592 o BMS207147^{33,34}.

La Natamicina es útil en la forma localizada de queratitis.

Acremonium spp.

Las especies de *Acremonium* (Sinonimia: *Cephalosporium*) son mohos hialinos frecuentes en el medio ambiente, alimentos, suelo, vegetales en descomposición, colonizadores de lentes de contacto. No se asocia generalmente a enfermedad humana, pero puede producir micetomas, queratomycosis, onicomycosis, y endoftalmítis post operatoria³⁵.

Varias especies *A. alabamensis*, *A. falciforme*, *A. kiliense*, *A. roseo-griseum*, y *A. strictum* han sido implicadas en infección diseminada³⁶⁻³⁹. Los pulmones y el tracto gastrointestinal son las vías aparentes de entrada para la infección en pacientes inmunosuprimidos. La respuesta a la anfotericina B es muy variable sugiriendo resistencia, por lo que necesariamente se debe recurrir a los nuevos triazoles igual que *Fusarium*.

Paecilomyces spp.

Son especies igual que *Penicillium* ampliamente saprofitos del suelo, las dos especies más comunes son *Paecilomyces varioti* y *P. lilacinus*, aunque otras como *P. marquandii*, *P. viridis* y *P. javanicus* han sido obtenidos de infección humana, principalmente en inmunosuprimidos asociados con endocarditis, nefritis, infección cutánea, y endoftalmítis seguida a implante de lentes intraoculares.

Habitualmente la puerta de entrada es la piel y el tracto respiratorio generalmente en pacientes inmunocomprometidos, puede manifestarse como afecciones de tejidos blandos,

fungemia e infección diseminada. Cuando *Fusarium*, *Paecilomyces* y *Acremonium* invaden los tejidos ellos producen no sólo hifas sino también estructuras pequeñas consistentes con microconidias que pueden diseminarse a través de la sangre⁴⁰. Algunas especies de *Paecilomyces* son resistentes a la anfotericina *in vitro* e *in vivo*.

FEOHIFOMICOSIS

Término creado por Ajello y Cols. en 1974⁴¹ para identificar a las afecciones ocasionadas por hongos pertenecientes igualmente que los anteriores a la clase Hifomicetos, filum Deuteromycota (Fungi Imperfecti), orden Moniliales, pero a la familia Dematiácea, caracterizados por presentar pared micelial y conidias de color oscuro, debido a la presencia de pigmento de melanina en sus paredes⁴². En los tejidos se presentan semejanza hifas moniliformes, regulares, hinchadas, deformadas, largas, cortas, o combinaciones varias. De esta denominación se separan los agentes igualmente dematiáceos de la Cromomicosis, Esporotricosis y los productores de Micetomas a granos negros, así como los agentes de Piedra negra, *tinea nigra* o queratitis micótica. Utilizándose esta denominación de Feohifomicosis para el resto de las afecciones ocasionadas por hongos oscuros.

FEOHIFOMICOSIS (Ajello et al, 1974).

Clase	Hyphomycetes
Orden	Moniliales
Familia	Dematiaceae
Géneros	<i>Alternaria</i> , <i>Aureobasidium</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Cladophialophora bantiana</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Dactylaria</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Dreschlera</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Exserohilum</i> .

Los mohos septados dematiáceos representan un diverso grupo de hongos causales de diversas entidades clínicas en pacientes inmunodeficientes, entre los cuales se encuentran *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora bantiana*, *Dactylaria gallopava*, *Alternaria spp.*, *Curvularia spp.* y otros.

Son muy comunes en la naturaleza relacionados con detritus del suelo, causan enfermedades en plantas y diferentes animales como gatos, vacas, peces, tortugas, ranas y muchas especies más.

Desde el punto de vista clínico las diferentes formas se caracterizan principalmente por una localización subcutánea quística crónica, afectación de senos paranasales y una forma invasiva generalizada.

Quizás la descripción original de la forma quística subcutánea corresponda a Kano en 1934⁴³. En 1907, Beurmann y Gougerot reportaron un caso de absceso micótico intramuscular y Matruchot en 1910⁴⁴ denominó el hongo como *Sporotrichum gougerotii* y posteriormente *Phialophora gougerotii* por Borelli⁴⁵ actualmente como sinónimo de *Exophiala jeanselmei*⁴⁶.

Esta forma quística se presenta principalmente en adultos como un nódulo subcutáneo solitario, en ocasiones confundido con ganglio linfático, quiste epidérmico o granuloma a cuerpo extraño, puede ulcerarse y expulsar pus con restos de astillas de madera, se observa la presencia de hifas tabicadas pigmentadas, generalmente ubicados en sitios de probable trauma, como los miembros superiores o inferiores. Dichos nódulos habitualmente se encuentran bien delimitados y en ocasiones encapsulados, en pacientes diabéticos e inmunodeprimidos se describen áreas extensas por inyecciones o diseminaciones hemáticas⁴⁷. El agente más importante de lesiones quísticas es *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala dermatitidis* (*Wangiella dermatitidis*) es causa de enfermedad subcutánea pero también de afección sistémica; es neurotrópico, tiene la particularidad de ser dimorfo y se presenta en los cultivos como una levadura dematiácea desarrollando hifas en los tejidos.

Nuevos casos de sinusitis debidos a hongos dematiáceos se reportan en la literatura. Inicialmente sinusitis indolora que puede permanecer confinada a la cavidad de los senos principalmente maxilares, o diseminarse a estructuras contiguas en pacientes inmunosuprimidos. La especie *Bipolaris*⁴⁸ es la productora más frecuente de sinusitis feohifomicótica, tradicionalmente refractaria a la Anfotericina B, pero puede beneficiarse del Itraconazol, otros agentes causales son *Dreschlera*⁴⁹, *Alternaria*⁵⁰, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Curvularia*⁵¹, *Exserohilum*.

La feohifomicosis invasiva generalizada y cerebral es la forma más grave, el primer reporte de enfermedad cerebral fue publicado en 1911 por Guido Banti⁵² y el hongo descrito en 1912 por Sacardo como *Torula bantiana*⁵³, fue transferido al género *Cladosporium* por Borelli en 1960⁵⁴, actualmente denominada *Cladophialophora bantiana*.

Es agente fatal de ataque al sistema nervioso central^{55,56}. Habitualmente en inmunosuprimidos. La puerta de entrada es cutánea, sinusal o pulmonar, las formas más frecuentes están constituidas por granulomas o abscesos cerebrales⁵⁷, algunas veces solitarios, encapsulados asociados a buen pronóstico y otras veces numerosos, pobremente encapsulados, no granulomatosos, de mal pronóstico⁵⁸ aunque en ocasiones se presenta como meningoencefalitis. *Ramichloridium obovoideum* (R. Mackenziei) es bien conocida como causa de infección del SNC en pacientes transplantados en el medio oriente⁵⁹ igual que *Dactylaria gallopava* (*Ochroconis gallopava*) en pacientes inmunocomprometidos^{60,61}.

ZIGOMICOSIS

En 1855 Kurchenmeister⁶² describió en material pulmonar la primera infección en el humano y denomina al microorganismo Mucor presentando en sus dibujos esporos e hifas no tabicadas. Paltauf⁶³ en 1885 presentó un caso en laringe y faringe, junto a lesiones centofaciales que correspondían al tipo primario clásico de Zigomicosis Rinocerebral, asociado

con la acidosis diabética y denominó al hongo *Mucor corymbifera*; ya en 1884 Lichtheim estudia la enfermedad experimental en animales y clasifica a los microorganismos en patógenos y no patógenos, en 1943 Gregory y colaboradores⁶⁴ describieron tres casos de Z. Para 1960 lo que para entonces era una enfermedad rara, pierde esa característica por el aumento de la población con déficit inmunológico.

Con relación a la terminología usada: Ficomicosis, Mucormicosis y Zigomicosis, anteriormente la descripción de **Ficomicosis** se usaba cuando los zigomicetos, oomicetos y quítridos se agrupaban por taxonomía en una sola división: Ficomicetos. Hoy en día no es aceptado, según la taxonomía actual en la División *Zygomycota*, sub-división *Zygomycotyna*, clase *Zygomycetos*, se incluyen dos órdenes: *Mucorales* y *Entomophthorales*, en las cuales se incluyen familias, géneros y especies que en forma muy específica van a originar cuadros clínicos y evolutivos diferentes, caracterizados por una evolución bien definida de tipo aguda o crónica.

La característica microscópica de todos los *Zygomycetos* es la presencia en los tejidos de hifas hialinas, anchas, no tabicadas o poco tabicadas las cuales son comunes para ambas órdenes, familias, géneros y especies de hongos capaces de producir la Zigomicosis.

Por otro lado al definir la **Zigomicosis** como una enfermedad micótica aguda, sub-aguda o crónica, se incluyen numerosos agentes causales pertenecientes al orden *Mucorales* pertenecientes a diversos géneros y especies que originan manifestación aguda y sub-aguda y al orden *Entomophthorales* causante de infección crónica.

Existe la tendencia de usar el término de **Mucormicosis** para indicar infección aguda o sub-aguda por hongos *Mucorales*, habitualmente oportunistas, en pacientes inmunosuprimidos; histológicamente se observan hifas no tabicadas, sin vaina eosinofílica en la periferia de la hifa. El término de **Entomoftromicosis** se reserva para las infecciones crónicas de pacientes inmunocompetentes ocasionadas por hongos *Entomophthorales*, géneros *Conidiobolus* y *Basidiobolus*, con presencia de hifas no tabicadas o poco tabicadas a grandes trechos, presencia de halo o vaina eosinofílica (fenómeno de Splendore-Hoepplii) en la histopatología; pueden denominarse **Conidiobolomicosis** y **Basidiobolomicosis**, ambas son afecciones crónicas y las hifas no infiltran las paredes vasculares ni invaden la luz vascular, la clínica es totalmente diferente a la Zigomicosis por *Mucorales*.

La Mucormicosis o Zigomicosis por Mucorales, es una afección aguda o sub-aguda, que aparece generalmente en pacientes inmunosuprimidos, con enfermedades debilitantes (diabéticos en cetoacidosis, pacientes traumatizados, quemados extensos, post operatorios de larga evolución).

ETIOLOGÍA

Los agentes causales de las Zigomicosis se agrupan en la forma siguiente⁶⁵:

Reino: Hongos.

División: *Zygomycota*.

Clase: *Zygomycetos*.

Orden:

Mucorales.
(«Mucormicosis»)

Entomophthorales
(«Entomoftromicosis»)

Familias:

Mucoraceae
Cunninghamellaceae
Mortierellaceae
Saksenaeaceae
Syncephalastraceae
Apophysomyceae
Thamnidaceae

Entomophthoraceae
Basidiobolaceae

Orden: **Mucorales.**

Familia
Mucoraceae

Género
Absidia

Mucor
Rhizopus

Rhizomucor

Especie
corymbifera
ramosa
circinelloides
arrhizus (oryzae)
rhizopodiformis
pusillus

Familia
Cunninghamellaceae
Mortierellaceae
Saksenaeaceae
Syncephalastraceae
Apophysomyceae
Thamnidaceae

Género
Cunninghamella
Mortierella
Saksenaea
Syncephalastrum
Apophysomyces
Cokeromyces

Especie
bertholletiae
wolfii
vasiformis
elegans
recurvatus

Orden: **Entomophthorales.**

Familia
Entomophthoraceae
Basidiobolaceae

Género
Conidiobolus
Basidiobolus

Especie
coronatus incongruus
ranarum

Diagnóstico

El género más aislado en la Mucormicosis corresponde a *Rhizopus* el cual representa casi 60% de los casos en humanos, 90 % de tipo Rinocerebral, seguido del género *Absidia* que es el más frecuente en patología de animales de granja mamíferos y aves, el género *Mucor* es poco productor de infecciones en humanos, *Rhizomucor* causa abortos micóticos en bovinos y se ha descrito como agente causal de Mucormicosis Rinocerebral en pacientes leucémicos; especies mas raras aún causantes de enfermedad son *Saksenaea vasiformis* y *Apophysomyces elegans*, entre otros^{66,67}.

Estos organismos termotolerantes, se localizan en cualquier parte del mundo, sin importar climas o condiciones geográficas especiales, crecen en un rango de 25 a 55 oC como hongos filamentosos, la temperatura óptima de crecimiento en el laboratorio es de 28 a 30 oC, aunque habitualmente crecen entre 25 a 37 oC. No deben emplearse medios de cultivo que contengan cicloheximida ya que inhibe el desarrollo del hongo. La identificación en los medios de

cultivo se basa en los aspectos micromorfológicos estudiando los rizoides, la presencia de apófisis, y la morfología de las columnelas. En la histopatología y al examen directo del material sospechoso con o sin coloraciones especiales se aprecia la presencia de hifas anchas, de paredes gruesas, refringentes, de 10 hasta 50 μm , irregulares, no tabicadas o poco tabicadas a grandes trechos, generalmente ramificadas en ángulo recto.

Como se mencionó anteriormente, la Mucormicosis es una afección aguda o subaguda, que aparece en pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades debilitantes⁶⁸⁻⁷³; raramente en pacientes sin factores o enfermedades predisponentes. Hoy en día el aumento de pacientes con inmunosupresión adquirida y los procedimientos invasivos con la finalidad de preservar la vida, han hecho que estos reportes se hayan incrementado, en ocasiones se presenta esta patología como primera manifestación de inmunosupresión⁷⁴. Otros reportes hacen referencias a infecciones de esta naturaleza en pacientes sin estados aparentes de inmunosupresión previa, pero con factores predisponentes como traumatismos extensos, drogadicción, la utilización de yesos, curas oclusivas o heridas contaminadas^{75,76}. Es importante tener presente que en todos estos casos es de primordial importancia el tratamiento de la enfermedad subyacente, el diagnóstico temprano, el tratamiento médico y quirúrgico agresivo para que se pueda mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

Aunque la patogénesis no es realmente clara, es importante conocer:

1. Que la defensa primaria del huésped contra los *Mucorales* está constituida por macrófagos y neutrófilos, por lo que, los pacientes neutropénicos están en constante riesgo de infección.
2. Es conocido el hecho que los pacientes diabéticos con cetoacidosis son los más atacados con la forma grave aguda de tipo Rinocerebral; presumiblemente la acidosis interfiere con la quimiotaxis del neutrófilo, y por lo tanto con la digestión y muerte del hongo.
3. Existe un tercer grupo de pacientes susceptibles a la infección por *Mucorales* como son aquellos que están recibiendo Deferroxamina por intoxicación con hierro, donde estos hongos tienen la habilidad de usurpar la función del quelador y aumentar su propio crecimiento posiblemente por aumento de los sideróforos.

Después del ingreso al organismo el hongo es capaz de multiplicarse rápidamente, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, diabéticos en cetoacidosis y pacientes en tratamientos con dosis altas de esteroides, invade la pared y la luz vascular produciendo émbolos, isquemia y necrosis de tipo fulminante. Frater J.L. y cols⁷⁷ en 2001 reportaron invasión neural en el 90% de las biopsias evaluadas.

Clínica

Las formas clínicas dependen de la forma de penetración y ubicación del hongo en el organismo, de tal manera que podemos clasificarla en:

1. Pulmonar.
2. Gastrointestinal.
3. Cerebral.
4. Rinocerebral.
5. Cutánea.
6. Diseminada.

La forma pulmonar esta ocasionada en la mayoría de los casos por *R. Arrhizus*, más notoria en pacientes neutropénicos con leucemia, linfoma o trasplante de médula ósea, penetra por la inhalatoria, pasa de los bronquios o bronquiólos hacia los vasos sanguíneos, muy rara vez por aspiración de material rinocerebral o aspirado intestinal, posteriormente produce una sintomatología severa acompañada de fiebre, disnea, dolor pleural y esputo sanguinolento. Puede observarse la presencia de infiltrados nodulares pulmonares no específicos y en ocasiones se produce colonización en cavidades preformadas similares a los aspergilomas, por lo general es una enfermedad grave de pronóstico mortal.

La forma gastrointestinal producida por *Absidia corymbifera* es rara en el humano, más frecuente en animales como vacas y cerdos, se presenta habitualmente en personas desnutridas, sobre todo en niños tipo kwashiorkor, la causa de muerte es hemorragia intestinal.

La forma cerebral es rara y se produce por extensión de la Mucormicosis desde las fosas nasales y senos paranasales a través del hueso con invasión de los grandes vasos sanguíneos y nervios produciendo necrosis cerebral, puede producirse también por cirugía o trauma directo.

La forma rinocerebral frecuentemente vinculada a pacientes diabéticos en cetoacidosis. Inicialmente se desarrolla a partir de manifestaciones en la nariz, senos paranasales o paladar, con extensión progresiva a la cara (celulitis) y posterior necrosis, puede evolucionar a una forma cerebral severa con lesión de lóbulos frontales, se aprecia secreción negruzca por orificios nasales e incluso de las fosas orbitarias.

La forma cutánea ocasionada por *Mucorales*, habitualmente *Rhizopus arrhizus (oryzae)* o *R. Rhizopodiformis*, tiene una evolución aguda o subaguda, a diferencia de los *entomophthorales* que llevan a una evolución crónica. Se presenta en pacientes quemados, traumatizados o inmunosuprimidos, se ha descrito en pacientes usando vendas elásticas post quirúrgicas, o pacientes sometidos a inyecciones repetidas. En caso de lesiones preexistentes, como en los quemados y/o traumatizados, la aparición de fiebre y cambios en el aspecto inicial pueden hacer sospechar el diagnóstico y en ocasiones es confirmatoria la aparición de micelio algodonoso en la superficie de la piel afectada. Otras veces comienza como una afección inflamatoria con puntos de evolución rápida a la necrosis.

La forma diseminada es rara, con diseminación hemática prácticamente a todos los órganos.

Manifestaciones Clínicas de la Mucormicosis

Categoría	Organo afectado
Rinocerebral	Edema facial. Proptosis. Daño orbital. Complicaciones: Seno cavernoso, carótida.
Pulmonar	Fiebre, tos, disnea, hemoptisis.
Gastrointestinal	Estómago, ileo, colon. Complicaciones: Hemorragia.
Cutánea	Necrosis (quemados y traumatizados).
Otros	Corazón, hueso, riñón, vejiga, tráquea, mediastino.

El tratamiento esta enfocado a:

1. Erradicación, corrección o manejo de la enfermedad de base.
2. Tratamiento quirúrgico rápido y extenso.
3. Uso de Anfotericina. Los procedimientos terapéuticos habituales reportados en la literatura conllevan a una buena respuesta siempre y cuando se combine tempranamente la administración de la anfotericina y la limpieza quirúrgica para eliminar el tejido necrótico⁷⁸⁻⁸¹.

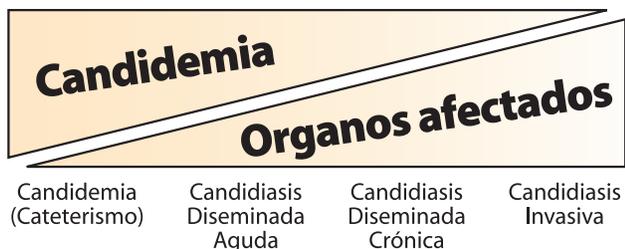
En ocasiones la vía de administración del medicamento también es importante y debe tomarse en cuenta en infecciones como la cerebral o rinocerebral, donde además del desbridamiento y la anfotericina endovenosa debe considerarse la vía intracavitaria, intersticial y la perfusión espinocerebral⁸² la Anfotericina B por vía endovenosa se usa a dosis altas, entre 1 a 1,5 mg/Kg-peso/día, hasta conseguir la estabilización del paciente.

Los reportes del uso de anfotericina liposomal, nebulizaciones, debridación quirúrgica^{83,84}, las experiencias con fluconazol⁸⁵, itraconazol⁸⁶ y otras medidas en pacientes con alteraciones graves de piel como las quemaduras, son experiencias y alternativas que deben ser consideradas.

2. Hongos tipo levaduras Candidiasis

Ya hemos comentado que entre las diferentes formas de presentación de los hongos en los tejidos y medios de cultivo se encuentra la forma de levaduras, entre ellas, el género *Candida* productora de Candidiasis o Candidosis. Su incidencia se incrementa tanto en pacientes sanos como en inmunocomprometidos. Bodey y col.⁸⁷ definieron el concepto de Candidiasis diseminada aguda, diseminada crónica y candidemia de acuerdo a aspectos clínicos, diagnósticos y pronóstico.

Formas Clínicas de la Candidiasis



La candidiasis diseminada aguda corresponde a la infección del género *Candida* en mas de dos órganos internos no contiguos, con aislamiento del hongo en uno de ellos, o su identificación mediante histopatología; o la infección de un órgano acompañado de hemocultivo positivo para *Candida*. No presenta una sintomatología patognomónica, es posible observar fiebre de origen desconocido, en presencia o no de deterioro clínico continuo o aparición brusca de un cuadro de shock aséptico con hipotensión u otros signos y síntomas de sepsis asociados. Es difícil diferenciar de un cuadro de shock bacteriano por Gram negativos.

La Candidiasis diseminada crónica se observa en pacientes con neutropenia prolongada, tales como leucemia, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, ocasionalmente denominada Candidiasis hepatoesplénica, conlleva una evolución de meses hasta más de un año y generalmente compromete otros órganos como pulmones, riñones, piel etc. Se requiere la confirmación histológica o micológica de *Candida* mediante la biopsia hepática. En estos pacientes inicialmente los niveles de fosfatasa alcalina suelen ser normales, pero al lograr la remisión hematológica con neutrófilos superando el millar, se observa una elevación significativa de los niveles de fosfatasa alcalinas; en la exploración hepática y del bazo mediante TC y ultrasonido habitualmente se visualiza la presencia de abscesos lo cual inicialmente no es posible.

La candidemia está relacionada con el aislamiento de levaduras del género *Candida* en un hemocultivo. El valor diagnóstico y las implicaciones clínicas están relacionadas a la asociación con implantes de catéter endovasculares y su manifestación en pacientes inmunodeprimidos o inmunocompetentes. Existen criterios bacteriológicos bien definidos para su evaluación en caso de implante de catéter endovascular, en caso de retirarse el catéter se le considera la fuente de infección si al cultivarlo crecen más de 15 colonias en las placas o más de 100 con la técnica de sonicación⁸⁸. La candidemia con manifestaciones clínicas infecciosas, aún sin los criterios histológicos y micológicos se considera una forma de Candidiasis diseminada.

La exposición a las especies de *Candida* es universal debido a la presencia de *Candida albicans* como parte de la flora del tracto gastrointestinal. Uno de los factores más importantes es la disrupción de la mucosa gastrointestinal⁸⁹. El uso de antibióticos, esteroides, quimioterapia, etc. modifica la flora intestinal y aumenta el potencial inóculo de el hongo.

Las defensas primarias del huésped contra la *Candida* son los neutrófilos, los cuales previenen la diseminación hematogena del organismo y los linfocitos T, importantes en la prevención de la Candidiasis mucosa. Por lo tanto, el período de mayor riesgo para el desarrollo de la Candidiasis en un paciente con leucemia aguda es durante el tiempo de neutropenia, especialmente si ello se prolonga. Igualmente los pacientes con trasplante de médula ósea con neutropenias prolongadas o con desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped.

El género *Candida* agrupa más de 150 especies y de ellas, doce son patógenas para el humano. La especie *Candida albicans* es responsable de 70% de los casos⁹⁰. Otro elemento importante en el juego epidemiológico de la Candidiasis es la transmisión nosocomial de las diferentes especies de *Candida* en las unidades de terapia intensiva, estudios a nivel hospitalario han demostrado que más de 70% del personal hospitalario es portador de levaduras en manos y uñas⁹¹, igualmente la diseminación a partir de aparatos o soluciones contaminadas con *C. albicans* y *C. parapsilopsis*. En los últimos años la proliferación de casos debido a cepas de *Candida* no *albicans* ha aumentado de forma constante causando infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos⁹²⁻⁹⁴.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos habitualmente desarrollan Candidiasis en los dos primeros meses posteriores al trasplante. En los pacientes transplantados de médula ósea la especie más frecuentemente aislada es *Candida albicans* en un 50% seguida de *C. tropicalis* en un 25%

C. dubliniensis^{95,96} se aísla frecuentemente de la cavidad bucal de pacientes infectados con VIH y SIDA que reciben profilácticamente fluconazol para tratamiento de Candidiasis orofaríngea, uno de los factores para ello sería la inducción en presencia del fluconazol de elementos de adherencia constituidos por la secreción de proteínas presentes en la superficie celular de dicha levadura⁹⁷.

C. tropicalis afecta con frecuencia a los pacientes leucémicos o neutropénicos tiene gran capacidad invasiva y se estima que 50 a 60% de los casos colonizados desarrollan Candidiasis diseminada, a diferencia de la *C. albicans* que lo hace en 2 a 15% de los casos.

La *C. glabrata* se ha aislado de pacientes con tumores sólidos y está asociada a una elevada mortalidad.

C. parapsilosis ocupa el cuarto lugar como productor de Candidiasis diseminada, asociada a la implantación de catéteres venosos centrales para terapia antimicrobiana ambulatoria y nutrición parenteral⁹⁸. A diferencia de las anteriores no precede habitualmente de colonización.

C. krusei, junto a *C. glabrata* constituyen las especies menos susceptibles a fluconazol, por lo cual en la epidemiología de la infección por *Candida* un hecho importante es la utilización de éste fármaco de forma preventiva en los pacientes neutropénicos, en los que aparece un aumento de la prevalencia de *C. glabrata* que presenta menor sensibilidad al fluconazol y *C. krusei* con resistencia intrínseca al mismo^{99,100}.

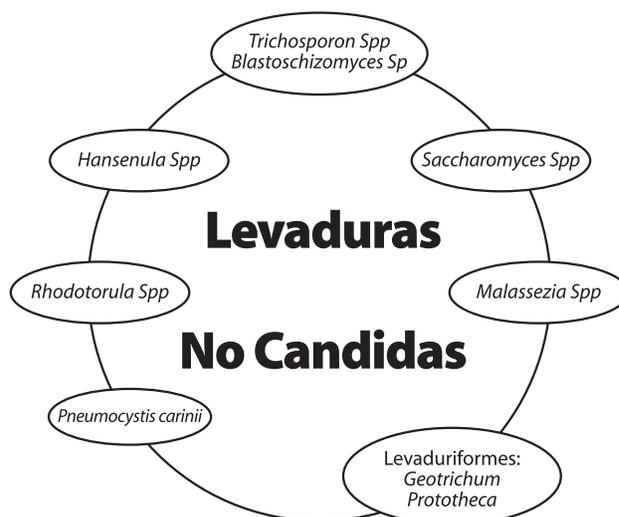
C. stellatoidea es productora de endocarditis, junto a otras como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. Guilliermondii*, *C. pseudotropicalis* y *C. glabrata*.

C. lusitanae en ocasiones puede constituirse en agente de infección nosocomial¹⁰¹, también es causa infrecuente de fungemia en pacientes neutropénicos¹⁰².

Infecciones por otras levaduras diferentes a las Candidas

Las levaduras son organismos constantes en el medio ambiente, comunes de la flora cutánea, mucosa y del tubo gastrointestinal. De casi 500 especies clasificadas y agrupadas en más de cincuenta géneros, al menos 167 han sido aisladas de especímenes clínicos como esputo, piel y heces^{103,104}, manteniéndose en equilibrio entre las diferentes especies. En ocasiones ese equilibrio se rompe, la flora prolifera y origina una sintomatología clínica muchas veces inespecífica, que hace necesaria la demostración del microorganismo en los tejidos para establecer su patogenicidad.

En este punto trataremos las infecciones ocasionadas por levaduras no patógenas o de baja virulencia, del tipo oportunista, que se presentan en pacientes con inmunodeficiencia o por destrucción de las barreras protectoras, por ejemplo catéteres introducidos, unidades de hemodiálisis y otros dispositivos que favorecen colonización por levaduras y septicemias posteriores.



Tricosporonosis

TRICHOSPORON SPP. BLASTOSCHIZOMYCES SP.

Trichosporon beigelii 1902. y *Trichosporon capitatum* 1942, hoy *Blastoschizomyces capitatus*, son componentes normales de la piel. *Trichosporon beigelii* es el agente de la piedra blanca, caracterizada por nódulos blandos sobre los pelos, hoy en día agente de infección diseminada. Son levaduras patógenas que causan infección diseminada fatal en pacientes inmunocomprometidos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. El género *Trichosporon* ha sido revisado en los últimos años, si bien las especies *beigelii* y *cutaneum* eran sinónimos, por estudios de rDNA se ha llegado a la conclusión de que genéticamente existen varias especies agrupadas dentro de este género, en la actualidad *Trichosporon asahii* es la causa más común de enfermedad diseminada fatal.

Los casos de enfermedad invasiva se presentan en pacientes con tratamientos inmunosupresivos, en leucémicos¹⁰⁸, u otras neoplasias, en pacientes transplantados^{109,110}, pacientes HIV positivos¹¹¹, recién nacidos prematuros^{112,113} o con abuso de fármacos intravenosos. Las infecciones comienzan abruptamente con fiebre en pacientes neutropénicos, generalmente es mortal en pocos días. Las autopsias demuestran amplia diseminación en cerebro, pulmones, hígado, bazo, riñón, y otros órganos. Pacientes que se recobran de neutropenia pueden complicarse con hepatitis crónica.

Trichosporon spp. son resistentes a los efectos fungicidas de la anfotericina B y proveen un modelo para el entendimiento de las levaduras resistentes a los antibióticos poliénicos pues son capaces de producir elementos diferentes como son hifas, pseudohifas, blastoconidias y artroconidias. El género *Trichosporon* puede ser inhibido por Anfotericina pero es resistente a la acción fungicida por lo cual causa efectos severos en pacientes neutropénicos.

HANSENULA spp.

Frecuentemente encontradas en frutas, vegetales fermentados, suelo y otras sustancias orgánicas, dos especies han sido involucradas en patogenicidad en humanos: *H. anomala* y *H. polymorpha*.

RHODOTORULA sp.

Es una especie aislada del aire, jugos de frutas, suelo, agua, y otras sustancias comunes del medio ambiente. Ha sido aislada de piel, orina, heces, esputo y garganta de pacientes hospitalizados. La infección por especies de *Rhodotorula* no es frecuente, existen reportes de endocarditis, meningitis y ventriculitis. La fungemia es la forma de infección más frecuente y la fuente mas común son los catéteres o las soluciones intravenosas en pacientes con enfermedades debilitantes y cáncer^{114,115}.

MALASSEZIA spp.

Malassezia spp. son levaduras lipofílicas frecuentes colonizadoras de la piel. Eichstedt en 1846, fue el primero en describir la enfermedad¹¹⁶. En 1853 Robin¹¹⁷ denomina al agente *Microsporum furfur*, Malassez en 1874¹¹⁸ insiste en la naturaleza levaduriforme del microorganismo y Baillon¹¹⁹ en 1889 propone el género *Malassezia* e incluye al agente etiológico como *Malassezia furfur*. Sabouraud en 1940 establece el género *Pityrosporum*, Morris y Gordon en 1951¹²⁰ le da el nombre de *Pityrosporum orbiculare*, posteriormente se concluye que el nombre correcto es *M. furfur* y *Pityrosporum orbiculare* es sinónimo, hasta 1984 se mantiene *M. furfur* y *M. ovalis* como dos especies diferentes.

Actualmente por estudios secuenciales se conocen siete especies *Malassezia furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *M. restricta*, *M. slooffiae* y *M. sympodialis*, genéticamente distintas unas de otras¹²¹.

La proliferación de *Malassezia furfur* en el estrato córneo produce la Pitiriasis versicolor, caracterizada por la presencia de manchas finamente descamativas furfuráceas, dando a la piel una coloración de tonalidad hipocrómica, hiperocrómica o eritematosa. Infrecuente causa de fungemia en pacientes con hiperalimentación con emulsiones lipídicas, inmunosupresión, catéter venoso central u otros factores¹²², por el contrario no tiene importancia la neutropenia o el uso de antibióticos de amplio espectro¹²³.

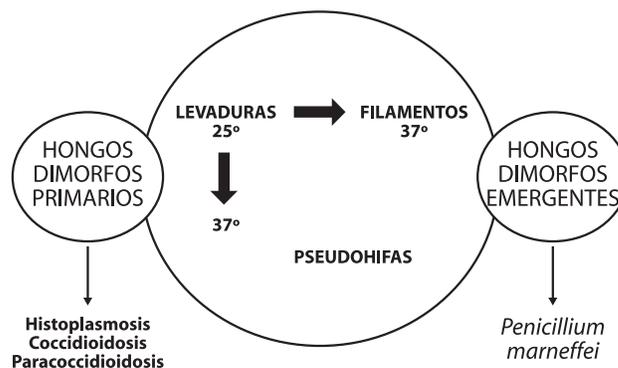
**Hongos levaduriformes
Protothecosis**

La Prototecosis es una enfermedad crónica infrecuente causada por especies de *Prototheca*, tradicionalmente incluida entre los hongos, es considerada un alga sin clorofila, afecta con más frecuencia a la piel, tejidos blandos y causa bursitis del olecranon. Dos especies han sido implicadas: *Prototheca zopfii*, 1894¹²⁴ y *Prototheca wickerhamii*, 1959¹²⁵. Descrita por primera vez en el humano en 1964 por Davies y col.¹²⁶, Chao y col.¹²⁷ describieron cinco nuevos casos, todos en pacientes inmunocomprometidos, con manifestaciones floridas debido al uso de esteroides y revisan 80 casos de la literatura mundial.

3. Hongos dimorfos emergentes

Algunos saprofitos y patógenos del suelo adaptan su fisiología al ambiente tisular al momento de introducirse en el organismo, pasando de una forma saprofítica micelial a 25 oC a una forma patógena levaduriforme a los 37oC, este cambio es lo que se denomina Dimorfismo. Esta transición morfológica hacia la forma de levaduras se observa en aquellos hongos que producen infecciones generalizadas, como es el caso de *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* y en el caso de *C. immitis* se produce una forma esférica con endosporos.

Hongos Dimorfos



Existen otras causas de afecciones emergentes relacionadas con etiología micótica, como es el caso de micosis por patógenos verdaderos importadas desde zonas endémicas¹²⁸. Otros factores locales son cambios epidemiológicos, como en la coccidioidosis que de 441 nuevos casos en 1990, aumentó a 4500 en 1992 lo que se ha relacionado a cambios pluviométricos y no a epidemias de HIV¹²⁹.

Penicillium marneffii

Dentro del grupo de hongos dimorfos se agrupa una especie saprofítica perteneciente al género *Penicillium*, hongo emergente en el sudeste Asiático particularmente en Tailandia^{130,131} y China donde constituye la tercera causa de infección en pacientes con SIDA¹³² después de Tuberculosis y Cryptococcosis, la especie *Penicillium marneffii*, fue aislada por primera vez de una lesión hepática de una rata del bambú (*Rhizomys sinensis*) por Segretain en 1959 quien se infectó accidentalmente un dedo con la cepa aislada. Todos los pacientes infectados son oriundos o infectados en el medio oriente.

Las manifestaciones clínicas¹³³⁻¹³⁸ incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia, con generalización progresiva afectando ganglios, pulmones, hígado, bazo, médula ósea, huesos, piel, riñón, pericardio, etc. Los macrófagos alveolares y las células mononucleares pueden estar repletos de múltiples levaduras que se reproducen en forma binaria. En el laboratorio a temperatura ambiente crece con un pigmento rojo que difunde.

La Anfotericina parece ser la droga de elección, aunque el organismo parece ser sensible igualmente a flucytosine.

Referencias

- Rippon J. Tratado de Micología Médica. 3 Edición. Interamericana McGraw-Hill. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de CV. 1990.
- Tomsikova A. Causative agents of nosocomial mycoses. Folia Microbiol (Praha) 2002;47(2):105-12.
- Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect 2001;7Suppl2:8-24.
- Ajello L, McGinnis M.R. Nomenclature of human pathogenic fungi. In Grundlagen der Antiseptik: Part 4. Factorender Mikrobiellen Kolonisation. Edited by A.P. Krasilnikow et al. Berelin, Verlag Volk und Gesundheit 1984;pp.363-377.
- Bennet J.E, Mandell G.L, Douglas R.G. Aspergillus species Bennett J.E. Eds. Fourth edition. New York, Churchill Livingstone 1995;pp.2306-11.
- Stiller MJ, Teperman L, Rosenthal SA, et al. Primary cutaneous infection by Aspergillus ustus in a 62-year-old liver transplant recipient. J Am Acad Dermatol 1994;31(2Pt2):344-7.
- Ricci RM, Evans JS, Meffert JJ, et al. Primary cutaneous Aspergillus ustus infection: second reported case. J Am Acad Dermatol 1998 May;38(5 Pt 2):797-8.
- Gene J, Azon-Masoliver A, Guarro J, et al. Cutaneous infection caused by Aspergillus ustus, an emerging opportunistic fungus in immunosuppressed patients. J. Clin Microbiol 2001 Mar;39(3):1134-6.
- Rinaldi M.G. Invasive Aspergillosis. Rev Infect Dis 1983;5:1061-77.
- Keating M.R., Guerrero M.A., Daly R.C. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients. Chest 1996;109:1119-24.
- Bodey G.P. Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:413-37.
- Girmeria C, Gastaldi R, Martino P. Catheter-related cutaneous aspergillosis complicated by fungemia and fatal pulmonary infection in an HIV positive patient with lymphocytic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:524-6.
- Watsky K.L, Eisen R.N. Bologna J.L. Unilateral cutaneous emboli of Aspergillus. Arch. Dermatol 1990;126:1214-7.
- Mc Whinney, Kibbler CC, Hamon MD, et al. Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years experience. Clin Infect Dis 1993;17:397-404.
- Iwen PC, Rupp ME, Bishop MR, et al. Disseminated aspergillosis caused by Aspergillus ustus in a patient following allogeneic peripheral stem cell transplantation. J Clin Microbiol 1998;67:77-83.
- Perez, R.E, et al. Pseudallescheria boydii brain abscess complication of an intravenous catheter. Am J Med 1988;84:359-362.
- Alsip, SG, Cobbs CG. Pseudallescheria boydii infection of the central nervous system in a cardiac transplant recipient. South Med J 1986;79:135-137.
- Bell WE, Myers MG. Allescheria (Petriellidium) boydii brain abscess in a child with leukemia. Arch Neurol 1978;35:386-388.
- Forno LS, Billingham ME. Allescheria boydii infection of the brain. J Pathol 1972;106:195-198.
- Durie I, et al. Monosporium apiospermum meningoencephalitis: a clinicopathological case. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991;54:731-733.
- Yoo D, Lee WHS, Kwon-Chung KJ. Brain abscesses caused by Pseudallescheria boydii associated with primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system: a case report and literature review. Rev Infect Dis 1985;7:272-277.
- Bouchard CS, et al. Surgical treatment for a case of postoperative Pseudallescheria boydii endophthalmitis. Ophthalmic Surg 1992;22:98-101.
- Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, et al. The emerging role of Fusarium infections in patients with cancer. Medicine 1988;67:77-83.
- Merz W, Karp J, Hoagland M, et al. Diagnosis and successful treatment of fusariosis in the compromised host. J Infect Dis 1998;158:1046-1055.
- Cho CT, Vats TS, Lowman JT, et al. Fusarium solanii infection during treatment for acute leukemia. J Pediatr 1973;83:1028-31.
- Martino P, Gastaldi R, Raccach R, et al. Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients. J Infect 1994;28:7-15.
- Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, et al. Disseminated Fusarium solanii infection. J Am Acad Dermatol 1995;32:346-51.
- Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG, et al. Infections in the cancer patient. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds.: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4 Edition, Philadelphia, Lippincott Company 1993;pp.2292-337.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie E. Taxonomy, biology and clinical aspects of Fusarium species. Clin Microbiol Rev 1994;7(4):479-504.
- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl.2):S487-91.
- Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implications for management. Blood 1997;90:999-1008.
- Tiribelli M, Zaja F, Fili C, et al. Endogenous endophthalmitis following disseminated fungemia due to Fusarium solani in a patient with acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 2002 May;68(5):314-7.
- Lozano-Chiu M, Arikan S, Paetznick VL, et al. Treatment of murine fusariosis with SCH 56592. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:589-591.
- McGinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, et al. In vitro activity of voriconazole against selected fungi. Med Mycol. 1998;36:239-242.
- Vescia N, Cavarischia R, Valente A, et al. Case Report. Multiple etiology post-surgery endophthalmitis. Mycoses 2002 Feb;45(1-2):41-4.
- Drouhet E, et al. Mycose meningocerebrale a Cephalosporium. Presse Med 1965;73:1809-1814.
- Nedret Koc A, Erdem F, Patiroglu T. Case Report. Acremonium falciforme fungemia in a patient with acute leukaemia. Mycoses 2002 Jun;45(5-6):202-3.
- Schell WA, Perfect JR. Fatal disseminated Acremonium strictum infection in a neutropenic host. J Clin Microbiol 1996;34:1333-1336.

39. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl2):S112-118.
40. Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infectious Disease* 1999;1(4):247.
41. Ajello L. Phaeohyphomycosis: definition and etiology. In *Mycoses*. Sci. Publ. No 304. Washington, D.C. 2000:37. Pan American Health Organization. 1975pp:126-130.
42. Wood W, Bell BRT. Characterization of pigmented fungi by melanin staining. *Am J Dermatopathol* 1983;5:77-81.
43. Kano K. A new Pathogenic Hormiscium Kunze causing chromoblastomycosis (in Japanese). *Aichi Igakkai Zasshi* 1934;41:1657-1673.
44. Matruchot L. Sur un nouveau groupe de champignons pathogenes agents des sporotrichoses. *C R Acad Sci* 1910;150:543-545.
45. Borelli D. Sporotrichum gougeroti, Hormiscium dermatitidis, Phialophora jeanselmei: Phialophora gougerotti (Matruchot 1910) Comb n. Mem. del VI Cong Venez Cien Med 1955;5 2945-2971.
46. McGinnis, MR, Padhye AA. Exophiala jeanselmei, a new combination for Phialophora jeanselmei. *Mycotaxon*. 1977;5:341-352.
47. Dixon MP, Polak A, Walsh T J. Phaeohyphomycosis. En Torres Rodríguez J.M. (ed): Proc X Congress of International Society for Human and Animal Mycology. Barcelona JR. Procul Sci Publ. 1988:84-92.
48. Koshi G, et al. Nasal phaeohyphomycosis caused by Bipolaris hawaiiensis *J Med Vet Mycol* 1987;25:397-402.
49. Washburn RG, et al. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine*. 1988;67:231-247.
50. Body BA, et al. Alternaria species infection in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:418-419.
51. Loveless MQ, et al. Mixed invasive infection with alternaria species and Curvularia species. *Am J Clin Pathol*. 1981;76:491-493.
52. Banti G. Sopra un case di iodomicose cerebrale. *Tai Acc Med Fis Florentina* 1911;65:341.
53. Saccardo PA. Notae mycologicae. *Ann Mycol* 1912;10:320-321.
54. Borelli D. Torula bantiana, agente di un granuloma cerebrale. *Riv Anat Patol Oncol* 1960;17:615-622.
55. Dixon DM, Walsh TJ, Merz WG, et al. Human central nervous system infections due to *Xylohypha bantiana* (*Cladosporium trichoides*). *Rev Infect Dis* 1989;11:515-525.
56. Emmens RK, Richardson D, Thomas W, et al. Necrotizing cerebritis in an allogeneic bone marrow transplant recipient due to *Cladophialophora bantiana*. *J Clin Microbiol* 1996;34:1330-1332.
57. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Phaeohyphomycosis (chromomycosis, phaeosporotrichosis, cerebral chromomycosis). In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE (eds). *Medical mycology*. Philadelphia. Lea & Febiger 1992:620-70.
58. Aldape KD, Fox HS, Roberts JP, et al. *Cladosporium trichoides* cerebral phaeohyphomycosis in a liver transplant recipient. Report of a case. *Am J Clin Pathol* 1991;95:499-502.
59. Sutton DA, Slifkin M, Yakulis R, et al. Case report of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Ramichloridium obovoideum* (R. Mackenzie) criteria for identification, therapy, and review of other known dematiaceous neurotropic taxa. *J Clin Microbiol* 1998;36:708-715.
60. Vukmir RB, Kusne S, Linden P, et al. Successful therapy for cerebral phaeohyphomycosis due to *Dactylaria gallopava* in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1994;19:714-719.
61. Kralovic SM, Rhodes JC. Phaeohyphomycosis caused by *Dactylaria* (human dactylariosis): report of a case with review of the literature. *J Infect* 1995;31:107-113.
62. Kurchenmeister, GFH Die in und an dem Karper des lebenden menschen Vor Komenden Parasiten. Ein Lehr und Handbuch der Diagnose und Behandlung der Lierschen und pflanzlichen Parasiten des Menschen. Leipzig, 1855 B.G. Teubneri.
63. Paltauf A. Mycosis mucorina: ein Beitrag zur kenntnis der menschlichen. Faden Pilzer Krankheiten. *Virchows Arch Pathol Anat* 1885;102-543.
64. Gregory JE, Golden A, et al. Mucormycosis of the central nervous system. Report of three cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943;73:405-419.
65. Gil Aguado A, Lavilla UP, Pintado GV. *Micosis Sistémicas Actualización*. 1 Edición. España 1997. Grupo Aula Médica. Mucormycosis Moreno G.S., Blázquez G.R.M. 139-158.
66. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, et al. Primary cutaneous zygomycosis due to *Saksenaea vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):580-83.
67. Weinberg WG, Wade BH, Stacy D, et al. Invasive infection due to *Apophysomyces elegans* in immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1993;17(5):881-84.
68. Lee EJ, Lee MY, Hung YC, et al. Orbital rhinocerebral mucormycosis associated with ketoacidosis: report of survival of a 10-year-old boy. *J Formos Med Assoc* 1998;97(10):720-23.
69. Salisbury PL, Caloss R, Cruz JM, et al. Mucormycosis of the mandible after dental extractions in a patient with acute myelogenous leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(3):340-44.
70. Del Valle A, Rubio A, Mellado P, et al. Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise healthy patient. Case report and literature review. *J Laryngol Otol* 1996;110(5):471-73.
71. Vargas N, Molero M, Vargas H, et al. Infección múltiple por hongos oportunistas. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela* 1990; Año VI, No 17.
72. Rippon J. *Micología Médica*. Ed. W.B. Saunders. 1990. 3ª ed. Philadelphia.
73. Shpitzer T, Stem Y, Segal K, et al. Mucormycosis: experience with 10 patients. *Clin Otolaringol* 1995;20(4):374-75.
74. Borruat JS, Borruat FX, Ducrey N, et al. Rhino-Orbito-Cerebral mucormycosis: clinical presentation. *Klim Monats Augenhilkd* 1998;215(5):413-15.
75. Linder N, Keller N, Huri C, et al. Primary cutaneous mucormycosis in a premature infant: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1998;15(1):35-38.
76. Tang D, Wang W. Successful cure an extensive burn injury complicated with mucor wound sepsis. *Burns* 1998;24(1):72-73.
77. Frater JL, May GS, Procopp GW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2001 Mar;125(3):375-8.
78. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. Nueva Editorial interamericana. 1993. 1ª ed. México, D.F.
79. Schmidt JM, Poublon RM. Rhinocerebral mycosis in immunocompromised patients. A case report and review of the literature. *Rhinology* 1998;36(2):90-93.
80. Moráis D, Guerra A, Alonso J, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Review, update and report of a new case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997;48(4):309-13.
81. González A, Del Palacio A, Cuetara MS, et al. Zygomycosis: review of 16 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14(4):233-39.
82. Adler DE, Milhorat TH, Miller JH. Treatment of rhinocerebral mucormycosis with intravenous interstitial, and cerebrospinal fluid administration of amphotericin B: Case report. *Neurosurgery* 1998;15(2):115-16.
83. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996;156(3):337-39.
84. Parthiban K, Gnanaguruvelan S, Janaki C. Rhinocerebral zygomycosis. *Mycoses* 1998;41(1-2):51-53.
85. Koszyca B, Ellis D, Toogood I, et al. Fluconazole in the treatment of pulmonary zygomycosis. *Mycoses* 1995;38(7-8):277-80.
86. Raj P, Vella EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulized amphotericin: a case report. *J Laryngol Otol* 1998;112(4):367-70.
87. Bodey GP, Anaissie EJ, Edwards JE Jr. Definitions of Candida infections. In Bodey GP ed. *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York Raven Press; 1993:407-8.
88. M López-Dupla, et al. *Candidiasis Generalizada*. *Micosis Sistémica Actualización*. 1 Edición. España 1997.
89. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462-78.

90. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
91. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, et al. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994;32:2229-300.
92. Wingard JR Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
93. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;(Suppl1):S43-53.
94. Girmenia C, Martino P, De Bernardis F, et al. Rising incidence of *C. parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: Clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996;23:506-514.
95. Sullivan D, Coleman D. *Candida dubliniensis*: an emerging opportunistic pathogen. *Curr Top Med Mycol* 1997Dec;8(1-2):15-25.
96. Gutierrez J, Morales P, Gonzalez MA, et al. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol* 2002;42(3):207-27.
97. Borg-Von Zepelin M, Niederhaus T, Gross U, et al. Adherence of different *Candida dubliniensis* isolates in the presence of fluconazole. *AIDS* 2002 Jun 14;16(9):1237-44.
98. Gonzalez CE, Venzon D, Lee S, et al. Risk factors for fungemia in pediatric HIV-infection: a case control study. *Clin Infect Dis* 1996;23:515-521.
99. Odds F. Cambios en la epidemiología de las infecciones oportunistas por *Candida*. *Rev Clin Esp* 1995;195:1-3.
100. Wingard J, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
101. Sanchez V, Vasquez JA, Barth Jones D, et al. Epidemiology of nosocomial acquisition of *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* 1992;30:305-8.
102. Minari A, Hachem R, Raad I. *Candida lusitanae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001 Jan 15;32(2):186-90.
103. Rose HD, Kurup VP. Colonization of hospitalized patients with yeast-like organisms. *Sabouradia*. 1977;15:251-256.
104. Stendrup A. Pathogenic yeast. *Yeast* 1989;5:S215-S224.
105. Walsh TJ, Newman KR, Moody M, et al. Trichosporonosis in patients with neoplastic disease. *Medicine* 1986;65:268-279.
106. Hoy J, Hsu K, Rolston K, et al. Trichosporon beigelii infection: a review. *Rev Infect Dis* 1986;8:959-967.
107. Kouppari G, Stephanidis K, Zaphiropoulou A, et al. Trichosporon beigelii peritonitis in a child on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Infect* 1997 Aug;3(4):509-510.
108. Meyer MH, Letscher-Bru V, Waller J, et al. Chronic disseminated Trichosporon asahii infection in a leukemic child. *Clin Infect Dis* 2002 Jul 15;35(2):e22-5.
109. Murphy N, Buchanan CR, et al. Infection and colonization of neonates by *Hansenula anomala*. *Lancet* 1986;1:291-293.
110. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, et al. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002 Aug 1;35(3):E35-6.
111. Girija T, Kumari R, Tandon S, et al. Shivananda Pneumonia due to Trichosporon beigelii infection in HIV positive patient—a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2001 Jul;44(3):379-80.
112. Gokahmetoglu S, Nedret Koc A, Gunes T, et al. Case reports. Trichosporon mucoides infection in three premature newborns. *Mycoses* 2002 Apr;45(3-4):123-5.
113. Salazar GE, Campbell JR. Trichosporonosis, an unusual fungal infection in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Feb;21(2):161-5.
114. Anaissie E, et al. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-378.
115. Alvarez MA, Arguero B, Pliego A, et al. Fungal agents isolated from cancer patients. *Rev Latinoam Microbiol* 1998 Jan-Jun;40(1-2):15-24.
116. Eichstedt. In V.N. Friep. Neue Notizen der Naturkunde. 1846 IV nr 85:3.
117. Robin C. *Hist Nat Veg Parasitol* P. 1853;436:439.
118. Malassez L. Note sur le champignon da pityriasis simple. *Ecole Prat. Hautes Etudes, Lab d'Histol. Coll. France Trav* 1874;1:170-183pl.9.
119. Baillon H. *Traite de Botanique Medica Cryptogamique* Paris, Octave Doin Editeur 1889;pp234-235.
120. Gordon M. Lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. *J Invest Dermatol* 1951;17:267:272.
121. Kano R, Aizawa T, Nakamura Y, et al. Chitin synthase 2 gene sequence of *Malassezia* species. *Microbiol Immunol* 1999;43(8):813-5.
122. Chu CM, Lai RW. *Malassezia furfur* fungaemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. *Hong Kong Med J* 2002 Jun;8(3):212-214.
123. Morrison VA, Weisdorf DJ. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 2000 Sep;26(6):645-8.
124. Kruger W. Kurze Charakteristik einiger niederer Organismen in Saftflüssen der Laubbaume. I. Ueber einen neuer pilz-Typus, repräsentiert durch die Gattung Prototheca (*P. moriformis* [sic] et *Pzopfi*). *Hedwigia* 1894;33:241-251.
125. Tubaki K, Soneda M. Cultural and taxonomical studies on Prototheca. *Nagoya J Med Sci* 1959;6:25-34.
126. Davies RR, Spencer H, Wakelin PO. A case of human protothecosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:448-451.
127. Chao SC, Hsu MM, Lee JY. Cutaneous protothecosis: report of five cases. *Br J Dermatol* 2002 Apr;146(4):688-93.
128. Drouhet E, Dupont B. Histoplasmosis and other imported mycoses. *Rev Prat* 1989 Sep 1;39(19):1675-82.
129. Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992 and 1993. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl 1):S14-18.
130. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, et al. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffei* infections in northern Thailand: a clue to the reservoir? *J Infect Dis* 1996;173:1490-1493.
131. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia. *Lancet* 1994;344:110.
132. Ruxrungtham K, Phanuphak P. Update on HIV/AIDS in Thailand. *Med Assoc Thai* 2001 Jun;84Suppl1:S1-17.
133. Ungpakorn R. Cutaneous manifestations of *Penicillium marneffei* infection. *Curr Opin Infect Dis* 2000 Apr;13(2):129.
134. Bateman AC, Jones GR, O'Connell S, et al. Massive hepatosplenomegaly caused by *Penicillium marneffei* associated with human immunodeficiency virus infection in a Thai patient. *J Clin Pathol* 2002 Feb;55(2):143-4.
135. Chang KC, Chan CK, Chow KC, et al. *Penicillium marneffei* infection and solitary pulmonary nodule. *Hong Kong Med J* 1998 Mar;4(1):59-62.
136. Horre R, Gilges S, Breig P, et al. Case report. Fungaemia due to *Penicillium piceum*, a member of the *Penicillium marneffei* complex. *Mycoses* 2001 Dec;44(11-12):502-4.
137. Chan YF, Woo KC. *Penicillium marneffei* osteomyelitis. *Bone Joint Surg Br* 1990 May;72(3):500-3.
138. Deng Z, Ribas JL, Gibson DW, et al. Infections caused by *Penicillium marneffei* in China and Southeast Asia: review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev Infect Dis* 1988 May-Jun;10(3):640-52.