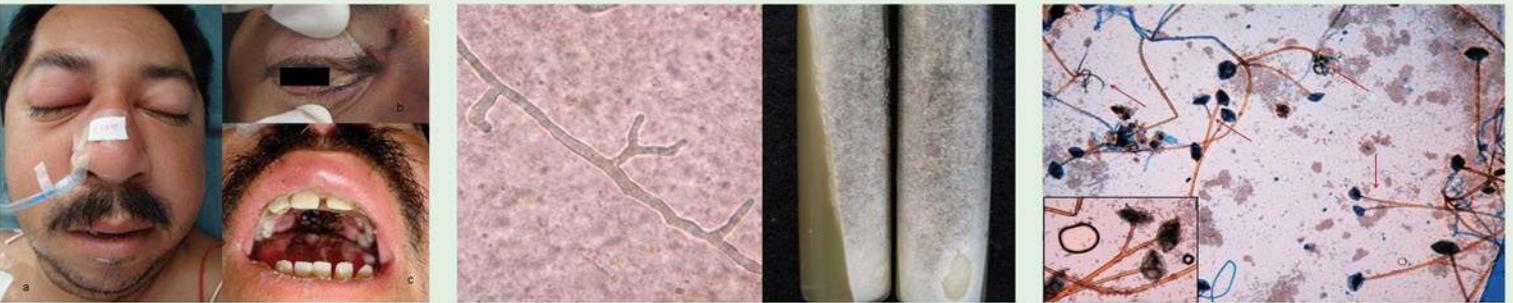


Dermatología

ISSN-0185-4038

Revista mexicana



Mucormicosis rino-órbito-cerebral (ver página 132)

EDITORIAL

91 Micología Médica en México

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 93 Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD
María José Gutiérrez-Martínez, Javier Araiza-Santibáñez, Marco Antonio Hernández, Jesús Miguel Chávez-Mayol, Olga Martha Rodríguez-Piñeyro, Alexandro Bonifaz
- 102 Demostración de la participación de la respuesta inmunitaria celular adquirida (TCD4+ h1) contra el eumicetoma
Alejandro Palma Ramos, Violeta Karen Espinosa Antúnez, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, Paulina Camacho Oliva, María Elisa Vega Memije, Roberto Arenas Guzmán, María Guadalupe Chávez López
- 109 Frecuencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales
Álvaro Rhony Orellana Arauco, María del Carmen Padilla Desgarenes, María Luisa Peralta Pedrero

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 115 Onicomycosis en pacientes pediátricos: un giro epidemiológico y un reto terapéutico*
Yamilett Morales-Mendoza, Roberto Arenas Guzmán
- 119 Lepra. Técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas
Eduardo Torres-Guerrero, Felipe Vargas-Martínez, Carlos Enrique Atoche Diéguez, Jisel Arrazola, Roberto Arenas

CASOS CLÍNICOS

- 126 Criptococosis diseminada asociada con VIH
María del Carmen Padilla Desgarenes, Gisela Navarrete Franco, Sara Pérez Cortés, Tere Ivette Villanueva Ramos, Paulina Alfaro Orozco
- 132 Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado
Ramírez-Dovala Silvia, Sierra-Téllez Daniela, Contreras-Rodríguez Diana, Araiza Javier, Ponce-Olivera Rosa María, Josep Guarro, Bonifaz Alexandro
- 137 Úlceras cutáneas por coinfección: virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum*
Luis J. Méndez-Tovar, Alfredo Arévalo-López, Hipatia Arroyo López
- 141 Cromoblastomicosis por *Phialophora verrucosa*. Reporte de un caso
Jaime Vargas-Arzola, Leobardo Reyes-Velasco, Aristeo Segura-Salvador, Francisca Hernández-Hernández
- 145 Tiña inflamatoria de la cabeza por *Tricophyton mentagrophytes* transmitida por un hámster
María del Carmen Padilla Desgarenes, Sara Pérez Cortés, Donají Sánchez Ferra
- 150 RESÚMENES

*Con validez para la recertificación ante el Consejo Mexicano de Dermatología A. C.

2

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 56 • Marzo-abril 2012

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología
www.nietoeditores.com.mx



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

A G E N D A 2 0 1 2

18-21 **ABRIL** LVIII Congreso Anual de
Terapéutica Dermatológica
Sede: World Trade Center
México, D. F.

18 **AGO** Sesión Mensual
Sede: Auditorio Hir, World
Trade Center, México, D. F.

19 **MAYO** Sesión Mensual
Sede: Polyforum Siqueiros
México, D. F.

14 **SEP** Noche Mexicana
Sede: México, D. F.

15-16 **JUNIO** II Curso Internacional de
Dermatopatología
Sede: World Trade Center
México, D. F.

18-20 **OCT** XX Congreso-Jornadas en
Provincia
Sede: Manzanillo, Colima

21 **JULIO** Sesión Mensual
Sede: Auditorio Hir, World
Trade Center, México, DF

24 **NOV** Sesión Mensual
Sede: México, D. F.

8 **DIC** Sesión Cultural y Bienvenida a
Miembros de Nuevo Ingreso
Sede: México, D.F.

Dermatología

Revista mexicana

Fundada en 1956

Registrada en:

- Excerpta Médica
- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT)
- Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (CENIDS-SSA)
 - Bibliomex Salud
- Periódica (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

Ulrich's International Periodicals Directory, NJ
National Library of Medicine, Bethesda
CAB International, UK

Base de Datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)
Centro Internacional ISDS (International Serial Data System)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM
Biological Abstracts
EBSCO

2

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 56

MARZO-ABRIL 2012

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editor: Dr. Clemente A. Moreno Collado

Co-editor: M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo
Mesa directiva 2011-2013

Presidenta Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar
Vicepresidenta Dra. Blanca Carlos Ortega
Secretaria Dra. Heidi Muñoz Hink
Tesorera Dra. Ma. Emilia del Pino Flores
Pro Secretario Dr. Jorge L. Moreno González
Pro Tesorero Dr. Daniel Asz Sigall

Consejeros

Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dr. Clemente A. Moreno Collado,
Dr. Francisco Pérez Atamoros, Dra. Laura Juárez Navarrete

Comité de Honor y Justicia

Dr. Luciano Domínguez Soto, Dr. Jaime Ferrer Bernat, Dra. Ma. Teresa Hojyo
Tomoka, Dr. Charles Meurehg Haik, Dr. Fernando Montes de Oca Monroy

Comité Científico

Dr. Gilberto Adame Miranda, Dr. Mario Alva Valencia, Dr. Leonardo Alvarez
Paque, Dra. Ma. Isabel Arias Gómez, Dra. Leticia Boeta Angeles,
Dra. Rosa María Lacy Niebla, Dra. Ma. de la Luz Orozco Covarrubias,
Dra. Rosa María Ponce Olivera, Dr. Vicente Torres Lozada,
Dra. Sonia Toussaint Caire, Dra. Ma. Elisa Vega Memije

Comité de Ingreso

Dra. Josefina Carbajosa Martínez, Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud,
Dr. José Gerardo Silva Siwady

Vocales

Dra. Addy Gladys Arceo Nuñez, Dra. Sonia Aviña González,
Dr. Francisco Castillo Villarruel, Dra. Carmen Leticia Martínez Pérez,
Dra. Martha E. Ornelas Reynoso

Comité de Avals

Dr. Leonardo Álvarez Paque, Dra. María Emilia del Pino Flores



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora: Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Mesa directiva 2010-2012

Presidente Dr. Armando Medina Bojórquez
Vicepresidente Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio
Secretario Dr. José Alberto Ramos Garibay
Tesorero Dr. Daniel Alcalá Pérez
Vocales en provincia Dra. Dulce María Nazar Díaz Mirón
Dr. Juan José Salazar del Valle
Vocales en el DF Dr. Edmundo Velázquez González
Dra. Amparo Guevara Flores

Comité de Honor y Justicia

Dr. Armando Medina Bojórquez, Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio,
Dr. Pedro Lavalle Aguilar, Dr. Amado Saúl Cano,
Dra. Gisela Navarrete Franco

Comité de Educación Médica Continua

Dr. Armando Medina Bojórquez, Dr. Daniel Alcalá Pérez,
Dra. Yolanda Ortiz Becerra, Dr. Julio Enriquez Merino,
Dra. María Teresa Zambrano Díaz

Comité de Finanzas

Dr. Daniel Alcalá Pérez, Dra. Nohemí Lozano Ferral,
Dra. Alicia Venegas Rodríguez

Comité de Admisión

Dr. Armando Medina Bojórquez, Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio,
Dra. Patricia Mercadillo Pérez, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz,
Dr. Roberto Arenas Guzmán

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Ruiz Rosillo
Dra. Josefina Novales
Dra. Gladys León Dorantes
Dra. Carola Durán McKinster
Dr. Fernando de la Barreda

Dra. Rocío Orozco Topete
Dra. Ma. Elisa Vega Memije
Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar
Dr. Charles Meurehg
Dra. Josefina Carbajosa Martínez

Dra. María del Carmen Padilla Desgarennos
Dr. Armando Medina Bojórquez
Dra. Angélica Beirana Palencia
Dr. José A Seijo Cortéz

Dra. Rosa María Ponce
Dra. Laura Juárez Navarrete
Dr. Eduardo Poletti
Dra. Minerva Gómez Flores

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Raúl Aceves
Dr. Rafael Andrade
Dr. Roberto Arenas
Dra. Esperanza Ávalos
Dr. Antonio Barba Borrego
Dr. Felipe de la Cruz

Dr. Luciano Domínguez
Dr. Roberto Estrada
Dr. Óscar Germes Leal
Dr. Amado González M.
Dra. Sagrario Hierro Orozco
Dr. Pedro Lavalle

Dr. Benjamín Moncada
Dr. Clemente Moreno C
Dra. Josefina Novales
Dra. Gisela Navarrete Franco
Dr. Jorge Ocampo Candiani
Dra. Yolanda Ortiz

Dra. Obdulia Rodríguez
Dr. Ramón Ruiz Maldonado
Dr. Amado Saúl Cano
Dr. Edmundo Velázquez
Dr. Oliverio Welsh

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

Dr. Danielle Marcoux (Canadá), Dr. Javier Alonso (Estados Unidos), Dr. Ricardo Pérez Alfonso (Venezuela), Dra. Elda Giansante (Venezuela),
Dr. Luis Conde-Salazar (España), Dr. Carlos García (Estados Unidos), Dr. Juan Carlos López Alvarenga (Estados Unidos)

Dermatología

Revista mexicana

volumen 56, Núm. 2, marzo-abril, 2012

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

91 **Micología Médica en México**

EDITORIAL

91 **Medical Mycology in Mexico**

ARTÍCULOS ORIGINALES

93 **Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD**

María José Gutiérrez-Martínez, Javier Araiza-Santibáñez, Marco Antonio Hernández, Jesús Miguel Chávez-Mayol, Olga Martha Rodríguez-Piñeyro, Alexandro Bonifaz

102 **Demostración de la participación de la respuesta inmunitaria celular adquirida (TCD4+ h1) contra el eumicetoma**

Alejandro Palma Ramos, Violeta Karen Espinosa Antúñez, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, Paulina Camacho Oliva, María Elisa Vega Memije, Roberto Arenas Guzmán, María Guadalupe Chávez López

109 **Frecuencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales**

Álvaro Rhony Orellana Arauco, María del Carmen Padilla Desgarenes, María Luisa Peralta Pedrero

ORIGINAL ARTICLES

93 ***In vitro* study of antimycotics against *Candida* strains isolated from patients of General Hospital of Mexico OD**

María José Gutiérrez-Martínez, Javier Araiza-Santibáñez, Marco Antonio Hernández, Jesús Miguel Chávez-Mayol, Olga Martha Rodríguez-Piñeyro, Alexandro Bonifaz

102 **Demonstration the participation of the acquired cellular immune response (CD4 +) versus eumycetoma**

Alejandro Palma Ramos, Violeta Karen Espinosa Antúñez, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, Paulina Camacho Oliva, María Elisa Vega Memije, Roberto Arenas Guzmán, María Guadalupe Chávez López

109 **Frequency of onychomycosis in patients with psoriasis and nail changes**

Álvaro Rhony Orellana Arauco, María del Carmen Padilla Desgarenes, María Luisa Peralta Pedrero

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

115 **Onicomycosis en pacientes pediátricos: un giro epidemiológico y un reto terapéutico**

Yamilett Morales-Mendoza, Roberto Arenas Guzmán

REVIEW ARTICLES

115 **Onychomycosis in pediatric patients: Epidemiological and therapeutic data**

Yamilett Morales-Mendoza, Roberto Arenas Guzmán

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811, fax: 5678-4947. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

- 119 Lepra. Técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas**
Edoardo Torres-Guerrero, Felipe Vargas-Martínez, Carlos Enrique Atoche Diéguez, Jisel Arrazola, Roberto Arenas

- 119 Leprosy. Diagnostic tools and treatment strategies**
Edoardo Torres-Guerrero, Felipe Vargas-Martínez, Carlos Enrique Atoche Diéguez, Jisel Arrazola, Roberto Arenas

CASOS CLÍNICOS

CASE REPORTS

- 126 Criptococosis diseminada asociada con VIH**
María del Carmen Padilla Desgarenes, Gisela Navarrete Franco, Sara Pérez Cortés, Tere Ivette Villanueva Ramos, Paulina Alfaro Orozco
- 132 Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado**
Ramírez-Dovala Silvia, Sierra-Téllez Daniela, Contreras-Rodríguez Diana, Araiza Javier, Ponce-Olivera Rosa María, Josep Guarro, Bonifaz Alejandro
- 137 Úlceras cutáneas por coinfección: virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum***
Luis J. Méndez-Tovar, Alfredo Arévalo-López, Hipatia Arroyo López
- 141 Cromoblastomycosis por *Phialophora verrucosa*. Reporte de un caso**
Jaime Vargas-Arzola, Leobardo Reyes-Velasco, Aristeo Segura-Salvador, Francisca Hernández-Hernández
- 145 Tiña inflamatoria de la cabeza por *Trichophyton mentagrophytes* transmitida por un hámster**
María del Carmen Padilla Desgarenes, Sara Pérez Cortés, Donají Sánchez Ferra

- 126 Disseminated cryptococcosis associated with HIV**
María del Carmen Padilla Desgarenes, Gisela Navarrete Franco, Sara Pérez Cortés, Tere Ivette Villanueva Ramos, Paulina Alfaro Orozco
- 132 Mucormycosis rhino-orbito cerebral due to *Rhizomucor pusillus* in an uncontrolled diabetes patient**
Ramírez-Dovala Silvia, Sierra-Téllez Daniela, Contreras-Rodríguez Diana, Araiza Javier, Ponce-Olivera Rosa María, Josep Guarro, Bonifaz Alejandro
- 137 Cutaneous ulcers by coinfection: herpes virus simple and *Histoplasma capsulatum***
Luis J. Méndez-Tovar, Alfredo Arévalo-López, Hipatia Arroyo López
- 141 Chromoblastomycosis by *Phialophora verrucosa*. A case report**
Jaime Vargas-Arzola, Leobardo Reyes-Velasco, Aristeo Segura-Salvador, Francisca Hernández-Hernández
- 145 Inflammatory tinea capitis by *Trichophyton mentagrophytes* transmitted by hamster**
María del Carmen Padilla Desgarenes, Sara Pérez Cortés, Donají Sánchez Ferra

- 150 RESÚMENES**

- 150 SUMMARIES**

Micología Médica en México

La micología médica es una rama muy extensa de la microbiología, que tiene por objeto estudiar las enfermedades producidas por hongos y los hongos que las producen. Los agentes patógenos de las micosis son alrededor de una centena y, de acuerdo con su localización, las micosis se clasifican en superficiales, subcutáneas, sistémicas y por oportunistas. Con estas palabras quiero mostrar la importancia de esta área de la medicina, muy en especial su relación con la dermatología, ya que en la piel se manifiestan sus expresiones clínicas más frecuentes. Además, desde el decenio de 1940 entró en gran auge el estudio de los antimicóticos y en los últimos años se han incorporado al estudio de las micosis, las técnicas en inmunología y en biología molecular.

En México, en 1905, don Jesús González Urueña presentó su trabajo: "Necesidad de fundar en México un dispensario escuela para niños tiñosos" y en 1909, Cicero habló de la técnica para tratar tiñas de la cabeza con rayos X. Para 1917, basándose en lo señalado por Sabouraud, se iniciaron los estudios para precisar la dosis del acetato de talio en la depilación transitoria para estas tiñas. González Herrejón encontró la dosis óptima de 7 mg/kg de peso corporal. Posteriormente, las tiñas fueron estudiadas por Latapí, Aceves, Barba Rubio y Pérez Suárez.

Los decenios de 1930 a 1960 constituyen la época más fecunda de la micología clínica en México. Latapí y Lavalle, con la colaboración de Novales y Ortiz, señalaron las características propias de muchas micosis cutáneas, tanto en el servicio de Dermatología del Hospital General de México como en el Centro Dermatológico Pascua, y

Don Antonio González Ochoa inició de manera formal la investigación en el Laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

A partir de 1960, François Mariat inició una época de intercambio científico entre México y el Instituto Pasteur de París; estas relaciones fueron estimuladas por Pedro Lavalle en el Centro Dermatológico Pascua y Ernesto Macotela Ruiz en el Centro Médico Nacional del IMSS. También contribuyeron al desarrollo de la micología en México John W. Rippon y Libero Ajello de EUA, así como Carlos da Silva Lacaz de Brasil y otros micólogos de Centro y Sudamérica, como Ricardo Negroni, de Argentina, Dante Boreli y Gioconda San Blas de Venezuela, Rubén Mayorga, de Guatemala y Fernando Montero Gei de Costa Rica.

En 1965, Teófilo Herrera, Antonio González Ochoa, Gastón Guzmán y Evangelina Pérez Silva fundaron la Sociedad Mexicana de Micología, que incluía una sección de Micología Médica, y en 1982 Rubén López Martínez fue su presidente.

En 1987 Don Pedro Lavalle organizó, en Taxco, Guerrero, el II Simposio Internacional de Micetomas, al que asistieron personalidades de la talla de Gabriel Segratain, Edouard Drouhet, Pierre Ravisse, François Mariat y Claude de Bièvre de Francia, El Sheik Mahgoub, de África; Segundo Barrueta de Venezuela y Fernando Montero Gei de Costa Rica.

Entre las publicaciones importantes destacamos la de Macotela Ruiz en 1990, quien publicó algunos hechos bibliográficos sobre la historia de la micología médica en México. En 1978 se escribió el primer libro de micología en nuestro país y son autores: Oscar Velasco Castrejón y Jorge Tay Zavala de *Introducción a la Micología Médica*.

En 1990 apareció *Micología Médica Básica* de Alexandro Bonifaz, en 1993, *Micología Médica Ilustrada* de Roberto Arenas y en 1995, *Micología Médica: Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio* de Rubén López Martínez, Luis Javier Méndez Tovar, Francisca Hernández y Rocío Castañón.

Muchos autores han contribuido al fortalecimiento de la micología médica en México entre los que podemos destacar a: Contreras, González-Mendoza, Mayorga, Orozco, Padilla, Salinas-Carmona, Saúl, Súchil, Taylor, Toriello, Vera y Welsh

En 1954 se fundó, gracias a la iniciativa de François Mariat, Gabriel Segretain y Edouard Drouhet, la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM). En México fue hasta el año 2001 que el biólogo Jorge Mayorga organizó la I Reunión Nacional de Micología Médica en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, teniendo como sede el Instituto Dermatológico de Jalisco “Dr. José

Barba Rubio”, pero no fue sino hasta el año 2003 que se fundó la Asociación Mexicana de Micología Médica, que realiza actividades en la educación médica continua, y cuya primera Mesa Directiva estuvo integrada por: Rubén López Martínez como Presidente; Roberto Arenas Guzmán, Vicepresidente, como *Secretario* Alexandro Bonifaz Trujillo y como *Tesorera* María del Carmen Padilla Desgarenes. La mesa directiva organizó en 2003 la II Reunión Nacional de Micología Médica en la Ciudad de México y tuvo como sede el Palacio de Minería de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). A la fecha se han organizado cinco congresos nacionales en la Ciudad de México, Monterrey, Acapulco, Guanajuato y Oaxaca. Ahora, con este número dedicado a la micología en *Dermatología Revista Mexicana*, se consolida una vez más la pujanza de la micología médica en México.

Dr. Roberto Arenas

Artículo original

Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD

María José Gutiérrez-Martínez,* Javier Araiza-Santibáñez,* Marco Antonio Hernández,* Jesús Miguel Chávez-Mayol,** Olga Martha Rodríguez-Piñeyro,** Alexandro Bonifaz*

RESUMEN

Antecedentes: las candidosis son micosis causadas por levaduras oportunistas del género *Candida*. El aumento de pacientes inmunodeprimidos y del tratamiento indiscriminado con antimicóticos pueden generar respuestas terapéuticas inadecuadas y resistencia, circunstancias que deben evaluarse mediante pruebas *in vitro*.

Objetivos: conocer la respuesta *in vitro* frente a: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol de especies de *Candida* provenientes de aislamientos clínicos del Hospital General de México OD.

Material y método: estudio experimental, transversal, horizontal, descriptivo efectuado con muestras de pacientes de diferentes servicios del Hospital General de México OD. Las muestras biológicas se recolectaron para diagnosticar candidosis con examen directo, cultivos y tipificación con medios CHROMagar-Candida® y agar Harina de maíz + Tween 80. Se realizaron pruebas de sensibilidad con el equipo comercial FUNGITEST® (BIO-RAD®).

Resultados: los resultados de susceptibilidad frente a los antimicóticos probados fue variable y, en algunos casos, se comprobó resistencia adquirida. Se encontraron casos de resistencia intrínseca a 5-fluorocitosina, casi todas las cepas fueron altamente sensibles a anfotericina B y la respuesta frente a los azoles tuvo variaciones entre las diferentes especies de *Candida*.

Conclusiones: se demuestra la importancia de evaluar la respuesta *in vitro* de los antimicóticos y la variabilidad de resistencia en *Candida* spp.

Palabras clave: *Candida* sp, *Candida albicans*, antimicótico, resistencia, prueba de sensibilidad, *in vitro*.

ABSTRACT

Background: candidiasis are mycoses caused by opportunists yeasts of *Candida* genus, the immunosuppressed patients' increase, as well as the indiscriminate managing of antimycotics could generate inadequate therapeutic response and resistance, which must be evaluated by *in vitro* tests.

Objective: to know the *in vitro* response against to: 5-fluorocytosine, amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and miconazole of *Candida* spp., of clinical isolates of the General Hospital of Mexico OD.

Material and methods: biological samples were taken to diagnose candidiasis with direct examination, cultures and identification by CHROMagar-Candida and Corn-meal agar + Tween 80 and sensitivity or susceptibility tests were realized by commercial kit FUNGITEST® (BIO-RAD®).

Results: *Candida albicans* was the specie more frequently found of *Candida* genus, the results of susceptibility against to antimycotic proved it was variable and in some cases it was possible to verify acquired resistance. We found cases of intrinsic resistance to 5-fluorocytosine, almost all the strains were highly sensitive to amphotericin B and the response against azoles compounds presented variations between the different species of *Candida*.

Conclusions: this study demonstrates the importance of evaluating the *in vitro* response of the antimycotics and the variability response and resistance of *Candida* spp.

Key words: *Candida* sp, *Candida albicans*, antimycotic, resistance, sensitive test, *in vitro*

* Departamento de Micología, servicio de Dermatología.

** Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento. Hospital General de México OD. México, DF.

Correspondencia: Dr. Alexandro Bonifaz. Servicio de Dermatología. Dr. Balmis 148, colonia Doctores. México 06720, DF. Correo electrónico: a_bonifaz@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre 2011. Aceptado: 8 de febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Martínez MJ, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA, Chávez-Mayol JM, Rodríguez-Piñeyro OM, Bonifaz A. Estudio *in vitro* de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):93-101.

www.nietoeditores.com.mx

Las candidosis son micosis causadas por levaduras oportunistas del género *Candida*. Sus formas clínicas pueden ser, principalmente, sistémicas, cutáneas, de mucosas, semimucosas y anexos cutáneos como las uñas. Hoy en día son un problema latente de salud pública debido, sobre todo, al aumento de pacientes inmunodeprimidos por diabetes o VIH-SIDA, esto aunado al manejo incontrolable de medicamentos que puede ser causa de una respuesta inadecuada y, por ende, de las complicaciones originadas.¹

Resistencia a antimicóticos o antifúngicos

En los últimos años ha aumentado la falla al tratamiento con antimicóticos debido al surgimiento de levaduras resistentes, esto en parte debido a la aparición de nuevas especies patógenas, a la prescripción irracional de antimicóticos como profilaxis y al aumento de las dosis terapéuticas.^{1,2} La resistencia es un cambio de sensibilidad o susceptibilidad al antimicótico que puede medirse *in vitro* por métodos de laboratorio apropiados. Existen dos tipos generales de resistencia: la intrínseca, que de por sí se tiene al antimicótico antes de que entre en contacto con éste y la adquirida, que induce la levadura cuando coexiste con el antifúngico.^{1,3} La resistencia puede ser estable si la cepa mantiene un fenotipo resistente cuando crece sin antimicótico y es genéticamente estable. También puede ser reversible o transitoria cuando la cepa pierde su fenotipo al crecer sin el antimicótico; es decir, es una cepa fenotípicamente resistente pero genotípicamente susceptible. Esto último puede deberse a alteraciones en la expresión genética o en la organización de la cromatina y se cree que se surge después de la exposición a bajas concentraciones de azoles.³⁻⁶ En un estudio realizado por Mondon y su grupo⁷ se describe otro tipo de resistencia, llamada heterogénea. Los investigadores explican que en una misma cepa puede haber colonias resistentes y sensibles a un mismo antimicótico. Se encontró un mecanismo de selección donde las resistentes predominaban cada vez más sobre las sensibles y cuando sembraron estas cepas en medios con concentraciones crecientes de antimicótico, en todos los casos hubo crecimiento con un nuevo término de resistencia inducible.⁷⁻⁹ Este fenómeno y el mecanismo de selección puede ser una explicación del rápido desarrollo de resistencia a los azoles; los casos de diseminación en pacientes con terapia de mantenimiento y enfermedad aún con profilaxis.^{3,6-8} También se ha descrito la expresión

“resistencia homogénea” cuando todas las colonias de una cepa son por completo sensibles o resistentes a un mismo antimicótico; incluso la resistencia también puede ser intrínseca o extrínseca.^{3,7,8} Otro fenómeno interesante es el de la resistencia cruzada positiva, cuando una cepa es resistente a más de un antimicótico mediada por el mismo factor genético y la resistencia cruzada negativa, cuando un factor regula a un antimicótico pero al mismo tiempo incrementa la sensibilidad a otro.^{3,6}

Por todo esto se requiere conocer la frecuencia de especies de *Candida* que se encuentran en las diferentes muestras biológicas de pacientes de los diversos servicios del Hospital General de México. El objetivo de este estudio es: conocer la respuesta de los antimicóticos: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol frente a las cepas aisladas; además, saber cuál es su comportamiento y si las cepas se vuelven resistentes o se hacen sensibles y, por último, conocer cómo actúan las cepas luego de haberse iniciado el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, transversal, horizontal y descriptivo realizado con muestras de pacientes de diferentes servicios del Hospital General de México OD. Primero se hicieron exámenes directos a las muestras con sospecha de candidosis con KOH 10% en busca de pseudohifas o blastoconidios, o ambos. Después se cultivaron en medios de agar dextrosa Sabouraud (ADS) y ADS con antibióticos, se incubaron durante 48 h a 28°C. A los cultivos con crecimiento característico de colonias levaduriformes se les identificaron las cepas; para esto se sembró una colonia en medio CHROMagar® y agar harina de maíz + Tween 80 al 1%; se identificó cada una de las especies de acuerdo con las características bioquímicas en el primer medio y fisiológicas en el segundo. Después se realizó la prueba de sensibilidad con un método colorimétrico, con el estuche comercial FUNGITEST® (BIO-RAD®),¹⁰ que permite determinar, *in vitro*, la sensibilidad de las levaduras de *Candida* spp y *Cryptococcus* spp con los siguientes antimicóticos: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol, a dos diferentes concentraciones que permiten identificar: sensibilidad, resistencia o resistencia-intermedia (dosis-dependiente) de cada cepa estudiada. El estuche contiene una placa con 16 pocillos (dos controles positivos, dos controles

negativos y 12 correspondientes a los seis antimicóticos) de los que se utilizan dos para cada antimicótico: uno para concentración baja y otro para concentración alta. El medio utilizado viene deshidratado en solución tamponada RPMI 1640 y modificado con el indicador de óxido-reducción azul alamar.¹⁰ La prueba de sensibilidad se realizó con colonias de 48 h en medio CHROMagar^{®11} para obtener una suspensión con una opacidad 1 Mac Farland en 3 mL de agua estéril; de esta suspensión se tomaron 100 µL y se colocaron en 1.9 mL de agua destilada estéril; de aquí se tomaron 20 µL que se colocaron en 3 mL de medio de suspensión, se inocularon 100 µL en cada pozo en las placas de reacción. Se incubaron durante 48 h a 28°C al término de este lapso se hizo la lectura visual de cada placa. Primero se verificaron los pozos de control positivo (color rosa y crecimiento visible) y negativo (color morado y sin crecimiento), después la lectura de cada pozo con antimicótico, interpretándolos de la siguiente manera: pozo con vire a rosa y crecimiento visible como resistente (R); vire a tono magenta como resistencia-intermedia (I) o sensibilidad-dosis-dependiente (SDD) y color morado como sensible (S).

RESULTADOS

Se recolectaron 62 muestras biológicas con candidosis confirmada provenientes de: lavado bronquial (13), expectoración (11), orina (7), sangre (7), mucosa oral (5), exudado faríngeo (4), uñas (4), pústulas cutáneas (3), pliegue sub-mamario (2), secreción ótica (2), úlcera palatina (2), mucosa nasal (1) y vulva (1). De estas muestras se aislaron y tipificaron 64 cepas (Figura 1) de las que 64% correspondieron a *C. albicans*, 18.8% a *C. parapsilosis*, 7.8% a *C. krusei*, 4.7% a *C. glabrata*, 3.1% a *C. dubliniensis* y 1.6% a *C. tropicalis*. Los resultados de sensibilidad y resistencia de cada especie están en el Cuadro 1. La lectura de pruebas de sensibilidad e identificación de cepas en medio cromogénico está en las Figuras 2 y 3.

DISCUSIÓN

Los fenómenos de resistencia suelen ser distintos para cada tipo de antimicótico; así, por ejemplo, puede observarse lo siguiente para cada uno de los utilizados en este estudio:

5-fluorocitosina (5-FC). No se indica como monoterapia debido a su rápido desarrollo de resistencia, por

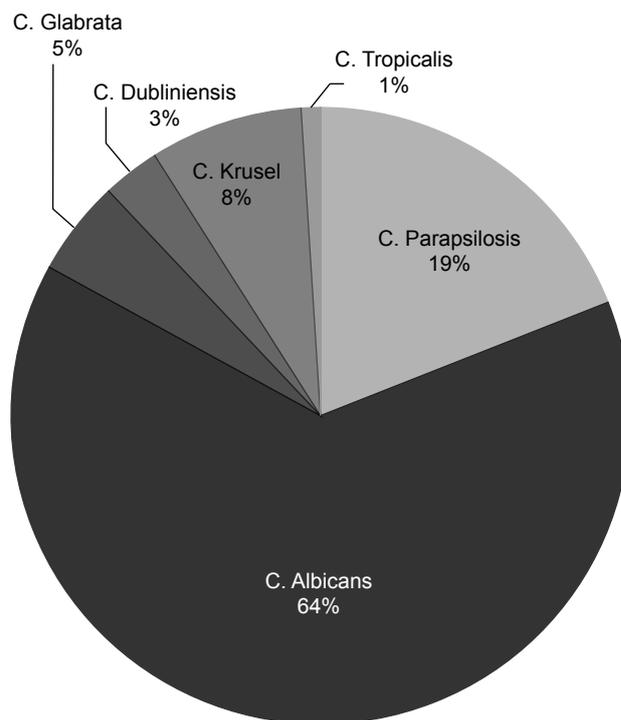


Figura 1.- Distribución de las especies de *Candida* de los diversos aislados.



Figura 2.- Aislamiento de *Candida albicans* y estudio de sensibilidad

carencia, ausencia o mutación de enzimas implicadas en su consumo, metabolismo (resistencia intrínseca) o desregulación en biosíntesis de pirimidina que incrementa su síntesis y sus productos pueden competir con los metabolitos de la 5-FC disminuyendo su actividad (resistencia adquirida).^{3,11,6} Existen dos fenotipos de cepas resistentes: tipo 1 (no es a altas concentraciones que surge



Figura 3.- Acercamiento a prueba comercial de sensibilidad

resistencia totalmente intrínseca) y tipo 2 (sensible a bajas concentraciones, pero después de una gran exposición a la 5-FC, incluso a altas concentraciones, es resistente, lo que se conoce como resistencia parcial.¹²

Anfotericina B (AnB). La resistencia puede ser intrínseca en *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* y *Trichosporon* sp, o adquirida en aislados patógenos, se asocia con alteraciones en lípidos de membrana y en moléculas de esterol.³ La

Cuadro 1. Respuesta de sensibilidad, resistencia y sensibilidad dosis-dependiente de los aislados clínicos de *Candida* spp. (Continúa en la siguiente página)

	Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
			Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
<i>Candida albicans</i>	5FC	2	40	97.6	1	2.4	0	0.0
		32	40	97.6	1	2.4	0	0.0
	AB	2	40	97.6	0	0.0	1	2.4
		8	41	100	0	0.0	0	0.0
	MCZ	0.5	29	70.7	6	14.6	6	14.6
		8	37	90.2	1	2.4	3	7.3
	KET	0.5	31	75.6	4	9.8	6	14.6
		4	33	80.5	3	7.3	5	12.2
	ITR	0.5	30	73.2	5	12.2	6	14.6
		4	32	78.0	4	9.8	5	12.2
FLU	8	33	80.5	2	4.9	6	14.6	
	64	31	75.6	2	4.9	8	19.5	
<i>Candida parapsilosis</i>	5FC	2	11	91.7	1	8.3	0	0.0
		32	12	100	0	0.0	0	0.0
	AB	2	10	83.3	2	16.7	0	0.0
		8	12	100	0	0.0	0	0.0
	MCZ	0.5	0	0.0	12	100	0	0.0
		8	11	91.7	1	8.3	0	0.0
	KET	0.5	2	16.7	10	83.3	0	0.0
		4	12	100	0	0.0	0	0.0
	ITR	0.5	9	75.0	3	25.0	0	0.0
		4	12	100	0	0.0	0	0.0
FLU	8	11	91.7	1	8.3	0	0.0	
	64	11	91.7	1	8.3	0	0.0	
<i>Candida krusei</i>	5FC	2	3	60.0	1	20.0	1	20.0
		32	2	40.0	3	60.0	0	0.0
	AB	2	4	80.0	1	20.0	0	0.0
		8	4	80.0	0	0.0	1	20.0
	MCZ	0.5	0	0.0	5	100	0	0.0
		8	4	80.0	1	20.0	0	0.0
	KET	0.5	0	0.0	5	100	0	0.0
		4	5	100	0	0.0	0	0.0
	ITR	0.5	0	0.0	4	80.0	1	20.0
		4	5	100	0	0.0	0	0.0
FLU	8	1	20.0	4	80.0	0	0.0	
	64	4	80.0	1	20.0	0	0.0	

Cuadro 1. Respuesta de sensibilidad, resistencia y sensibilidad dosis-dependiente de los aislados clínicos de *Candida* spp. (Continuación)

	Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
			Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
<i>Candida glabrata</i>	5FC	2	2	66.7	1	33.3	0	0.0
		32	2	66.7	1	33.3	0	0.0
	AB	2	3	100	0	0.0	0	0.0
		8	2	66.7	0	0.0	1	33.3
	MCZ	0.5	1	33.3	2	66.7	0	0.0
		8	3	100	0	0.0	0	0.0
	KET	0.5	1	33.3	2	66.7	0	0.0
		4	3	100	0	0.0	0	0.0
	ITR	0.5	1	33.3	1	33.3	1	33.3
		4	2	66.7	1	33.3	0	0.0
FLU	8	1	33.3	2	66.7	0	0.0	
	64	2	66.7	1	33.3	0	0.0	
<i>Candida dubliniensis</i>	5FC	2	2	100	0	0.0	0	0.0
		32	2	100	0	0.0	0	0.0
	AB	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0
		8	2	100	0	0.0	0	0.0
	MCZ	0.5	0	0.0	2	100	0	0.0
		8	2	100	0	0.0	0	0.0
	KET	0.5	0	0.0	1	50.0	1	50.0
		4	0	0.0	1	50.0	1	50.0
	ITR	0.5	0	0.0	1	50.0	1	50.0
		4	1	50.0	0	0.0	1	50.0
FLU	8	2	100	0	0.0	0	0.0	
	64	2	100	0	0.0	0	0.0	
<i>Candida tropicalis</i>	5FC	2	1	100	0	0.0	0	0.0
		32	1	100	0	0.0	0	0.0
	AB	2	1	100	0	0.0	0	0.0
		8	1	100	0	0.0	0	0.0
	MCZ	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
		8	1	100	0	0.0	0	0.0
	KET	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
		4	0	0.0	1	100	0	0.0
	ITR	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
		4	0	0.0	1	100	0	0.0
FLU	8	0	0.0	1	100	0	0.0	
	64	0	0.0	1	100	0	0.0	

Claves: (S)=Sensibilidad; (R)=Resistencia; (SDD)= Sensibilidad Dosis Dependiente. 5FC= 5 Fluorocitosina; AB=Anfotericina B; MCZ= Miconazol; Ket=Ketoconazol; ITR=Itraconazol; FLU=Fluconazol.

principal causa es la disminución en cantidad de ergosterol en membrana, debido a que la molécula se une en este compuesto AnB para dañar la célula. En pacientes inmunocomprometidos las cepas resistentes se observan debido a que la virulencia disminuye al haber alteraciones

en membrana.^{6,13} Otro mecanismo es por la enzima catalasa que, al aumentar su actividad, disminuye el daño oxidativo causado por el antimicótico.^{3,6}

Azoles. Los primeros casos fueron en *C. albicans* después de un tratamiento prolongado con miconazol y ketoconazol.

A partir del uso de fluconazol para muchos padecimientos ha habido mayor frecuencia. Este fenómeno aparece en pacientes inmunodeficientes con tratamientos prolongados. Los imidazoles difieren de los triazoles en su acción, debido a un efecto diferente en la enzima 14- α -desmetilasa y en otras en la biosíntesis del ergosterol.^{3,13}

Los mecanismos de resistencia más importantes son:

- a) Alteración del transporte de antimicóticos por flujo dependiente de ATP. En aislados clínicos se han encontrado bajas concentraciones de azoles por los genes que codifican las cintas de unión a ATP (ABC), se encuentran sobrerregulados en cepas resistentes. Los más importantes son *CDR1*, *CDR2*, *CdCDR1*, *CgCDR1* y *CgCDR2* y *CnAFR*.^{3,6,14,15} Este mecanismo puede ser reversible *in vitro* al disminuir la sobrerregulación del gen en ausencia del antimicótico, pero también se ha observado *in vivo*. Esto no se ha reportado en aislados resistentes de pacientes con VIH-SIDA, quizá porque el fenómeno ya es estable.^{3,4,6} En todos los tipos de resistencia mencionadas se dice que éste tal vez sea el probable mecanismo.^{3-9,14,15}
- b) Alteración de transporte de antimicóticos por flujo dependiente del gradiente de protones de membrana. En cepas con genes *CDR1* sobrerregulados también hay sobrerregulación del gen *CaMDR1* (antes llamado *BEN*), que regula a la familia de los principales facilitadores. En cepas resistentes a fluconazol se suprimió este gen dando una alta sensibilidad a fluconazol y explicando el papel que efectúa en la resistencia.^{3,6,14,15}
- c) Alteración en la enzima blanco. La resistencia también es causada por alteración en la enzima Erg11p que desmetila lanosterol en biosíntesis del ergosterol. Esta alteración puede ser de tres tipos:^{3,6} sobreexpresión del gen, mutación del gen para que los azoles sean menos y conversión del gen *ERG11* que elimina diferencias alélicas al volverse resistente. La alteración en la afinidad es por mutaciones en el gen *ERG11* que, por cambio conformacional, afecta la unión de azoles.³ La sobreexpresión de *ERG11* se logra por desregulación en la transcripción o amplificación del gen, también por una exposición a inhibidores de biosíntesis de ergosterol.^{14,15}
- d) Alteración en la vía de biosíntesis del ergosterol. En estudios realizados a la composición de estero-

les de aislados resistentes se encontró acumulación de ergosta-7,22-dienol-3 β -ol por ausencia de actividad de enzima $\Delta^{15,16}$ -desaturasa codificada por el gen *ERG3*, también son resistentes a anfotericina B al no tener ergosterol.^{3,6} Que una cepa active más de un mecanismo de resistencia explica el incremento de resistencia a azoles y aumento de valores CMI.^{3,6} Las levaduras pueden usar vías alternas de resistencia: formación en superficies sintéticas o naturales de *biofilms* o biopelículas (red densa de células diferenciadas formando una capa de matriz extracelular), que son una barrera física para penetración de antifúngicos.^{3,12} Además de estos mecanismos hay otros factores que afectan la respuesta del antimicótico por parte de la levadura (género, especie, cepa, tipo de célula, cantidad de células presentes); del antimicótico (dosis, cantidad, frecuencia, dosis acumulativa, absorción, distribución y metabolismo) y del paciente (estado inmune, sitio y severidad de infección, materiales ajenos al organismo y el cumplimiento con el esquema terapéutico).^{3,6,13}

De acuerdo con nuestro estudio y el análisis de las respuestas de cada antimicótico, la mayor parte de las cepas de *Candida* spp, fueron sensibles a 5-fluorocitosina (5FC) aunque, por otra parte, al menos una de cada especie fue resistente a éste, excepto *C. dubliniensis* y *C. tropicalis*. Esto probablemente indica la resistencia intrínseca, pues en México no se encuentra este antimicótico y, por lo tanto, puede suponerse que estas cepas nunca habían tenido contacto con 5FC. Los datos son diferentes a los reportados en la bibliografía, donde la especie más resistente es *C. albicans* con 22% y las demás especies son generalmente sensibles. En este estudio *C. krusei* y *C. glabrata* fueron las más resistentes a este antimicótico hasta en 60.0%.¹⁶

En el caso de la anfotericina B, en general, todas las cepas fueron sensibles como se esperaba, excepto dos cepas de *C. parapsilosis* (16.7%): una de *C. dubliniensis* (50.0%) y otra más de *C. krusei* (20.0%) que fueron resistentes a baja concentración. Una de *C. albicans* (2.4%) tuvo respuesta intermedia a baja concentración y otra de *C. glabrata* (33.3%) y una de *C. krusei* (20.0%) dieron respuesta intermedia a alta concentración. Es importante porque este antimicótico es el tratamiento de elección para la candidosis sistémica y terapia de rescate para candidosis sin respuesta a azoles y en este estudio pueden

observarse cepas que empiezan a tener ligera resistencia a baja concentración.¹⁷⁻¹⁹

Con los azoles se apreció un comportamiento muy parecido en la mayor parte de las cepas, casi todas fueron sensibles a éstos pero a concentración alta, lo que quizá habla de las consecuencias del tratamiento profiláctico irracional que se hace con este grupo de antimicóticos, por lo que es necesario administrarlos a altas concentraciones para una buena respuesta terapéutica.

- a) Miconazol tuvo mayor sensibilidad a alta concentración en *C. glabrata* (100%) y mayor resistencia a alta concentración en *C. parapsilosis* (8.3%) y *C. krusei* (20.0%).
- b) Ketoconazol. Las cepas más sensibles a alta concentración fueron *C. parapsilosis* (100%), *C. glabrata* (100%) y *C. krusei* (100%) y las más resistentes también a alta concentración fueron *C. albicans* (7.3%), *C. dubliniensis* (50.0%) y *C. tropicalis* (100%). Estos datos son congruentes con un estudio que muestra que estas especies de *Candida* tienen alta resistencia al ketoconazol y *C. albicans* es la de menor resistencia (50%).²⁰
- c) Itraconazol, las cepas de *C. krusei* (100%) y *C. parapsilosis* (100%) fueron las más sensibles a alta concentración y *C. albicans* (9.8%), *C. glabrata* (33.3%) y *C. tropicalis* (100%) fueron las más resistentes a alta concentración; sin embargo, en un estudio realizado con cepas de *Candida* durante 10 años se menciona que las especies más sensibles a este antimicótico fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.¹⁹
- d) Fluconazol, las cepas *C. parapsilosis* (100%) y *C. dubliniensis* (100%) fueron las más sensibles a alta concentración y *C. albicans* (4.9%), *C. krusei* (20.0%), *C. glabrata* (33.3%) y *C. tropicalis* (100%) fueron las resistentes a alta concentración. En el mismo estudio se mencionó que para el itraconazol las especies más sensibles son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, con coincidencia sólo en la última especie.¹⁹

En la bibliografía revisada se encontraron otros estudios con características similares a nuestro trabajo, por ejemplo: Carrillo y sus colaboradores²¹ al trabajar con cepas de *Candida* de pacientes hospitalizados de Barcelona y Almería; Ritcher y su grupo²² con levaduras causantes de vulvovaginitis de Iowa; St-Germain y sus coautores²³ con

cepas de candidemia de Québec; Blanco y sus colaboradores²⁴ con cepas de *C. glabrata* de España; Ozçelik y su grupo²⁵ con aislados clínicos de Turquía; Sánchez-Vargas y sus coautores²⁶ con cepas de candidosis oral de pacientes mexicanos con VIH-SIDA; Alexander y su grupo²⁷ de Carolina del Norte; Carrilo-Muñoz y sus colegas²⁸ de Barcelona y Pfaller y colaboradores²⁹ de Iowa, Ohio y Texas.

En los demás resultados hay una gran concordancia entre los estudios, teniendo como mayor diferencia el ketoconazol. Todos los resultados de 5-fluorocitosina y anfotericina B para *C. albicans* fueron prácticamente iguales, mientras que para el fluconazol sí hay diferencia con el valor de este trabajo que está muy por debajo de todos los demás que entre ellos sí son semejantes, quizá porque es el que más se indica para profilaxis en este país y ya ha originado gran resistencia. Con los demás azoles no hay tanta diferencia, aunque resalta la similitud de los datos aquí obtenidos con los del estudio realizado también con aislados clínicos de México. Para *C. parapsilosis* los porcentajes de 5-fluorocitosina, fluconazol y ketoconazol son cercanos o iguales. Pero con los demás antimicóticos hay datos muy dispares, en anfotericina B hay un dato muy bajo contrario a todos los demás, con itraconazol son mucho más variados al haber desde 0.0% hasta 100% y con el miconazol otra vez hay un valor muy bajo. Se nota que los números más alejados a los de este trabajo son del mismo estudio de cepas mexicanas, sucediendo completamente lo contrario que con *C. albicans*. Aún así, los datos de este estudio coincidieron con la mayoría. Con las otras especies no se realizó una comparación debido a que el número de cepas no fue suficiente para efectuar este análisis.

Con *C. albicans* se muestra poca resistencia porque la más alta fue al miconazol que, prácticamente, sólo se indica para casos de candidosis superficiales en forma tópica. Lo importante es que fue la especie con más respuesta intermedia para azoles que originó resistencia y el valor más alto fue el fluconazol que se prescribe comúnmente como profilaxis; es una alerta porque es la especie aislada con más frecuencia de las muestras biológicas, además de ser la principal levadura en microbiota habitual.

Las cepas de *C. parapsilosis* fueron completamente sensibles a alta concentración, excepto miconazol, otra resistencia marcada fue con ketoconazol a baja concentración, que también es uno de los principales antimicóticos de tratamiento y obviamente de profilaxis. El compor-

tamiento de *C. krusei* fue un poco diferente, porque fue totalmente sensible al ketoconazol e itraconazol a alta concentración. Contrario a lo que se sabe en cuanto a la resistencia intrínseca al fluconazol, la minoría de estas cepas la presentó y no 100% que se esperaba. *C. glabrata* fue completamente sensible a alta concentración de miconazol y ketoconazol. Pocas cepas fueron resistentes al itraconazol y fluconazol, aunque se esperaba un valor más alto por la misma razón que la especie anterior. Las cepas de *C. dubliniensis* resultaron con respuesta intermedia al itraconazol y ketoconazol y resistentes al miconazol, contrario a lo que se observó con la cepas de *C. albicans* más sensibles al itraconazol y ketoconazol y menos al miconazol. La única cepa de *C. tropicalis* fue completamente sensible a 5-fluorocitosina y anfotericina B, resistente al itraconazol, ketoconazol y fluconazol y baja concentración de miconazol.

Una de los puntos interesantes a discutir radica en que en los estuches comerciales, como el utilizado, no se incluyen los nuevos antimicóticos como voriconazol, posaconazol y caspofungina y serían de gran importancia tener datos precisos acerca del comportamiento de las cepas de *Candida* frente a éstos.

CONCLUSIÓN

Es importante analizar y mejorar las medidas profilácticas que se dan a los pacientes porque son las principales causas del desarrollo de resistencia a los antimicóticos y tienen gran influencia en el éxito del tratamiento. También es necesario que las pruebas de sensibilidad se realicen de manera rutinaria y, de preferencia, con la técnica establecida por el CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*), método: M27-A3. Método de microdilución en caldo,³⁰ que permite obtener una información más precisa de resistencia o sensibilidad, ya que al realizar varias diluciones y no sólo dos como en el método utilizado en este estudio, se pueden identificar concentraciones mínimas inhibitorias de antimicótico, ello permitiría tener una idea del posible tratamiento que se pueda administrar al paciente de una manera más precisa.

Los resultados obtenidos demuestran que este estudio debe continuarse con mayor número de muestras para que pueda conocerse el comportamiento de las levaduras frente a los antimicóticos y proporcionar un mejor y más efectivo tratamiento al paciente y de esta manera no favorecer la resistencia a los antimicóticos prescribiéndolos irracionalmente.

REFERENCIAS

1. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-1080.
2. Graybill J. Resistencia a los medicamentos antifúngicos. Mecanismos de acción y su impacto en la práctica clínica. <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Cursos/Micosis2003/3/3613>
3. Heitman J. Molecular principles of fungal pathogenesis. ASM Press. Washington, USA, 2006.
4. Calvet HM, Yeaman MR, Filler SG. Reversible fluconazole resistance in *Candida albicans*: a potencial *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:535-539.
5. Marr KA, Lyons CN, Rustad T, Bowden RA, White TC. Rapid, Transient fluconazole resistance in *Candida albicans* is associated with increased mRNA levels of *CDR*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2584-2589.
6. Vanden H. Mechanisms of antifungal resistance. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:44-49.
7. Mondon P, Petter R, Amalfitano G, Luzzati R, et al. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1856-1861.
8. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston AK, et al. Characterization of heteroresistance of fluconazole among clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:267-272.
9. Marr KA, Lyons CN, Ha K, Rustad TR, White TC. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:52-59.
10. Monografía FUNGITEST® de BIO-RAD®.
11. Bonifaz A, Araiza SJ, De-Pablo P. CROMagar-Candida. Experiencia en la identificación presuntiva de levaduras oportunistas de candidosis oral en pacientes inmunosuprimidos. *Bioquímica* 1998; 23:794-800.
12. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:171-179.
13. Sanglard D. Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeast. *Enfer Infect Microbiol Clin* 2002; 20:462-470.
14. Boker DJ, SwidellsS, Rinaldi MG. Fluconazole resistance *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1993; 17:1018-1021.
15. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1-8.
16. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. Ed. Elsevier Science, Pennsylvania, USA, 2003.
17. Arredondo-García JL, Amábile-Cuevas CF and the RedMic2 Study Group. Susceptibility of Mexican isolates of yeasts and moulds to amphotericin B and triazole antifungals. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3:398-401.
18. Bruder-Nascimento A, Camargo CH, Sugizaki MF, Sadatsune T, et al. Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. *BMC Research Notes* 2010; 3:1-7.
19. Labbé AC, Pépin J, Patiño C, Castonguay S, et al. A single-centre 10-years experience with *Candida* bloodstream infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20:45-50.
20. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: *in-vitro* efficacy compared

- with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42:253-256.
21. Carrillo-Muñoz AJ, Tur C, Estivill D, Montsant L, *et al.* *In vitro* resistance to fluconazole and itraconazole in clinical isolates of *Candida spp* and *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:50-54.
 22. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, *et al.* Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2155-2162.
 23. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, *et al.* Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19:55-62.
 24. Blanco MT, Cañadas J, García-Martos P, Marín P, García-Tapia A, Rodríguez J. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and voriconazole against *Candida glabrata*. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:139-143.
 25. Özçelik B, Kaynak F, Cesur S, Sipahi B, Sultan N. *In vitro* activities of voriconazole as a triazole derivate and caspofungin as a echinocandin were compared with those of some antifungal agents against *Candida* species isolated from clinical specimens. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60:302-304.
 26. Sánchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, *et al.* Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22:83-92.
 27. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, *et al.* Comparative evaluation of Etest and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol* 2007;45: 698-706.
 28. Carrillo-Muñoz AJ, Tur C, Torres J. *In vitro* antifungal activity of sertaconazole, bifonazole, ketoconazole and miconazole against yeasts of the *Candida* genus. *J Antimicrob Chemother* 1996;37: 815-819.
 29. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine and voriconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007;45:3522-3528.
 30. González GM. Pruebas de susceptibilidad antifúngica (Cap. 36). En: Bonifaz A. *Micología médica básica*. McGraw-Hill, 3ª edición, 2009. México DF: pp: 487-493.

Artículo original

Demostración de la participación de la respuesta inmunitaria celular adquirida (TCD4+ h1) contra el eumicetoma

Alejandro Palma Ramos,* Violeta Karen Espinosa Antúnez,* Laura Estela Castrillón Rivera,* Diana Emma Becerril Parra,* Paulina Camacho Oliva,* María Elisa Vega Memije,** Roberto Arenas Guzmán,*** María Guadalupe Chávez López****

RESUMEN

Antecedentes: se ha observado que en los actinomicetomas no hay presentación de antígeno; es decir, se carece de activación de linfocitos T_{CD4+ H1} y, por ende, no hay secreción de INF- γ y, por lo tanto, la producción de citocinas proinflamatorias se realiza por medio de la vía de activación de queratinocitos.

Objetivo: demostrar la participación de la respuesta inmunológica celular adquirida en linfocitos T_{CD4+ H1} productores de INF- γ (activación) en cortes histológicos de pacientes con diagnóstico de eumicetoma.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado en siete biopsias de pacientes con diagnóstico de eumicetoma. Se analizaron tres cortes por cada paciente con el uso de hematoxilina-eosina, anti-CD4⁺ humana FITC, anti-CD8⁺ humana R- ficoeritrina y anti-INF- γ humano (avidin-biotina).

Resultados: se encontraron linfocitos T_{CD4+ H1} en todos los eumicetomas estudiados.

Conclusiones: a diferencia del actinomicetoma en el eumicetoma se encontraron linfocitos T_{CD4+ H1} productores de INF γ , con lo que por medio de esta citocina se da la activación de los macrófagos para la secreción de TNF α e IL-1 β en la reacción inflamatoria de este síndrome.

Palabras clave: eumicetoma, INF- γ , linfocitos T_{CD4 H1},

ABSTRACT

Background: The mycetoma is a chronic syndrome, granulomatous, subcutaneous and inflammatory disease caused by several species of true filamentous fungi (eumycetoma) or filamentous bacteria (actinomycetoma). The syndrome is characterized by a volume increase, deformation of the area and multiples nodules, that suppurate and drain serous or purulent exudates, in which the parasite is forming grains. These causative agents are usually present in the soil and they enter in to the subcutaneous tissue through traumatic inoculation. In the actinomycetoma has been observed there is not a performance of the antigen presentation and there is not lymphocytes T_{CD4 H1} activation either, therefore there is not presence of the secretion of INF- γ . And the presence of pro-inflammatory cytokines is being carried out through the activation of keratinocytes.

Objectives: Demonstrate the participation of the acquired immune response with the presence of Lymphocytes T_{CD4 H1} producers of the INF- γ (activation), in a histological section of patients diagnosed with eumycetoma.

Methods: Seven biopsies of patients with diagnosis of eumycetoma were analyzed (three slides from each patient), and stained with Hematoxylin- Eosin, anti-CD4⁺ human (FITC), anti-CD8⁺ human (RE) and anti-INF- γ human (Avidin-Biotin).

Results: The presence of T_{CD4+ H1} lymphocytes and INF γ was found in all studied eumicetomas.

Conclusions: Unlike of actinomycetoma, in the eumycetoma was found the presence of Lymphocytes T_{CD4+ H1} INF- γ producers. Thus through this cytokine is carried out the macrophages activation for the secretion of TNF α and IL-1 β (pro-inflammatory cytokines), in the inflammatory reaction of this syndrome.

Key words: Eumycetoma, INF- γ , Lymphocytes T_{CD4 H1},

* Profesor investigador del Laboratorio de Inmunobiología. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

** Servicio de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González, Secretaría de Salud.

*** Servicio de Micología del Hospital General Manuel Gea González, Secretaría de Salud.

**** Servicio de Dermatología y Micología del Hospital General de Acapulco, Secretaría de Salud.

Biológicas y de la Salud. Departamento de Sistemas Biológicos. Avenida Del Hueso 1100, colonia Villa Quietud, México 04960 DF. Correo electrónico: alpalma@correo.xoc.uam.mx
Recibido: 6 de diciembre 2011. Aceptado: 10 de enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Palma-Ramos A, Espinosa-Antúnez VK, Castrillón-Rivera LE, Becerril-Parra DE, y col. Demostración de la participación de la respuesta inmunitaria celular adquirida (TCD4⁺ h1) contra el eumicetoma. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):102-108.

El eumicetoma es un síndrome crónico, subcutáneo, en el que el agente etiológico forma un grano micelial más o menos compacto. La respuesta inmunitaria se caracteriza por una importante necrosis local granulomatosa y fistulas. Es endémico en zonas calientes y áridas con lluvias limitadas. Es común en Somalia meridional, Senegal, India, Argentina y Sudán.¹ En México, los eumicetomas ocupan 2% de los casos de micetomas y el agente causal más común es *Madurella mycetomatis*.² El microorganismo coexiste en el suelo y puede penetrar el tejido subcutáneo por una inoculación traumática. Los micetomas son más frecuentes en hombres de 20 a 40 años de edad, y son los pies los más comúnmente afectados. En el micetoma aparecen múltiples nódulos por los que drena un líquido filante que contiene los granos durante la fase activa de la enfermedad. El estudio histológico describe tres tipos de reacciones: en el primer tipo los granos están rodeados por una capa de polimorfonucleares, seguido por un área de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. En el segundo tipo de reacción, los neutrófilos tienden a desaparecer y son sustituidos por los macrófagos y células gigantes multinucleadas. En el tercer tipo hay un granuloma epitelioides bien organizado, con células gigantes de Langhans's.³ A diferencia del actinomicetoma, en el que no hay presentación de antígeno por las células dendríticas porque los granos en este síndrome están formados por acumulaciones de bacterias y exopolisacáridos (en el caso de granos por *A. madurae* son polisacáridos ácidos sulfatados y en los granos por *Nocardia* son polisacáridos neutros)⁴ que impiden la salida de péptidos bacterianos y, de esta manera, no son ingeridos por células dendríticas para su posterior presentación. De esta manera evitan la activación de linfocitos en los ganglios linfáticos.⁵

En eumicetomas no se ha encontrado el cemento de unión y sólo contienen hifas entrelazadas que forman el grano, lo que permite la salida de péptidos del hongo que luego son atrapados por las células dendríticas y, posteriormente, son presentados a los linfocitos (CD4⁺ TH1) que viajarán al sitio de la lesión para secretar INF- γ y activar a los macrófagos para la producción de TNF α , e IL-1 β . De esta forma atraen y activan polimorfonucleares que se pegan a la superficie del grano y a veces causan su fragmentación⁶ en la zona de infección.

Con el uso de técnicas de inmunohistoquímica se demostró que en los eumicetomas hay tres zonas de reacción:

primero la que rodea el grano y dio positiva con el anti-CD15 (neutrófilos). Segundo, la positiva para el anti-CD68 (macrófagos) y anti-CD3 (T linfocitos). Tercero la que esencialmente contiene linfocitos B.

En la superficie y filamentos que rodean el grano se demostró la existencia de IgG e IgM y complemento.⁷ Los linfocitos T cooperadores específicos del antígeno pueden dividirse en dos tipos: TH1 y TH2 de acuerdo con su producción de citocinas y su función. Los linfocitos TH1 se caracterizan por producir, preferentemente, IL-2, INF- γ y linfoxina, y son estimuladas por la IL-12. Los linfocitos TH2 producen, preferentemente, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, y dependen de la IL-4. El representante de las citocinas de Th1 es el INF γ , que es inhibidor del crecimiento de las células TH2.⁸ Es importante recordar que la INF γ se produce, principalmente, por: linfocitos CD4⁺ TH1, linfocitos CD8⁺ (citotóxicos) y células NK. Su producción está controlada por citocinas secretadas por las células presentadoras, como IL-12 y IL-18. Uno de los efectos más importantes del INF- γ es en los macrófagos, lo que permite aumentar su capacidad de matar y destruir a los microorganismos fagocitados.

El objetivo de este estudio es demostrar la existencia de linfocitos T_{CD4+} H1, y su activación por el INF- γ en eumicetomas humanos.

MATERIAL Y MÉTODO

Biopsias. El Departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González proporcionó siete biopsias de pacientes con diagnóstico de eumicetoma. Se efectuaron tres cortes de cada biopsia que se tiñeron con hematoxilina-eosina, anti-CD4⁺ humana FITC, anti-CD8⁺ humana R- ficoeritrina y anti-INF γ humano (Avidin-biotina).

Técnica histológica: Ddesparafinar: xilol 10 minutos. Xilol-alcohol abs. 5 minutos, alcohol absoluto 5 minutos, alcohol 96 %, 5 minutos, alcohol 70 %, 5 minutos, agua destilada 5 minutos.

Hematoxilina-eosina:¹⁰ teñir con hematoxilina de Harris durante un minuto, lavar, diferenciar con alcohol-ácido, lavar y colocar en agua amoniacal; lavar nuevamente y colorear con eosina durante 30 segundos, deshidratar y montar. Los núcleos se ven de color azul y el citoplasma de color rosa o naranja.

Immunohistoquímica

Marcaje con fluorescencia;¹¹ agregar PBS (7.4) 5 minutos, bloquear con PBS-gelatina (0.025%) 5 minutos, colocar el anticuerpo monoclonal anti-CD4⁺ humano fluoresceína (FITC) (laboratorios CALTG) y anti-CD8⁺ humano con R - ficoeritrina (Biolegend) diluidos 1/100 en la solución de fosfatos-gelatina (PBS-G). Incubar durante dos horas a temperatura ambiente en cámara húmeda y en la oscuridad. Lavar con PBS. Colocar una gota de glicerol-PBS (9: 1). Observar en el microscopio de fluorescencia.

Histoquímica

Para marcar el INF γ se utilizó el equipo comercial Cell and Tissue staining kit[®] R & D Systems HRP-AEC SYSTEM anti-goat (catalogue CTS009) (Avidin-biotin and 3.3, diaminobenzidín), proyectado para la ubicación de los antígenos en un rango de amplio espectro de muestras histológicas y citológicas. Anticuerpo; IgG policlonales anti-INF γ humano producido en cabra por biotecnología de Santa Cruz.

RESULTADOS

En el Departamento de Dermatología y Micología del Hospital General Manuel Gea González se estudiaron siete pacientes con diagnóstico de eumicetoma. A cada biopsia se le practicaron tres cortes: uno para el diagnóstico con tinción de hematoxilina eosina, otro para el marcaje con anticuerpos monoclonales anti-CD4⁺ humanos con fluoresceína (FITC) y con anti-CD8⁺ humana R-ficoeritrina. Se observaron con lámpara de argón 50W y longitud de onda de 530 nm (FITC), 585 nm (PE) en fluorescencia. Al tercer corte se le hizo reacción con IgG policlonal anti-INF γ humano producida en cabra y el equipo comercial Cell and Tissue staining kit R & D Systems HRP-AEC SYSTEM anti-goat (catalogue CTS009) (Avidin-biotin and 3.3, diaminobenzidín). Las imágenes se observaron a 40 X y se muestran en las Figuras 1 a 7.

Los resultados de los estudios mostrados se resumen en el Cuadro 1, en donde se relaciona el grano del eumicetoma con células CD 4⁺ o CD 8⁺ y el INF γ .

DISCUSION

De acuerdo con los tipos de reacciones descritos por Fahal en eumicetomas⁷ hay participación activa de polimorfo-

nucleares y macrófagos que rodean los granos, y una capa ligeramente más distante, que son los linfocitos, como se muestra en el estudio de la fluorescencia (Figura 8) en donde casi 100% de los linfocitos en los eumicetomas estudiados son células T CD4⁺ y prácticamente no se han encontrado T CD8⁺. Es fácil de entender que las células T CD4⁺ se activan mediante la presentación de antígeno efectuada por las células dendríticas en los ganglios linfáticos y con ellas la IL-12, para que las células T maduren a linfocitos TH1 (productores de INF- γ) en el ganglio linfático y a través de la sangre alcancen el sitio de la infección y ahí secreten el INF- γ para estimular y activar a los macrófagos que se encuentran en el tejido y mejorar la fagocitosis mediante el incremento de la producción de óxido nítrico y, por lo tanto, destruir al agresor del organismo.

Los macrófagos activados atraen y activan células polimorfonucleares y neutrófilos mediante la secreción de TNF- α . Los linfocitos T CD8⁺ son activados por células presentadoras que han sintetizado el péptido en sus organelos o éste se encuentra en su citoplasma. Estos antígenos se conocen como de origen intracitoplásmico. Durante la respuesta inmunitaria innata y adquirida los macrófagos responden a diferentes productos celulares, el más importante de estos es el INF- γ . La estimulación de los macrófagos con INF- γ aumenta la actividad antimicrobiana y antitumoral, y regula el proceso de presentación de antígeno por diferentes rutas. Las células productoras INF- γ son los linfocitos TCD4⁺ (TH1), T CD8⁺ y las células NK. La producción del INF- γ está controlada por citocinas secretadas por las células presentadoras de antígeno; las más importantes son: la IL-12 y la IL-18.⁹

Este estudio es importante si se tiene en cuenta que una de las diferencias entre actinomictomas y eumicetomas (independientemente de que los primeros son causadas por bacterias y los segundos por hongos) es un cemento de unión compuesto de polisacáridos que fusionan las bacterias en el actinomictoma (que en el caso de actinomictomas por *Actinomyces madurae* es un polisacárido ácido sulfatado y en los actinomictomas por *Nocardia brasiliensis* es un polisacárido neutro)¹² y son los responsables de evitar que los péptidos secretados por los microorganismos que forman el grano no sean fagocitados o endocitados por las células responsables de la presentación de antígeno y así evitar la activación de los linfocitos en los ganglios linfáticos. Esto ocasiona que no

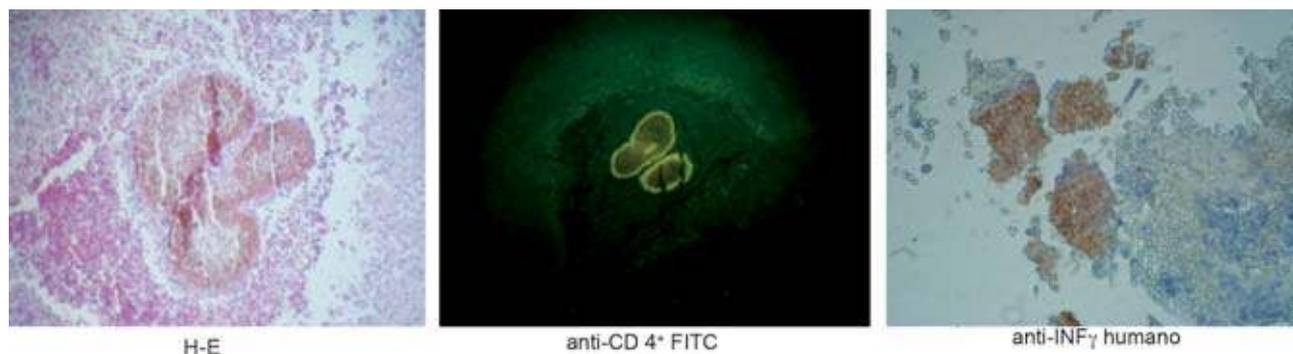


Figura 1. Paciente 1 (grano negro). *Madurella mycetomatis*.

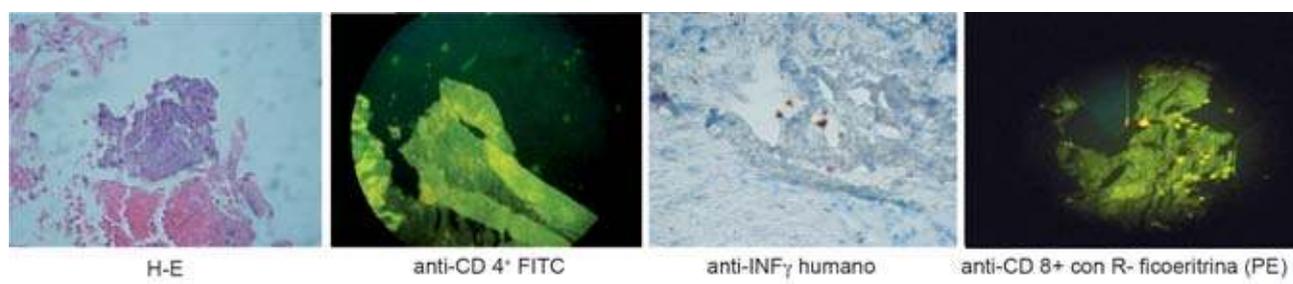


Figura 2. Paciente 2 (grano negro).

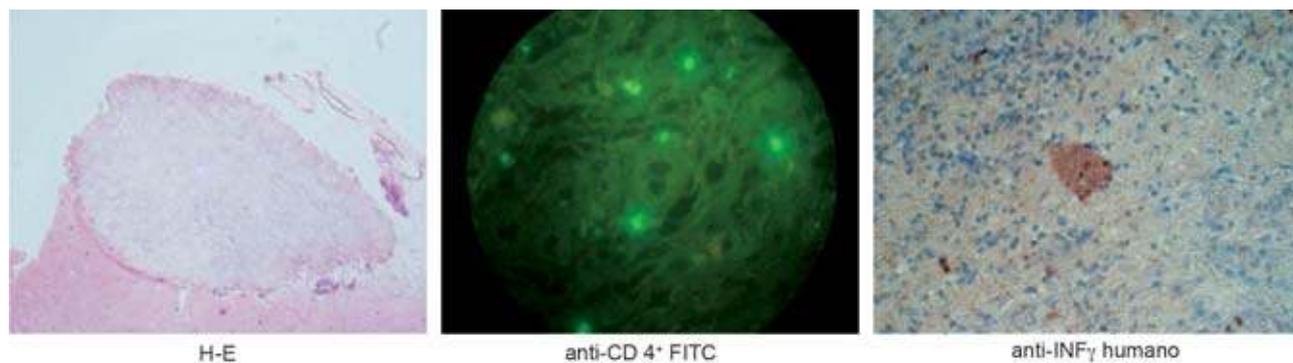


Figura 3. Paciente 3 (grano blanco). *Acremonium*.

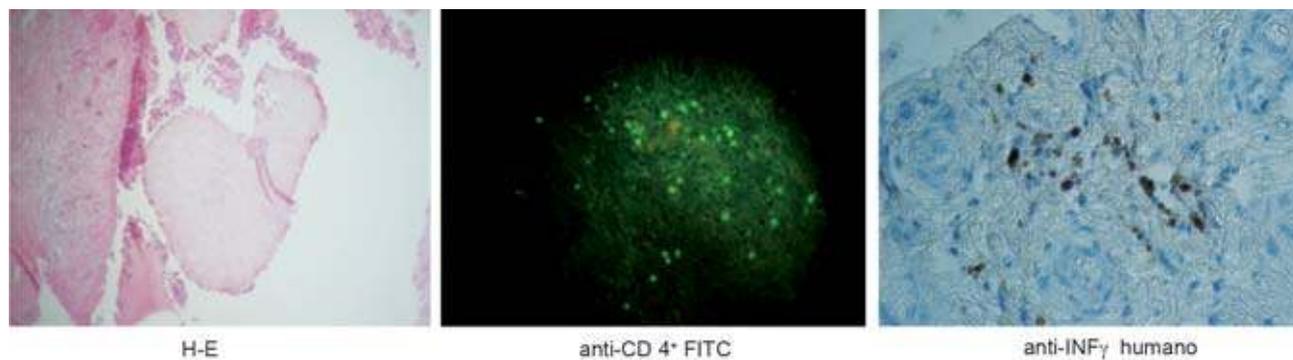


Figura 4. Paciente 4 (grano blanco).

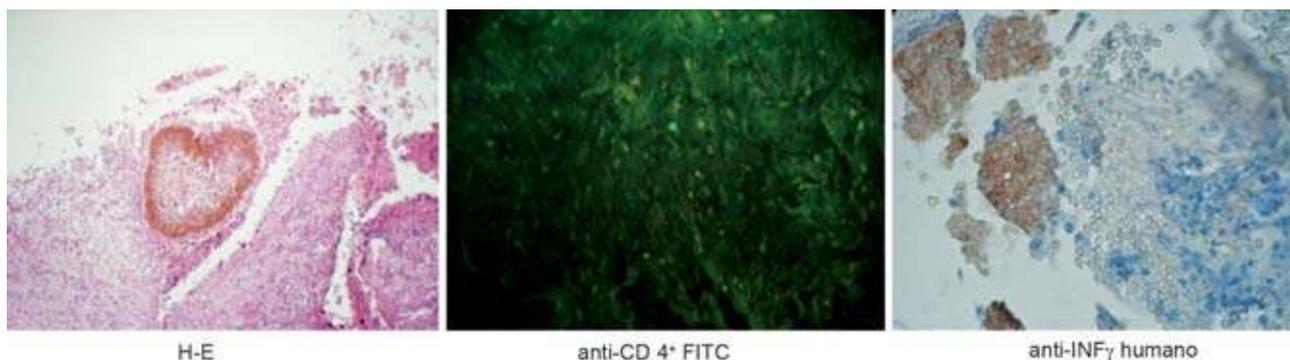


Figura 5. Paciente 5 (grano negro) *Madurella*.

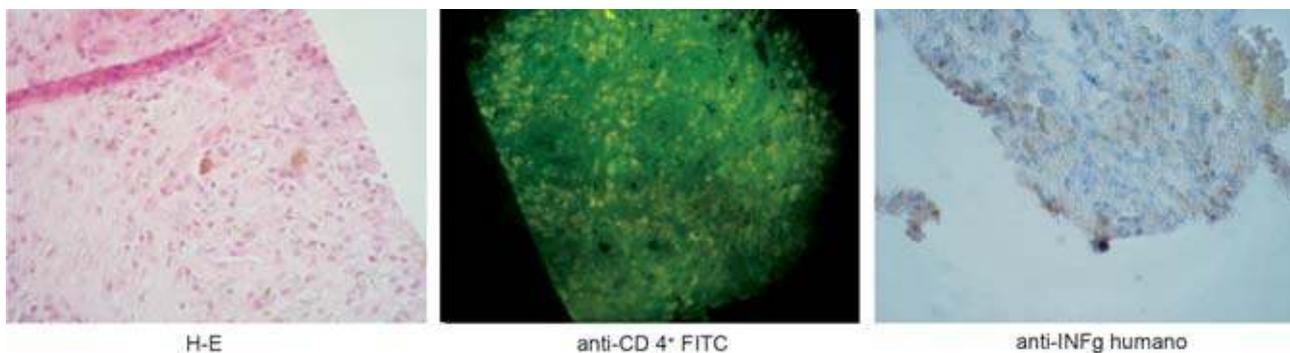


Figura 6. Paciente 6 (grano blanco).

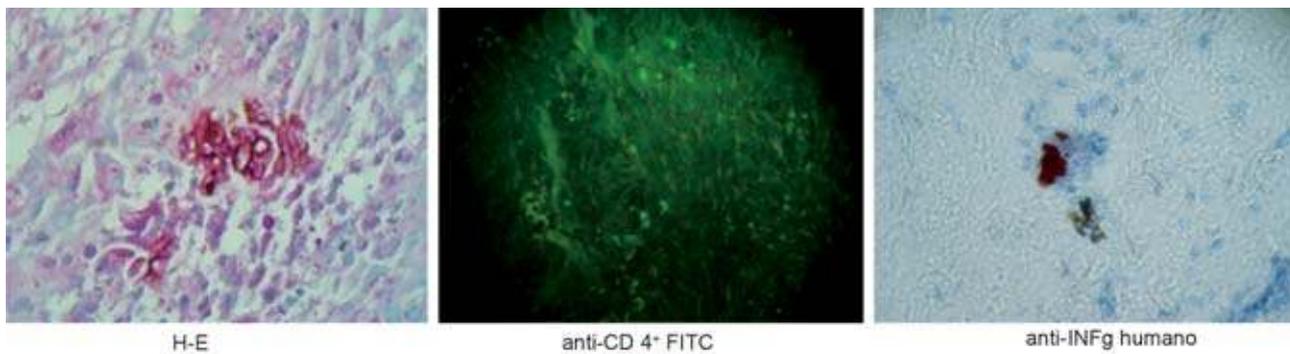


Figura 7. Paciente 7 (grano blanco).

haya participación de linfocitos TH1 en la lesión, y no hay participación del $\text{INF-}\gamma$. Por lo tanto, no hay participación del $\text{TNF}\alpha$ por esta vía. La existencia de estas moléculas en la lesión y de la $\text{IL-1}\beta$ se debe a la activación de los queratinocitos de la piel que se activan por la presencia de los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs), que son reconocidos por los receptores tipo Toll en los queratinocitos (TLRs).¹³ Coexisten en estas células

desde el TLR1 al TLR9, con especial atención en los TLR4 y TLR2/TLR6 que se unen a lipopolisacáridos, contra hongos, bacterias gram positivas y otros patógenos.¹⁴

En el caso del eumicetoma se describen tres tipos de reacción en los tejidos: la tipo I se caracteriza por la adherencia de neutrófilos a la superficie del grano, destacando su desintegración. En el segundo tipo de reacción, los neutrófilos tienden a desaparecer y son sustituidos

Cuadro 1: Relación entre el tipo del grano en eumicetomas con la presencia de linfocitos T CD 4⁺, T CD 8⁺ e INF γ .

Paciente	Grano	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺	Presencia de INF γ
1	Grano negro (<i>Madurella mycetomatis</i>)	100	-	+++
2	Grano negro	99	1	+++
3	Grano blanco (<i>Acremonium</i>)	100	-	+++
4	Grano Blanco	100	-	+++
5	Grano negro (<i>Madurella</i>)	100	-	+++
6	Grano blanco	100	-	+++
7	Grano blanco	100	-	+++

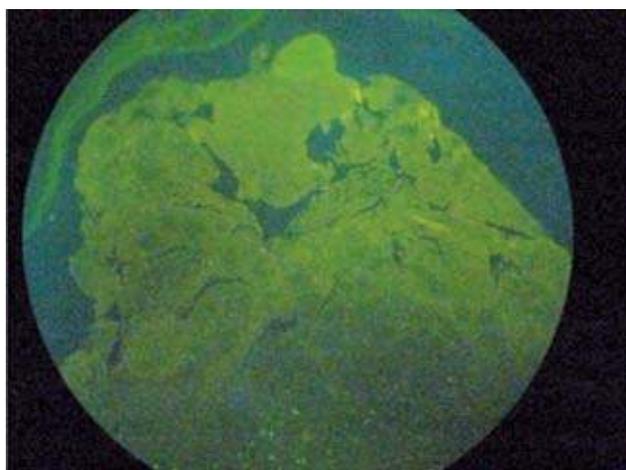


Figura 8. Eumicetoma por *Acremonium* con linfocitos T CD4⁺ productores de INF γ cerca de los vasos sanguíneos circundantes con la infección.

por los macrófagos y células gigantes multinucleadas. En el tipo III se forma un granuloma epiteloide y células de Langhans. Es común encontrar estos tres tipos de reacciones en diferentes combinaciones, la más común es con I, II, y III.

En la reacción de tejido contra el grano hay una zona de neutrófilos estrechamente asociada con el grano y el tejido de granulación que contiene los histiocitos, seguidos por una zona de linfocitos, células plasmáticas, células gigantes y fibroblastos más hacia la periferia.¹⁵ Los linfocitos en la periferia son los que se caracterizaron en este estudio, tomando siete diferentes eumicetomas, tres de granos negros y cuatro de granos blancos. En todos los casos se marcó con anti-CD4⁺ (FITC) y anti-CD8⁺ R- ficoeritrina

(PE) observados en fluorescencia. En todos se encontró una marca de casi 100% de linfocitos T CD4⁺. Cuando se marcó en busca de la INF γ con IgG policlonales humano anti-INF γ producida en cabra con un equipo comercial de células y tejidos (R & D Systems, anti-goat. Avidin-biotina y 3.3, diaminobenzidín) se encontró INF γ en todas las muestras analizadas, lo que explica la activación de los macrófagos y la presencia de la TNF α e IL-1 β , responsable de la activación de los neutrófilos que se encargan del ataque a los granos del eumicetoma secretando enzimas como la lactoferrina, la β -glucuronidasa y la lisozima.

CONCLUSION

A diferencia del actinomycetoma, en el eumicetoma sí se encontraron linfocitos T CD4⁺ y de INF γ , con la consiguiente activación de los macrófagos y la secreción de TNF α e IL-1 β en la reacción inflamatoria que rodea al grano.

REFERENCIAS

- Ahmed R, Adelman D, Fahal R, Verbrugh H, et al. Environmental impact of *Madurella mycetomatis*, the principal agent of human Eumycetoma in Sudan. *J Clin Microbiol* 2002;40(3):1031-1036.
- Padilla C, Novales J, Juárez V, Flores A. Minimicetoma. Presentation of a case. *Reverend Cent. Proposal Rev Mex* 2004;13:41-44.
- Fahal AH. Mycetoma: a thorn in the flesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:3-11.
- Palma R, Castrillón RL, Padilla CD, Reyes F. Characterization by Actinomadura micetomas Histochemistry madurae, *Nocardia brasiliensis* and *Madurilla mycetomatis*. *Proposal Rev Mex* 2005;49(2):51-58.
- Palma RA, Castrillón RL, Parra EG, Padilla CD, Arenas GR. Participation of keratinocytes in the immune response against actinomycetomas. *Dermatol Rev Mex* 2009;53 (5):225-233.
- Van de Sande WJ, Fahal WR, Verbrugh H, Van Belkum A. Polymorphisms in the genes involved in immunity innate predispose toward Mycetoma susceptibility. *J Immunol* 2007;179:3065-3074.
- Fahal AH. Mycetoma: a thorn in the flesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004;98:3-11.
- Sasaki S, Nishikawa S, Miura T, Mizuki M, et al. Interleukin-4 and interleukin-10 are involved in host resistance to infection of *Staphylococcus aureus* by regulating the interferon-gamma. *Infection and Immunity* 2000;68(5):2424-2430.
- Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of the signals, mechanisms, and roles. *J of Leukocyte Biology* 2004;75:163-179.
- Cormack H. The histology and their methods of study: autopsy of HAM. 1987;1-28.

11. Palma RA, Castrillón RL, Pizaña CA, Vega-Memije E, et al. Subpopulations of T lymphocytes in the mycetoma. *Dermatol Rev Mex* 2007;51(6):212-218.
12. Palma RA, Castrillón RL, Padilla DC, Rosas HL, Márquez C. Purification and determination of the structure of polysaccharides are caused by *Actinomadura actinomycetomas grain Union cement madurae* and *Nocardia brasiliensis*. *Dermatol Rev Mex* 2006;50:165-173.
13. Palma RA, Castrillón RL, Encinas PM, Padilla DC, Arenas GR. Participation of keratinocytes in him immune response against actinomycetoma. *Dermatol Rev Mex* 2009;53 (5):225-233.
14. Pivarcsi R, Nagy I, Kemeny I. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens. *Current reviews of Immunology* 2005;1(1):29-42.
15. Fahal AH, EL Toum EA, EL Hassan AM, Mahgoub ES, Gumaa SA. Host to *Madurella mycetomatis* tissue reaction: new classification. *J Vet Medi Mycology* 1995;33:15-17.

CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOPATOLOGIA

SERVICIO DE DERMATOPATOLOGIA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso de especialización y residencia en **Dermatopatología:**

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la **Dra. Patricia Mercadillo Pérez**, profesora titular del Curso Universitario de la Especialidad en Dermatopatología, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México O.D., Tel/Fax: 50043845 y 55433794
3. Anexar a la solicitud Curriculum Vitae.
4. Entrevista con el Profesor Titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 01 de Septiembre al 30 de Octubre del 2012.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá una duración de dos años, iniciando el primero de Marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de Tiempo completo con una duración diaria de ocho horas.
7. Se extenderá diploma Universitario de la Especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Artículo original

Frecuencia de onicomicosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales

Álvaro Rhony Orellana Arauco,* María del Carmen Padilla Desgarenes,** María Luisa Peralta Pedrero***

RESUMEN

Antecedentes: de acuerdo con la bibliografía internacional, en 10 a 67% de los pacientes con psoriasis se observan alteraciones ungueales, sin que exista un consenso al respecto en nuestro medio.

Objetivo: determinar la frecuencia de onicomicosis en pacientes psoriásicos con alteraciones ungueales.

Material y método: estudio prospectivo, transversal, descriptivo efectuado en 50 pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales. A todos se les realizaron: estudio clínico dermatológico, biopsia cutánea y estudio micológico ungueal.

Resultados: de los 50 pacientes con psoriasis, 32 eran mujeres (64%) y 18 hombres (36%), con una media de 54 años. La psoriasis en placas fue el tipo predominante en 84%, seguido de la palma plantar en 10% y de la piel cabelluda en 6%. Coexistieron psoriasis y alteraciones ungueales en 34%; las onicomicosis fueron más frecuentes en los pies en 30%, que en las manos, con 4%. La variedad clínica predominante fue la subungueal distal y lateral. En la onicomicosis, la hiperqueratosis subungueal fue un dato constante, con un valor de p de 0.0006 y razón de momios de 4.12. El cultivo fue positivo en 59% de los pacientes con onicomicosis; en 80% se aislaron dermatofitos y en 20% *Candida albicans*. De los dermatofitos, se aisló a *Trichophyton rubrum* en 70% y *Trichophyton mentagrophytes* en 10%.

Conclusiones: la frecuencia de onicomicosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales fue de 34%. Los dermatofitos predominaron sobre las levaduras.

Palabras clave: onicomicosis, psoriasis, alteraciones ungueales, dermatofitos.

ABSTRACT

Background: The patients with psoriasis and ungueal alterations occurs between 10 to 67% according to the world literature and the results have not been conclusive because the authors reports different percentages.

Objective: To determine the frequency of in psoriatic patients with ungueals changes.

Material and methods: prospective, transversal, descriptive trial, with 50 psoriatic patients who had ungueal alterations. We did clinical, micological examination and cutaneous biopsy.

Results: We studied 32 women (64%) and 18 men (36%) with a media of age: 54 años. The predominant psoriasis was in plaques in 84%, palm and plantar 10% and scalp psoriasis 6%. The frequency of onychomycosis in psoriatic patients with ungueal alterations was the 34%. The ungueal alterations associates with onychomycosis was more frequent in the feet than the hands: 30% vs. 4% respectively. The subungueal distal and lateral onychomycosis was the predominant clinical variety. The subungueal hiperqueratosis associates with onychomycosis was the most frequent and significant with a p -value of 0.0006 and OR of 4.12. Between the 34% of the psoriatic patients with ungueal alterations and onychomycosis, the cultivate was positive in the 59% and 80% was dermatophytes vs 20% *Candida albicans*. Between the dermatophytes, trichophyton rubrum was isolated in the 70% and trichophyton mentagrophytes in the 10%.

Conclusions: the frequency of onychomycosis in psoriatic patients with ungueal alterations was the 34%. The dermatophytes dominated over the yeasts.

Key words: Onychomycosis, psoriasis, ungueal alterations.

* Residente de cuarto año de Dermatología.

** Jefa del servicio de Micología. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSDF.

*** Médica familiar, maestra en Ciencias. División de excelencia clínica, coordinación de unidades medicas de alta especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Recibido: enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Orellana-Arauco AR, Padilla-Desgarenes MC, Peralta-Pedrero ML. Frecuencia de onicomicosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):109-114.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes.
Correo electrónico: mcpadillad@prodigy.net.mx

www.nietoeditores.com.mx

La psoriasis ungueal es una dermatosis crónica, inflamatoria y autoinmunitaria caracteriza por la afectación de la matriz o el lecho ungueal, o ambos, con alteraciones estructurales de la uña. Puede coexistir con psoriasis cutánea. Se caracteriza por un estímulo persistente de las células T por inmunógenos epidérmicos donde participan factores genéticos, psicosomáticos, ambientales e infecciosos.¹⁻⁷ Estos eventos son responsables de los cambios inflamatorios y proliferativos característicos de las alteraciones ungueales de la psoriasis.

En muchos casos, los pacientes con evidencia clínica de psoriasis en la piel pueden manifestar cambios en las uñas. Estas alteraciones pueden aparecer en pacientes sin lesiones cutáneas en menos de 5%. Dependiendo del lugar afectado (matriz o lecho), las alteraciones ungueales varían en su aspecto. (Cuadros 1, 2, 3)

Cuadro 1. Alteraciones de la matriz ungueal en psoriasis

Lesiones de la matriz	Descripción
Hoyuelos ó pits	Depresiones puntiformes de forma y tamaño variable en la uña
Manchas rojas en la lúnula	Coloración rojiza de la lúnula
Leuconiquia	Color blanquecino de la uña
Traquioniquia	Uña de aspecto áspero o pulverulento

Cuadro 2. Alteraciones del lecho ungueal en psoriasis

Lesiones del lecho	Descripción
Onicólisis	Separación distal o lateral de la lámina ungueal
Hiperqueratosis subungueal	Hiperplasia epidérmica por debajo del borde subungueal distal y lateral
Mancha de aceite	Mancha de color amarillento o color salmón subungueal
Hemorragias en astilla	Manchas lineales de color rojizo o marrón

Cuadro 3. Otras alteraciones de la matriz

Otras manifestaciones de la matriz	Descripción
Líneas de Beau	Líneas transversales en la uña
Onicorrexis	Crestas longitudinales y fisuras en la lámina ungueal
Onicomadesis	Separación de la porción proximal de la lámina ungueal

Las alteraciones ungueales no son privativas de psoriasis; por ejemplo, algunos fármacos pueden causar cambios en las uñas; entre ellos los antineoplásicos, antirretrovirales, beta bloqueadores, la bleomicina, psoralenos, retinoides, arsénico, cloroquina, clorpromazina, minociclina y tetraciclinas, entre otros.^{1,2,3,8}

La biopsia de uña es un procedimiento valioso para el diagnóstico, en la medida que describe los rasgos histológicos que orientan el diagnóstico; sin embargo, es doloroso y ofrece dificultades técnicas con el riesgo de producir distrofia ungueal posterior.^{9,10}

Las uñas de pacientes con psoriasis pueden experimentar alteraciones inherentes a esta enfermedad y parasitarse por hongos. Debido a la similitud en su aspecto clínico, diferenciar estos cuadros no siempre es sencillo porque en ambos casos puede observarse onicólisis, paquioniquia, leuconiquia, traquioniquia, melanoiquia, xantoniquia y paroniquia.¹¹ El estudio micológico o la biopsia ungueal, o ambos, ayudan a definir el diagnóstico; sin embargo, las dificultades que la biopsia de uña ofrece limita su uso. Cuando en el examen directo se observan elementos fúngicos o se cultivan hongos se establece el diagnóstico de onicomycosis; en caso de un estudio negativo se infiere el diagnóstico de psoriasis.

En países como Estados Unidos existen comunicaciones en relación con la invasión de las uñas psoriásicas por *Candida* sp, favorecido por el tratamiento con corticosteroides de esta enfermedad.¹² También existen otros agentes implicados, como los dermatofitos y mohos no dermatofitos.^{13,14,15}

La onicomycosis secundaria puede empeorar la evolución clínica de la psoriasis, igual que las alteraciones ungueales psoriásicas pueden ser un factor predisponente para onicomycosis. Esto hace que la coexistencia de ambos padecimientos sea relativamente frecuente. Los dermatofitos parasitan uñas dañadas más fácilmente; sin embargo, algunos autores proponen que debido al recambio celular acelerado que existe en la psoriasis, la parasitación por hongos debería ser menos frecuente, en comparación con la población general.¹⁶

La psoriasis afecta de 1 a 3% de la población, y en ella, las alteraciones ungueales varían entre 10 a 67%; en el Centro Pascua es de 10%. La prevalencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis es de 13-47%.^{12,16,17,18}

En Venezuela, Cedeño y su grupo diagnosticaron a 27 pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales, en quienes encontraron onicomycosis en 43%, donde *Candida* sp

predominó con 25.9% sobre los dermatofitos (11.1%) y mohos no dermatofitos 7.4%.¹⁹

En Polonia, Solomon y su grupo estudiaron a 106 paciente con psoriasis y alteraciones ungueales y diagnosticaron onicomycosis en 18% de los casos.¹⁸

En Israel, Leibovici y colaboradores comunicaron 47% de onicomycosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales¹⁶ y en la serie de Shemer y su grupo se estudió a 312 pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales, con diagnóstico de onicomycosis en 47%.²⁰

En Turquía, Kacar y su grupo comunicaron una prevalencia de onicomycosis de 13.1% en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales.²¹

En Canadá, Gupta y colaboradores comunicaron la prevalencia de onicomycosis en 27% de pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales (n=561).¹⁷

En México, Muñoz y sus coautores estudiaron a 101 pacientes con psoriasis, de los que 32% tuvieron distrofia ungueal de los pies. De los pacientes con alteraciones ungueales se confirmó onicomycosis en 28.7%, en el cultivo se aislaron levaduras del género *Candida* en 12% y en 11% dermatofitos: *T. rubrum* 8%, *E. floccosum* 1%, y en un caso se aisló *Cephalosporium* sp.¹²

La causa más frecuente de onicopatía son las onicomycosis^{22,23,24} y después de ésta, psoriasis y líquen plano. La psoriasis ungueal puede ser indistinguible clínicamente de la onicomycosis, por lo que es importante el diagnóstico diferencial o, bien, considerar la asociación de ambas. La onicomycosis puede modificar el curso clínico de la psoriasis, y entorpecer el tratamiento, con repercusión en la calidad de vida social y económica del paciente.

El conocimiento de la frecuencia de esta asociación y el aislamiento en su caso de los agentes causales, permite implantar medidas preventivas y tratamiento eficaz, para evitar complicaciones e influir en la repercusión económica y social. El sobrediagnóstico de onicomycosis en pacientes con alteraciones psoriásicas de las uñas, sin onicomycosis, lleva a tratamientos prolongados e innecesarios; por eso debe practicarse el estudio micológico o biopsia, o ambos, para descartar o confirmar el diagnóstico.

Este es el primer trabajo realizado en México, en donde el estudio del paciente incluye el diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis, así como la confirmación de onicomycosis por estudio micológico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo realizado en pacientes de la consulta externa y laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, entre enero y junio de 2011.

Se realizó un muestreo aleatorio simple en pacientes adultos con psoriasis y alteraciones ungueales; se utilizó la fórmula para el cálculo de una población finita. El diagnóstico de psoriasis se confirmó mediante biopsia de piel y el de onicomycosis mediante examen directo, con hidróxido de potasio al 30% y cultivo en medio de Sabouraud simple y Mycoceel. Se consideró onicomycosis cuando ambos o al menos uno de los estudios se reportó positivo.

Como criterios de inclusión se tomaron: diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis en piel, pacientes con alteraciones ungueales (onicólisis, paroniquia, hiperqueratosis subungueal, onicorrexis, leuconiquia, melanoniquia, xantoniquia, mancha de aceite, lúnula roja, líneas de Beau, hoyuelos, hemorragia en astilla), coexistentes luego del inicio de la psoriasis cutánea. Población mexicana, sexo indistinto, edad de 18 a 85 años.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes en tratamiento con antineoplásicos, antirretrovirales, bleomicina, _eta-bloqueadores, psoralenos (8-metoxipsoraleno), retinoides, arsénico, cloroquina, clorpromacina, tetraciclinas y sus derivados, que modifiquen la morfología ungueal. Pacientes con enfermedades que puedan alterar la morfología ungueal, tales como líquen plano, enfermedad de Darier, alopecia areata, pénfigo, penfigoide y lupus eritematoso sistémico. Pacientes con tratamiento antimicótico un mes previo al estudio. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio. Limitaciones del estudio. No se realizó biopsia de uña por la dificultad operacional y por el riesgo de producir distrofia secundaria.

Para el análisis de datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la naturaleza de la variable y el tipo de distribución. Para establecer la frecuencia se calculó el intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis bivariado para determinar la razón de momios con sus intervalos de confianza y el valor de P para determinar las alteraciones ungueales que se asocian con la onicomycosis.

RESULTADOS

De los 50 pacientes con psoriasis, 32 eran mujeres (64%) y 18 hombres (36%) con una media de 54 años. La psoriasis en placas fue la variedad predominante en 84%, seguido de la palmo plantar en 10% y de la piel cabelluda en 6%. La psoriasis y las alteraciones ungueales coexistieron en 34%; las onicomicosis fueron más frecuentes en las uñas de los pies (30%) y en las manos sólo en 4%. La variedad clínica predominante fue la subungueal distal y lateral. La paquioniquia en la onicomicosis fue un dato constante, con un valor de p de 0.0006 y OR de 4.12. El examen directo mostró estructura fúngica en 17 pacientes (34%) y de estos el cultivo fue positivo en 59% donde se aislaron dermatofitos en 80% y *Candida albicans* en 20%. De los dermatofitos se aisló *Trichophyton rubrum* en 70% y *Trichophyton mentagrophytes* en 10%. (Figuras 1, 2, 3)



Figura 1. Cambios ungueales en paciente con psoriasis y onicomicosis.

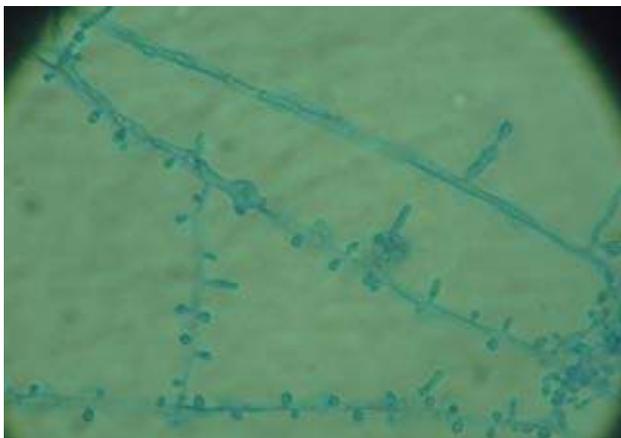


Figura 2. Aspecto microscópico de *Trichophyton rubrum*. 40x



Figura 3. Cultivo de *Trichophyton rubrum*.

CONCLUSIONES

La frecuencia de la coexistencia de psoriasis y onicomicosis en nuestro estudio, no difiere de lo comunicado en la bibliografía internacional, así como la distribución por edad. La topografía, variedad clínica y agentes causales en la onicomicosis tampoco difieren de lo publicado en la población general sin psoriasis; sin embargo, nosotros encontramos mayor frecuencia de esta asociación en mujeres. Como dato sobresaliente en nuestra casuística se encontró paquioniquia como alteración ungueal con significación estadística en los pacientes con psoriasis y onicomicosis. El índice de cultivos positivos, en onicomicosis fue discretamente mayor de lo comunicado en la bibliografía.

DISCUSIÓN

La razón por la que en este estudio hubo predominio en mujeres, se debe a que la mayoría de la población que acude al Centro Pascua es de mujeres. En diversas publicaciones predomina la onicomicosis en las manos, sobre todo ante levaduras, en pacientes con trabajo en condiciones de humedad y uso frecuente de esteroides.²¹ En los dos casos en los que se encontró *Candida albicans*, la topografía fue en las manos y ninguno de estos tuvo paroniquia, lo que contrasta con lo descrito en la bibliografía. La asociación de enfermedades autoinmunitarias, como el vitiligo y diabetes con la psoriasis, coexistió en 14% de manera similar a lo citado en la bibliografía.^{27,28}

Las alteraciones ungueales observadas con mayor frecuencia fueron: hiperqueratosis subungueal, onicólisis, melanoniquia y xantoniquia relacionadas con onicomico-

sis, en donde la única alteración que obtuvo significación estadística para una asociación con psoriasis fue la hiperqueratosis subungueal.

Las alteraciones ungueales en pacientes con psoriasis son frecuentes pero pueden confundirse con onicomicosis, sobre todo cuando existe paquioniquia, cambios en la coloración y onicólisis. (Figuras 4 a 7) Para establecer un adecuado diagnóstico y tratamiento debe realizarse examen directo, cultivo micológico y biopsia de uña; sin embargo, el estudio micológico efectuado por personal capacitado, constituye un recurso suficiente, que al mismo tiempo es accesible y poco invasor.²⁹



Figura 4. Cambios ungueales en paciente con psoriasis y onicomicosis.



Figura 5. Cambios ungueales en paciente con psoriasis, sin onicomicosis.



Figura 6. Psoriasis y onicomicosis.



Figura 7. Psoriasis sin onicomicosis.

REFERENCIAS

1. Wolf K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7a ed. México: McGraw-Hill 2008;169-193.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 2ª ed. London: Mosby, 2003;125-149.
3. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 4a ed. México: McGraw-Hill, 2009;594-605.
4. Kaur I, Sarawat A, Kumar B. Nail changes in psoriasis: a study of 167 patients. International Journal of Dermatology 2001;40:597-604.
5. Jiaravuthisan M, Sasseville D, Vender R, et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol 2007;57:1-27.
6. Mehlis S, Gordon K. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003;49:44-50.
7. Guenther L, Ortonne J. Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. J Cutan Med Surg 2002;6:2-7.

8. Holzberg M. Common Nail Disorders. *Dermatol Clin* 2006;24:349-354
9. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204.
10. Lever W. *Histopatología de la piel*. 7a ed. México: Intermédica, 1991;148-156.
11. Sánchez M, Umbert P. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la psoriasis ungueal. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:34-43.
12. Muñoz H, Leyva J, Arenas R. Onicomycosis. Su frecuencia en pacientes con psoriasis. *Dermatología Rev Mex* 1999;43:41-44.
13. Manzano P. Candidosis. En: Méndez L, López R, Hernández F. *Actualidades en Micología Médica*. México: Facultad de Medicina UNAM, 2008;249-256.
14. Ballesté R, Mousque N, Gezuele E. Onicomycosis. Revisión del tema. *Rev Med Uruguay* 2003;19:93-95.
15. Hay R. Literature review. Onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;1:1-7.
16. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, et al. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol* 2008;88:31-33.
17. Gupta A, Lynde C, Jain H, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:786-789.
18. Solomón J, Szepietowski J, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7:317-321.
19. Cedeño E, Anidjar E, Castellón R y col. Psoriasis: estudio micológico en uñas. *Dermatología Venezolana* 1994;32:17-22.
20. Shemer A, Nathansohn N, Trau H, et al. Ciclopirox nail lacquer for the treatment of onychomycosis, an open non-comparative study. *J Dermatol* 2010;37:137-139.
21. Kacar N, Ergin S, Ergin C, et al. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:1-5.
22. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 3ª ed. México: Interamericana-McGraw-Hill, 2008;61-94.
23. Bonifaz A. *Micología Médica básica*. 3a ed. México: McGraw-Hill, 2010;59-99.
24. Arenas R, Bonifaz A, Padilla MC, y col. *Micosis superficiales. Cuarta Revisión del Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*. México, 2008.
25. Juárez L. Psoriasis en placas de moderada a severa. *Actualidades en psoriasis México* 2010;1:5-10.
26. Jurado F. La otra cara de la psoriasis. *Actualidades en psoriasis México* 2010;1:3-4.
27. Moreno M, Moreno L. Coexistencia de psoriasis y vitiligo. *Colomb Med* 2008;39:378-380.
28. Berger T, Klesewetter F. Psoriasis confines strictly to vitiligo areas. A koebner like phenomenon? *J Eur Acad Dermatol* 2006;20:178-183.
29. Welsh O, Vera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010;28:151-159.

Artículo de revisión

Onicomycosis en pacientes pediátricos: un giro epidemiológico y un reto terapéutico

Yamilett Morales-Mendoza,* Roberto Arenas-Guzmán**

RESUMEN

Las onicomycosis son las onicopatías más frecuente y representan cerca de 50% de las enfermedades de las uñas. En poblaciones pediátricas la prevalencia va de 0.2 a 4.8% con tendencia al incremento en las últimas décadas. Predominan en países en vías de desarrollo y los grupos más afectados son los adolescentes. El agente etiológico principal es *Trichophyton rubrum*. La presentación clínica es similar a la de los adultos. Se afectan más las uñas de los pies y la variedad subungueal distal. El estudio micológico es indispensable para iniciar el tratamiento que puede ser tópico o sistémico, ambos eficaces cuando se indican correctamente.

Palabras claves: onicomycosis, niños, epidemiología, tratamiento.

ABSTRACT

Onychomycosis are the most common nail diseases (about 50%), but in pediatric populations prevalence ranges from 0.2 to 4.8% with a tendency to increase now days. It has been observed mainly in developing countries, affecting toenails of teenagers very similar to the affected nails in adults. The usual etiologic agent is *Trichophyton rubrum*, and the most frequent clinical presentation is the distal subungueal onychomycosis. Mycological study is essential before starting treatment. Topical and systemic drugs are safe and effective.

Key words: Onychomycosis, children, epidemiology, treatment.

Las onicomycosis, en general, son las onicopatías más frecuentes y representan cerca de 50% de las enfermedades de las uñas y 30% corresponde a dermatofitosis. Su prevalencia entre las enfermedades de la piel oscila entre 0.5-13%;¹ sin embargo, en la población pediátrica se consideran raras, con prevalencias que van de 0.2-0.44%.^{2,3} En Estados Unidos se reporta de 0.1-0.44%⁴ y en Bruselas hasta 1.37%.⁵

En pacientes pediátricos la prevalencia se ha incrementado en los últimos años.^{6,7} Es mayor en países en vías

de desarrollo, como en América Latina,⁸ y el grupo más afectado es el de 12 a 16 años, quizá relacionado con el uso de zapatos deportivos, el cambio hormonal propio de la pubertad, la infección de los padres (65%) y la coinfección con *tinea pedis* en 46.2%.^{2,3}

En un estudio realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad de México⁶ se documentó, en la consulta externa, que uno de cada nueve pacientes pediátricos evaluados tenía alteraciones ungueales, y la onicomycosis ocupó el primer lugar, sobre todo en adolescentes.

Bonifaz y su grupo³ reportan la experiencia en menores de dos años, y la edad promedio de afectación fue de 15.4 meses y la de menor de 11 semanas. El mayor factor de riesgo asociado fue el síndrome de Down.⁴ Córdova y sus colaboradores⁹ reportaron, en niños con síndrome de Down, la edad promedio de 10.3 y 11.2 años en hombres y mujeres, respectivamente. Cerca de un tercio de los pacientes tenía afectación de más de una uña, concomitante con tiña de los pies. La edad se consideró un factor determinante porque los menores de nueve años tuvieron una frecuencia sensiblemente menor.

* Dermatóloga pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Micología Médica. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México.

** Dermatólogo, jefe de la Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México.

Correspondencia: Dr. Roberto Arenas G. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Tlalpan 4800. México 01400 DF.

Este artículo debe citarse como: Morales-Mendoza Y, Arenas-Guzmán R. Onicomycosis en pacientes pediátricos: un giro epidemiológico y un reto terapéutico. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):115-118.

www.nietoeditores.com.mx

En otro estudio de prevalencia de micosis en cinco comunidades mexicanas con alto grado de marginación,¹⁰ las micosis ocuparon una de las primeras cuatro causas, lo que más se diagnosticó fueron dermatofitos. De ellas, las onicomicosis de pies o manos fueron las más frecuentes seguidas de tiña de los pies. En una comunidad indígena mazahua la prevalencia alcanzó 4.2%.¹¹

Villanueva-Reyes y Arenas¹² reportaron una prevalencia de 4.8% en un Hospital General de la ciudad de México y el grupo más afectado fueron los adolescentes, similar a otros estudios.⁷ Las razones podrían ser la mayor frecuencia de tiña de los pies, mayor exposición a hongos, mayor probabilidad de traumatismos y menor velocidad de crecimiento de la uña que en los lactantes o preescolares.

En un estudio efectuado en adolescentes de Perú¹³ se reporta una prevalencia de 3.37%, que fue la afección más frecuente seguida de las tiñas de los pies.

En contraste, Pérez-González y sus colaboradores, en un estudio realizado en Barcelona en 17 escuelas, encontraron una prevalencia muy baja (0.15%) de *tinea unguium* y 2.5% para *tinea pedis* y en 45% de los casos se aisló un dermatofito en los pies de pacientes asintomáticos, sobre todo entre 13 y 15 años.¹⁴

En general, después de los seis años, la presentación es muy similar a la del adulto. Las uñas de los pies son las más afectadas y *Trichophyton rubrum* es el principal agente etiológico que origina onicomicosis subungüal distal y lateral, como las variedades más frecuentes. El grupo de mayor prevalencia es el de entre 12 a 17 años.^{2,4,5,7,9,13,15.}

La variedad blanca superficial también se ha reportado en poblaciones pediátricas,^{4,16} principalmente por *Trichophyton rubrum* entre las edades de 2 a 9 años, la mayor parte asociadas con *tinea pedis* e historia familiar positiva de *tinea pedis*, así también reportadas por hongos no dermatofitos.^{17,18}

Los factores de riesgo que favorecen las onicomicosis son: diabetes mellitus, algunas infecciones cutáneas (psoriasis, atopia), factores genéticos, infecciones micóticas no unguéales de los pies y de las manos, inmunodeficiencias, formas y estilos de vida y, recientemente, el envejecimiento también se considera otro factor importante.¹⁹

La baja frecuencia de onicomicosis por dermatofitos en niños se atribuye al rápido crecimiento de la uña, pequeña área de contacto, lo que da menos oportunidad de traumatismo y colonización fúngica, baja incidencia de *tinea pedis* e infrecuente exposición a hongos en lugares públicos.⁶



Figuras 1 A y B. Onicomicosis subungueal distal y lateral.



Figura 2. Onicomicosis blanca superficial.

La confirmación micológica se obtiene con análisis directo de las escamas con hidróxido de potasio con o sin dimetilsulfóxido o con negro de clorazol, aunque se ha reportado 30% de falsos negativos; blanco de calcoflúor con microscopía de fluorescencia.¹

El cultivo se efectúa en medios habituales, con antibióticos o sin ellos, medio de prueba de dermatofitos (DTM), las características macro y microscópicas de las colonias; velocidad de crecimiento, tamaño, color, aspecto y textura;



Figura 3. Onicomicosis subungüal blanca proximal.

tipo de filamentos, tabiques, clamidosporas, hifas especiales y, sobre todo, las características de los macroconidios, así como el estudio histológico de la lámina ungueal.²

Está descrito que con el tratamiento tópico se consigue buena respuesta, igual que con la remoción del plato ungueal con urea al 40% en crema seguido de terbinafina tópica durante cuatro meses.¹⁷ Bonifaz y sus colaboradores²⁰ evaluaron la seguridad y eficacia de bifonazol-urea en niños con tasa de curación cercana a 70%. Se recomienda que el tratamiento tópico sea la primera elección, sobre todo en niños menores de tres años de edad.³

Los tratamientos tópicos clásicos tienen espectro reducido²⁰ y los nuevos derivados azólicos, principalmente amorolfina al 5% en laca y ciclopiroxolamina en solución al 1%, tienen una efectividad cerca a 50% si la matriz ungueal no está afectada. Sin embargo, pueden ser de utilidad en la prevención de recaída de *tinea pedis* crónica, la que con frecuencia se acompaña de onicomicosis.²¹

Cuando hay varias uñas afectadas o cuando la afección es moderada o severa y cuando la parte involucrada es la proximal, debe considerarse el tratamiento sistémico^{4,7} porque el tópico es ineficaz.

La griseofulvina es poco activa en onicomicosis.^{2,21,22} Su tasa de recaída es alta, principalmente en onicomicosis de los pies por *Trichopyton rubrum*.

Los nuevos antifúngicos sistémicos, como itraconazol, terbinafina y fluconazol,^{4,22-25} por acumularse y persistir en el estrato córneo y el plato ungueal, pueden administrarse en regímenes de pulsos durante periodos más cortos que con griseofulvina, con mejores resultados y menos recaídas.²

El itraconazol en solución (no fácilmente disponible) debe dosificarse a menor dosis, de 3 mg/kg/día porque su biodisponibilidad se incrementa.^{2,4}

El itraconazol y la terbinafina aún no cuentan con aprobación para onicomicosis en niños por parte de la FDA de Estados Unidos.

CONCLUSIÓN

Las onicomicosis en pacientes pediátricos han dejado de ser un padecimiento excepcional debido a que durante las últimas décadas su prevalencia en niños sanos e inmunosuprimidos se ha incrementado. Comparten algunas características epidemiológicas con los estudios realizados en pacientes adultos. El diagnóstico micológico se convierte en una herramienta útil para el clínico y el tratamiento en un reto. Este debe indicarse con base en el criterio clínico-micológico para prescribir las formas tópicas o sistémicas que ya han sido probadas por su buen perfil de seguridad, buena respuesta clínico-micológica y pocos efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología médica ilustrada. México: McGraw Hill, 2011;61-91.
2. Huang P, Paller A. Itraconazole Pulse Therapy for Dermatophyte Onychomycosis in Children. Arch Pediat Adolesc 2000;154:614-618.
3. Bonifaz A, Saúl A, Mena C, Valencia A, Paredes V, et al. Dermatophyte onychomycosis in children under 2 years of age: experience of 16 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:115-117.
4. Gupta A, Chang P, Del Rosso J, Adam P, Hofstader S. Onychomycosis in Children: Prevalence and Management. Pediatr Dermatol 1998;15:464-471.
5. Lateur N, Mortaki A, André J. Two hundred ninety-six cases of onychomycosis in children and teenagers: a 10-year laboratory survey. Pediatr Dermatol 2003;20(5):385-388.
6. Iglesias A, Tamayo L, Sosa de Martínez C, Durán-McKinster C, Orozco Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Prevalence and nature of nail alterations in pediatric patients. Pediatric Dermatology 2001;18(2):107-109.
7. Vásquez-del Mercado E, Arenas R. Onicomicosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos. Gac Méd Méx 2008;144(1):7-10.
8. Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J. Onychomycosis in childhood: a current perspective with emphasis on the review of treatment. An Bras Dermatol 2004;79(2):225-232.
9. Córdova M, Arenas R, López C, Crespo A, Monroy E. Síndrome de Down. Frecuencia y características de la onicomicosis de los pies. Dermatol Rev Mex 2000;44(1):5-9.

10. Méndez-Tovar L, Anides-Fonseca A, Vázquez-Hernández A, Galindo-González M, Díaz-Madrid M, y col. Micosis observadas en cinco comunidades mexicanas con alto grado de marginación. *Gac Méd Méx* 2006;142(5):381-386.
11. Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Álvarez M, Monroy E, Fernández R. Tinea pedis y onicomicosis en niños de una comunidad indígena Mazahua. *Gac Méd Méx* 2003;139(3):215-220.
12. Villanueva-Reyes J, Arenas R. Onicomicosis en niños: estudio en una población mexicana. *Dermat Pediatr Lat* 2006;4(3):197-203.
13. Flores J, Bejar V, F Cortez, Betanzos A. Superficial fungal infections: clinical and epidemiological study in adolescents from marginal districts of Lima and Callao, Peru. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(4):313-317.
14. Pérez-González M, Torres-Rodríguez J, Martínez-Roig A, Segura S, et al. Prevalence of *tinea pedis*, *tinea unguium* of toenails and *tinea capitis* in school children from Barcelona. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(4):228-232.
15. Tullio V, Banche G, Panzone M, Cervetti O, Roana J, et al. *Tinea pedis* y *tinea unguium* in a 7-year-old child. *J Med Microb* 2007;56:1122-1123.
16. Ploysangam T, Lucky A. Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Report of seven cases and review of the literature. *J Amer Acad Dermatol* 1997;36(1):29-32.
17. Kristensen L, Stenderup J, Otkjaer A. Onychomycosis due to *Aspergillus tamaritii* in a 3-year-old Boy. *Acta Derm Venereol* 2004;261-262.
18. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol* 2007;17(1):70-2
19. Arrese J, Valverde J, Pierard G. Un nuevo enfoque sobre la epidemiología de las onicomicosis. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:163-166.
20. Bonifaz A, Ibarra G. Onychomycosis in Children: Treatment with Bifonazol-Urea. *Pediatric Dermatol* 2000;17(4):310-314.
21. Asticcioli S, Di Silverio A, Sacco L, Vincenti L, Romero E. norte Italia. Dermatophyte infections in patients attending a tertiary care hospital in northern Italy. *New Microbiol* 2008;31:543-548.
22. Arenas R, Isa Isa R. Tratamiento actual de las micosis superficiales. *Rev dom dermatol* 2001;28(2):7-13.
23. Gupta AK, Adamiak A, Cooper EA. The efficacy and safety of terbinafine in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:627-640.
24. Goulden V, Goodfield M. Treatment of Childhood Dermatophyte Infections with Oral Terbinafina. *Pediatr Dermatol* 1995;12:153-154.
25. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010;28:151-159.

**XVIII SEMINARIO INTERNACIONAL
CLINICO-PATOLOGICO DE DERMATOPATOLOGIA**

FECHA: SABADO 18 DE AGOSTO DE 2012
DE LAS 08:00 A LAS 16:00 HRS.

SEDE: AUDITORIO "DR. ABRAHAM AYALA GONZÁLEZ"
Hospital General de México.

Profesor invitado.

PROF. DR. MED. DIETER METZE

Unidad de Dermatología, Venereología y Dermatohistología.
Universidad de Münster, Alemania.

Informes: Sociedad Médica: Tel. 5578 5222 TelFax: 5578 0505
Dra. Patricia Mercadillo: Tel/Fax: 50 04 38 45

Dirigir Correspondencia: Sociedad Médica.
Dr. Abraham Ayala González
Hospital General de México
Dr. Balmis 148. Col. Doctores.
C.P. 06726 México, D. F.

Artículo de revisión

Lepra. Técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas

Edoardo Torres-Guerrero,** Felipe Vargas-Martínez,** Carlos Enrique Atoche Diéguez,* Jisel Arrazola,*** Roberto Arenas**

RESUMEN

Puesto que en el diagnóstico de lepra es decisivo el alto índice de sospecha, la clínica es el primer recurso; sin embargo, siempre deberá complementarse con estudios paraclínicos. Es primordial en un país endémico.

El tratamiento se basa en la poliquimioterapia (recomendada por la OMS y modificada en 1997) que consta de dos regímenes: uno para casos multibacilares (LL, BB y BL) y otro para casos paucibacilares (LT, casos indeterminados y BT), aunque se han implantado otros medicamentos, como minociclina y ofloxacino.

La atención que se ofrezca al paciente deberá ser ambulatoria. En caso de reacción leprosa se tratará como cualquier enfermedad aguda, con corticosteroides en casos de reacción tipo I y talidomida en la tipo II.

También son necesarias la educación sanitaria, prevención y recuperación de las secuelas invalidantes. Aún no existe profilaxis efectiva, por lo que la mejor prevención consta del adecuado tratamiento e identificación de contactos.

Palabras clave: lepra, bacilos de Hansen, reacción de Mitsuda, dapsona.

ABSTRACT

To diagnose leprosy one must have a high suspicion and this diagnosis must be corroborated with special studies (acid fast bacilli test (AFB) and biopsy). It is fundamental in any endemic or non-endemic countries.

Treatment is a multidrug therapy, recommended by the WHO and modified in 1997. It has into two regimes: multibacillary (LL, BB and BL) and paucibacillary (LT, BT and indeterminate cases), although, other drugs have been used such as minocycline and ofloxacin.

The treatment is ambulatory but if an acute leprosy reaction is present, treatment must include corticosteroids in type I and thalidomide in type II.

Also it is necessary, a sanitary education, including explaining about the disease its chronic course, its prophylaxis, its handicaps and sequelae. Currently the best prophylactic strategies are, an adequate treatment and identification and close follow up of the patient and the contacts.

Key words: Leprosy, Hansen's bacilli, Mitsuda test, dapsone.

* Dermatólogo y micólogo. Centro Dermatológico de Yucatán Dr. Fernando Latapí. Calle 59 por Av. Itzaes. Mérida, Yucatán, México.

** Sección de Micología, División de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud.

*** Residente de segundo año, dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Roberto Arenas Guzmán. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Sección de Micología. Calzada de Tlalpan 4800. México 14080 DF.

Recibido: julio 2011. Aceptado: agosto 2011.

Este artículo debe citarse como: Torres-Guerrero E, Vargas-Martínez F, Atoche-Diéguez CE, Arrazola J, Arenas-Guzmán R. Lepra. Técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas. Dermatología Rev Mex 2012;56(2):119-125.

www.nietoeditores.com.mx

DIAGNÓSTICO DE LA LEPRA

La clasificación de los casos de lepra se basa en criterios clínicos, histopatológicos, baciloscópicos e inmunológicos. El alto índice de sospecha es decisivo para establecer el diagnóstico, por eso la clínica es el primer recurso cuando las lesiones son orientadoras; sin embargo, para cumplir con los criterios debe complementarse con estudios paraclínicos.

Las manifestaciones iniciales pueden ser: neurales, mucosas o cutáneas. Es muy importante sospechar el diagnóstico, pues mientras más temprano se establezca más probabilidades habrá de prevenir incapacidades.

Los nervios con un trayecto más superficial, como el gran auricular, cubital, radial, tibial posterior y nervios peroneos comunes, pueden estar engrosados y palparse. A estos hallazgos pueden agregarse la anestesia o hipoestesia en las lesiones cutáneas. La palpación de estos nervios es un componente integral de la exploración física de todos los pacientes con sospecha de lepra.

Los pacientes con una evolución más crónica también mostrarán signos de complicaciones secundarias a la neuropatía hanseniana, que incluyen: atrofia, contracturas (mano de predicador o en garra), ulceraciones, mutilaciones, acortamiento en la longitud de las falanges (telescopado) e infecciones secundarias.^{1,2,3}

El examen del ojo también constituye una parte importante en la exploración física del paciente con sospecha de lepra o en quienes se trate de descartar. En los datos clínicos debe buscarse ectropión, entropión y lagofthalmos; evaluar la movilidad palpebral y del globo ocular, buscar signos de iritis, observar la superficie de la córnea y el margen de la pupila, agudeza visual e, incluso, de manera ideal, se determinará la presión intraocular con un tonómetro.⁴

Como parte del estudio integral del paciente, la baciloscopia constituye una herramienta de gran utilidad. Este estudio da resultados positivos cuando se trata de casos multibacilares (lepromatosos y dimorfos) y negativos en paucibacilares (tuberculoides e indeterminados). La muestra se recolecta de la mucosa nasal (que se raspa suavemente con una cucharilla hasta que se provoca un sangrado ligero). Otro estudio que también resulta factible es la impronta de linfa, que se obtiene al presionar el lóbulo de la oreja con una pinza de ramas largas, que se cubren con un forro de plástico o caucho (con punción sobre el lóbulo). Los mejores lugares para muestreo de otros sitios anatómicos son las propias lesiones cutáneas en los nudillos, codos o rodillas. Si es posible, se efectuará una punción ganglionar. Con la muestra obtenida se hace un frotis que se fija y se tiñe con la técnica de Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco, para finalmente observar los bacilos en sus conglomerados característicos (globias).^{2,5,6}

Cuando se estudia un frotis deben describirse los índices bacteriológico y morfológico. El primero evalúa la cantidad de microorganismos; el registro se realiza en cruces. El índice morfológico es útil para calcular el porcentaje de bacilos viables, que toman la coloración y se tiñen completos, no así los que se han fragmentado y, por lo tanto, pierden su resistencia al alcohol-ácido y se describen como

granulosos. Este estudio puede servir como marcador de la eficacia de los medicamentos en un paciente.

Una situación especial la constituyen los pacientes con alguna reacción leprosa en quienes la baciloscopia frecuentemente resulta negativa, y sólo es positiva cuando esta reacción se controla.²

La leprominorreacción se realiza con un antígeno obtenido de lepromas (anteriormente humanos) de armadillo y que resulta negativa en los casos lepromatosos y positiva en tuberculoides. En los casos indeterminados y dimorfos depende de la evolución posterior. Si la lectura se realiza en las 24 a 48 horas posteriores se conoce como reacción de Fernández, su positividad traduce, quizá, una sensibilización del paciente a los antígenos proteicos del bacilo; pero da reacción cruzada con otras micobacterias y sólo se usa en investigación. La lectura a los 21 días constituye la reacción de Mitsuda, y una reacción positiva indica resistencia. No es una prueba diagnóstica, pero sirve para clasificar a los casos y establecer el pronóstico.

La prueba de la histamina se utiliza en casos indeterminados para poner en evidencia las alteraciones vasomotoras. Se realiza con una gota de histamina sobre una mancha hipocrómica y otra en piel sana. Se puncionan ambos puntos con aguja. La piel sana reacciona con la "triple reacción de Lewis" que consta de: eritema inicial, eritema reflejo y roncha. En las lesiones no se observa el eritema reflejo.

Entre las pruebas serológicas que no están fácilmente disponibles pueden mencionarse: la transformación de linfocitos, pruebas de absorción de anticuerpos fluorescentes para la lepra (FLA-ABS), antígeno específico de *M. leprae*, sondas específicas de ADN, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), estudios de citocinas como: FNT- α e IL-1b y estimación de análogos del glicolípido fenólico (PGL-1), que es útil para vigilar los resultados del tratamiento.⁵

Otros estudios de más reciente desarrollo son: el *dipstick*, ELISA y *ML Flow test*, que identifican anticuerpos contra el glicolípido fenólico (PGL-1).

Las nuevas herramientas diagnósticas para aplicación cutánea son: antígenos solubles, fracciones de proteínas asociadas con la pared de los bacilos y lipoarabinomananos basados en pruebas para tuberculosis, como el CFP-10 y ESAT-6.⁷

Una de las herramientas más útiles es la histopatología que ayuda al diagnóstico, clasificación del caso y vigilan-

cia del tratamiento. Los sitios idóneos para la toma de la biopsia dependen de la accesibilidad de las lesiones, del daño particular a algún órgano específico, riesgo quirúrgico, estado general del paciente y experiencia de quien realiza el procedimiento: hígado, bazo, riñón, testículos, médula ósea o ganglios linfáticos. Las biopsias de piel pueden tomarse de los nódulos, manchas o placas infiltradas. En ausencia de cualquiera de estos elementos debe obtenerse del lóbulo de la oreja.^{2,3,6}

En los casos lepromatosos se observan infiltrados con células de Virchow llenas de bacilos y una banda o franja subepidérmica (banda de Unna). En los casos tuberculoideos hay un granuloma de este tipo, constituido por células epitelioides, células gigantes de tipo Langhans y abundantes linfocitos; los infiltrados perineurales son intensos. Los nervios permanecen edematosos y no se observan bacterias ni aún con tinciones especiales. En ocasiones cursan con destrucción de los nerviecillos. Este último hallazgo hace la diferencia con las imágenes histológicas de la sarcoidosis.^{3,5}

Los casos indeterminados muestran una imagen inespecífica con linfocitos e histiocitos que rodean vasos y anexos; excepcionalmente pueden observarse bacilos y los nerviecillos pueden verse engrosados.⁵

En los casos dimorfos la imagen histológica no será específica, pueden encontrarse características microscópicas del tipo lepromatoso, como del tuberculoide, con células de Virchow y granulomas, según la respuesta inmunitaria que presente el individuo.^{2,3,5}

Durante la reacción leprosa, en lesiones cutáneas hay paniculitis septal, con polimorfonucleares y áreas de vasculitis. Se encuentra a mayor profundidad en el eritema nudoso y más superficial, pero más intensa, en el eritema polimorfo y en el fenómeno de Lucio, aquí hay: necrosis epidérmica, oclusión vascular y bacilos en las células endoteliales, en ocasiones vasculopatía trombótica.

En la reacción de reversa hay granulomas tuberculoideos con edema intracelular e intercelular y una zona subepidérmica de tejido conectivo, aparentemente normal, con escasos bacilos.⁵

Rara vez se practica, pero cuando se estudia un paciente lepromatoso, una biopsia de hígado pondrá de manifiesto células vacuoladas con bacilos en su interior (Virchow) en los espacios de Kupffer. En realidad, el hepatocito no se afecta. Se observan hallazgos semejantes en el riñón, aún cuando en estos puede haber, además, signos de glo-

merulonefritis crónica. En nuestro país pocas veces se ha observado depósito de sustancia amiloide.

La tinción de Sudán III tiñe de naranja los lípidos de las células de Virchow. Los bacilos pueden evidenciarse con tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, Fite-Faraco y Wade, con las que se colorean de rojo. Con las tinciones de Sudán III y Sudán IV (rojo escarlata) se tiñen de negro y rojo, respectivamente. Las de metenamina de plata son útiles para identificar bacilos fragmentados.³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En virtud de los síntomas y signos de esta enfermedad, la carencia de un alto índice de sospecha conducirá a una interpretación errónea de los datos y, por lo tanto, a un tratamiento ineficaz. Si se vive en un país endémico, la enfermedad siempre deberá sospecharse en todo paciente con los datos clínicos sugerentes; por ello no debe pensarse que éste es un padecimiento raro.^{2,3}

En la lepra lepromatosa: neurofibromatosis, xantomas, leishmaniasis anérgica, linfomas y prurigo solar o algunas dermatosis solares.

En la lepra lepromatosa difusa: mixedema, alopecia universal, otras alopecias, síndrome y enfermedad de Cushing.

En casos tuberculoideos y dimorfos: tiñas, psoriasis, pitiriasis rosada, granuloma anular, eritema anular centrífugo, lupus vulgar, tuberculosis cutánea, paracoccidiodomycosis, leishmaniasis cutánea y lupus discoide. La sarcoidosis constituye un reto porque clínica e histológicamente son muy parecidas.

En casos indeterminados: pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, dermatitis solar hipocromizante, nevos hipocromicos e hipocromías residuales.

En la reacción leprosa: salmonelosis, paludismo, lupus sistémico, vasculitis, otras enfermedades febriles y eritema pernio.

En la neuritis hanseniana: neuropatía diabética, por fármacos o por alcohol, amiloidosis neural primaria, notalgia parestésica (síndrome de Bernhardt), síndrome de túnel carpiano y tromboangiitis obliterante.^{1,5,8}

TRATAMIENTO

La atención que se ofrezca al paciente debe ser natural y ambulatoria (salvo casos de reacciones agudas) y debe tener por objeto la curación, romper la cadena de transmisión

y prevenir la resistencia, las deformidades y complicaciones. Ya no se confina al individuo en leprosarios y en caso de reacción leprosa se internan como cualquier enfermo con algún padecimiento agudo.⁵

En 1982, la OMS recomendó la poli-quimioterapia, que se modificó en 1997 y en la actualidad existen dos regímenes: uno para casos multibacilares (lepra lepromatosa, BB y BL) y otro para casos paucibacilares (lepra tuberculoide, casos indeterminados y BT).

En los casos paucibacilares se recomiendan regímenes de dos fármacos: rifampicina a dosis de 600 mg al día durante seis meses bajo supervisión y dapsona (DDS) con una toma de 100 mg al día durante seis meses a un año. Este régimen también está indicado en pacientes con recidivas o que no hayan completado dos años de tratamiento.

En los casos tuberculoideos infantiles no se requiere tratamiento y, tratándose de neuritis importantes, pueden indicarse dosis bajas de prednisona por un periodo breve.

Si se decidiera iniciar el tratamiento en niños, la duración es la misma que para los pacientes adultos paucibacilares, con los respectivos ajustes de las dosis por kilogramo de peso: dapsona y clofazimina 1 mg/kg/día y rifampicina 10 mg/kg/ día.¹

Para casos multibacilares en pacientes sin respuesta a la monoterapia o que han recaído, los regímenes constan de tres fármacos: rifampicina y clofazimina, con dosis mensuales (supervisadas) de 600 y 300 mg respectivamente; y dapsona 100 mg al día con clofazimina 50 mg al día durante dos años hasta que haya baciloscopías negativas; aunque algunos autores mencionan que no hay un tiempo determinado, por lo que indican tratamiento por tiempo indefinido.

Algunas pautas recomiendan un tiempo mínimo de seis meses para el tratamiento de los casos paucibacilares y un tiempo mínimo de un año para los multibacilares y sólo se indicará un tratamiento más prolongado en los más susceptibles de reinfectarse o de recidivar.⁷

La combinación de medicamentos está indicada incluso ante respuesta a la monoterapia, debido al incremento de la sulfonorresistencia, que puede ser primaria o secundaria y se manifiesta por la aparición de nuevas lesiones y por aumento en los índices bacteriológico y morfológico. Se calcula que en el mundo se presenta de 1 a 5%,⁵ mientras que, luego de tratamiento combinado, se ha estimado una frecuencia de menos de 2 por cada 100 personas por año, sobre todo si no se sigue adecuadamente el tratamiento.⁷

La clofazimina no es muy bien aceptada por los pacientes debido a la pigmentación cutánea que ocurre como efecto adverso,¹ mientras que los efectos secundarios de la dapsona son la metahemoglobinemia, anemia hemolítica y síndrome de hipersensibilidad; más frecuentes en quienes tienen déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. En casos de lepra prácticamente no se observa.

La rifampicina puede ser hepatotóxica y disminuir la efectividad de los corticoesteroides y anticonceptivos y está contraindicada durante el embarazo.^{1,5} Debido a esto siempre que se inicie el tratamiento deben solicitarse estudios de laboratorio basales y durante el seguimiento: biometría hemática, concentraciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, examen general de orina y pruebas de función hepática. Estas últimas deben repetirse cada seis meses.¹

Para el tratamiento de la reacción tipo II leve y moderada puede indicarse, al inicio, 1 mg de colchicina cada 12 horas y, posteriormente, 1 mg al día como dosis de sostén; 300 mg al día de clofazimina (prácticamente imposible de conseguir fuera del programa de la OMS); 200 mg al día de cloroquina; 150 mg de levamizol dos veces a la semana; 500 mg a 1 g al día de griseofulvina o 400 mg de pentoxifilina tres veces al día. En caso de reacciones de mayor intensidad lo más adecuado es la talidomida a dosis de 200 mg al día, con disminución progresiva según la respuesta del paciente.⁵ Los pacientes suelen experimentar considerable mejoría en 48 a 72 horas después del inicio del tratamiento y luego de la desaparición se deja una dosis de mantenimiento de 50-100 mg al día.¹

En la reacción tipo II se prescribe talidomida, excepto en mujeres en edad fértil (si es que no se tiene un consentimiento y dos tratamientos anticonceptivos); la dosis es de 100-300 mg al día, que pueden darse en una dosis nocturna o hasta un máximo de cuatro tabletas por día si la reacción es muy grave. Cuando se alcanza el control del estado reaccional se reduce lentamente la dosis de 100 en 100 mg.^{1,8}

Aparte de los efectos secundarios "clásicos" de la talidomida, descritos desde el decenio de 1950, se han asociado algunos nuevos riesgos.

Hace poco se documentó incremento en la incidencia de trombosis venosa profunda cuando se prescribe a pacientes con coagulopatías, como: neoplasias, lupus sistémico, síndrome antifosfolipídico y tratamiento concomitante con esteroides sistémicos.⁹

La lenalidomida, un análogo de la talidomida con indicación para tratamiento del mieloma múltiple, también se ha vinculado con estos efectos secundarios, sobre todo cuando se asocian con la ministración concomitante de dosis altas de dexametasona sistémica (tres contra 17% con ambos medicamentos). Se han propuesto como tratamientos profilácticos a la warfarina, heparina de bajo peso molecular y aspirina.¹⁰

En una comunicación preliminar de un estudio clínico aleatorizado se observó que al administrar aspirina a una dosis de 325 mg al día, la incidencia de trombosis disminuyó de 75 a 19%.¹¹

En virtud del riesgo de teratogenicidad (focomelia), es imperativo que las mujeres en edad fértil estén recibiendo tratamiento anticonceptivo estricto durante el tiempo que dure la medicación.

Está descrito que el efecto teratogénico no sólo depende de su efecto antiangiogénico, sino que hay un receptor proteico *cereblon* (CRBN) que interviene en este mecanismo. En estudios experimentales en peces se ha inyectando un codificador para este receptor y se evitan las anomalías. Este conocimiento seguramente llevará al descubrimiento de nuevos fármacos sin este efecto adverso.¹²

Los efectos adversos más frecuentes (además de la teratogenicidad) son: somnolencia, neuritis y aumento de peso.⁵

Los corticoesteroides están contraindicados, aunque llegan a utilizarse en casos desesperados y cuando no se dispone de talidomida; sin embargo, son una indicación fundamental en reacción tipo I.

En el tratamiento de las reacciones de reversa leves pueden indicarse antiinflamatorios no esteroideos como: aspirina e ibuprofeno tres veces al día. Para las reacciones graves se prescribe prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg de peso al día con reducción posterior dependiendo de la respuesta del paciente. El tratamiento con corticoesteroides debe durar cuatro a seis meses para prevenir daños neuropáticos posteriores y añadiendo calcio con vitamina D o alendronato o ambos. Para aminorar las molestias provocadas por la neuropatía hanseniana también se han indicado: gabapentina (300 mg cada noche) o amitriptilina (50-150 mg cada noche).¹ Los corticoesteroides prescritos a largo plazo con este propósito no han demostrado un beneficio claro.¹³

Entre los nuevos antileprosoos están: pefloxacina, ofloxacina, levofloxacina, minociclina y claritromicina. En pacientes embarazadas también están contraindicadas las quinolonas y tetraciclinas.^{1,5}

Los esquemas terapéuticos alternos para casos paucibacilares consisten en: 600 mg al día de rifampicina, 400 mg al día de ofloxacina y 100 mg al día de minociclina en dosis mensual durante 3 a 6 meses. En casos multibacilares, los regímenes consisten en 600 mg al día de rifampicina y 400 mg al día de ofloxacina durante tres meses o los mismos medicamentos para casos paucibacilares durante 12 a 24 meses.⁵

En pacientes con VIH-sida hay que tener en consideración las interacciones de los fármacos antirretrovirales con la rifampicina, sobre todo con los inhibidores de proteasas.¹ También se ha observado que, al igual que la tuberculosis, la lepra también puede aumentar la capacidad replicativa del virus, especialmente durante los episodios de reacciones leprosas.¹⁴

El tratamiento del daño ocular incluye lágrimas artificiales y lentes (o goggles) protectores; si hay iridociclitis se tratará con atropina al 1% o escopolamina al 2.5% tópicos y, en caso de inflamación intensa, se instilarán gotas de hidrocortisona al 1% cada cuatro horas. En caso de lesiones o nódulos en las conjuntivas se eliminarán de manera quirúrgica por el oftalmólogo, lo mismo que la escleritis crónica, glaucoma y las cataratas se tratarán por este especialista.⁴

No existen criterios para definir una recidiva. Algunos estudios la definen como cualquier signo de actividad de la enfermedad después de la curación clínica; y otros, como: reaparición de nuevas lesiones cutáneas. Este tiempo puede ser incierto y tan largo como 26 años después de la curación clínica y bacteriológica.¹⁵ Ante una recidiva está indicado iniciar o reiniciar el tratamiento multibacilar.⁷

Rehabilitación y estudio epidemiológico del enfermo

En 1942, el Consejo Nacional de Rehabilitación definió este término como: "La restauración de la minusvalía para volver a llenar las capacidades físicas, mentales, sociales, vocacionales y económicas a su utilidad".¹⁵ Debido a que a pesar de que el tratamiento multifarmacológico detiene el avance de la enfermedad, no revierte el daño neurológico causado por la inflamación tisular. Para esto es necesario establecer programas de rehabilitación de los pacientes.¹⁶

Se necesitan: educación sanitaria, prevención y recuperación de las secuelas invalidantes que permitan la reincorporación de los pacientes a la sociedad; medidas que el médico debe supervisar. El paciente debe tratarse como cualquier enfermo, sin apartarlo ni aislarlo.^{2,5,6}

El paciente debe educarse y capacitarse para que vuelva a realizar las tareas manuales que desempeñaba antes de padecer la enfermedad, instruyéndole en el auto-cuidado para que sea capaz de distinguir si sus extremidades tienen, o no, alguna lesión luego del uso de objetos cortantes, contusos o calientes (por ejemplo, carpintería o utensilios para cocinar) con el propósito de evitar cualquier traumatismo.⁶

Otra de las medidas obligatorias que deben implantarse son: la fisioterapia y el apoyo multidisciplinarios en donde participe el ortopedista para que corrija los trastornos debidos a la neuropatía y las distrofias musculares secundarias a ésta; el oftalmólogo también debe tener una participación importante. Debido a las deformidades secundarias a este trastorno, el tratamiento por parte del cirujano plástico y el dermatólogo son necesarios. Hay pacientes que necesitan cirugía reconstructiva para devolverles un aspecto que evite la estigmatización y les permita tener, nuevamente, confianza ante la sociedad, y devolverles la funcionalidad a las manos cuando han sufrido las complicaciones propias de la enfermedad.^{2, 6,15}

La rehabilitación psicosocial también se encamina a la reaceptación de los pacientes a la comunidad. La rehabilitación económica incluye capacitación vocacional, autoempleo o trabajo asalariado. En un estudio en efectuado en la India Dharmendra informó que incluso 11% de los pacientes sufre una gama de trastornos psiquiátricos relacionados con depresión.¹⁴

Además de diagnosticar, estudiar, tratar y rehabilitar a los pacientes con lepra, debe indagarse acerca de los contactos que ha tenido, el medio y las condiciones en las que vive con el propósito de conocer al probable caso índice y saber quién o quiénes son susceptibles de ser contagiados.

Se deberán buscar e investigar:

* El foco de contagio; es decir, el área geográfica donde el paciente vive, ha estado y que pueda ser sospechosa. La fuente de infección (todas las personas quizá infectadas con las que el paciente haya convivido, ya sean familiares o conocidos cercanos). Los contactos (individuos susceptibles de adquirir la enfermedad por la convivencia con el paciente bacilífero). A todos ellos será necesario revi-

sarlos con una periodicidad de seis meses a un año, a fin de diagnosticar precozmente los probables nuevos casos.²

La implantación de una politerapia antileprosa efectiva se ve limitada por la reducida capacidad financiera para apoyar estas medidas y para capacitar al personal necesario; así como la carencia de una política gubernamental dedicada a fomentar estos programas, la inaccesibilidad geográfica de algunas comunidades donde viven los enfermos, la resistencia cultural y la emergente diseminación de otras enfermedades.¹⁵

Profilaxis

Aún en la actualidad no se ha logrado desarrollar una vacuna profiláctica efectiva, ni tampoco se ha podido modificar la respuesta inmunitaria de los pacientes para convertir una respuesta negativa a la intradermorreacción en una positiva.²

El tratamiento profiláctico con una dosis diaria de 25 mg de dapsona en los contactos de enfermos bacilíferos requiere un periodo continuo de cinco años; lo que no resulta factible en virtud de que al autopercebirse estas personas como sanas, obvian la necesidad de seguir esta pauta por un lapso tan largo, cosa que, aunada a la falta de educación en la materia por parte de las poblaciones y el desinterés por parte de médicos y autoridades sanitarias, convierte a esta medida en poco práctica.²

En algunos casos se ha utilizado una sola dosis de rifampicina a los contactos, con lo que se interrumpe la transmisión de la enfermedad, aunque dadas las crecientes cifras de resistencia contra este fármaco ahora se aconseja combinarlo con minociclina 100 mg y ofloxacina 400 mg.^{7,15}

Para inmunoprofilaxis e inmunoterapia se han usado combinaciones de BCG y *M. leprae* muertos por calor, *M. avium intracellulare* u otras micobacterias inactivadas; las vacunas sintéticas se basan en antígenos específicos o subunidades antigénicas. La vacuna ideal debe incorporar ADN de varios agentes infecciosos (*M. leprae*, *M. tuberculosis* y *Leishmania*) en una sola vacuna.⁵

Hasta ahora, la profilaxis más efectiva consiste en lograr el buen tratamiento de los casos multibacilares, mediante un régimen prolongado y una adecuada vigilancia de éstos, aunado a una readaptación social, educación de las personas que conforman su entorno y la detección de probables fuentes de diseminación de la infección.^{2,5}

La eliminación de la lepra y menos aún la erradicación, no han ocurrido; sin embargo, hay evidencias epidemioló-

gias y modelos que claramente indican que esto no puede ocurrir por lo pronto, si sólo contamos con los métodos de diagnóstico y tratamiento actualmente disponibles.¹⁵

No obtendremos un buen control de la lepra mientras no prestemos más atención a los aspectos económicos y sociales de la sociedad donde prevalezca. Cualquier sistema de control de la lepra que ignore la falta de necesidades del enfermo como individuo estará condenado al fracaso.¹⁷

REFERENCIAS

1. Burdick AE, Capó V, Frankel S. Leprosy. In: Tyring S, Lupi O, Hengge U. *Tropical Dermatology* 1st ed. Philadelphia: Elsevier 2006;255-272.
2. Saúl A. *Lecciones de Dermatología* 14^a ed. México: Méndez-Oteo 2004;123-198.
3. Ramos e Silva M, Ribeiro de Castro M. Infecciones por micobacterias. En: Bologna J, Rappini R, Jorrizo J. *Dermatología*. 1a ed. Vol 1. Madrid: Elsevier 2005;1145-1152.
4. Bryceson A, Pfaltzgraff R. *Leprosy*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone 1979;89-119.
5. Arenas R. *Dermatología: Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. 4a ed. México: McGraw-Hill 2009; 411-426.
6. Latapí F, Malacara M, Saúl A, Rodríguez O, Browe S. Leprosy. Proceedings of the XI International Leprosy Congress, Mexico City, November 13-18, 1978. Mexico: Excerpta Médica, 1978;19-20, 271-286, 329-355.
7. Rodríguez L, Lockwood D. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2001;11:464-470.
8. Avelleira J, Azulay-Abulafia L, Azulay D, Azulay R. Lepra. En: *Dermatología* 4a ed revisada y actualizada. Rio de Janeiro: Ediciones Guanabara Koogan 2006;317-329.
9. Fabi SG. Frequency of thromboembolic events associated with thalidomide in the non-cancer setting: a case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009;8(8):765-769.
10. Hirsh JCM. Risk of Thrombosis With Lenalidomide and its Prevention with Aspirin. *Chest* 2007;131(1): faltan.
11. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 2006;108:403-404.
12. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010; 12; 327(5971):1345-1350.
13. Manifold R, Marshman G. Leprosy: Not always an easy diagnosis and often a management challenge. *Australasian Journal of Dermatology* 2009;50:36-40.
14. Ustianowski A, Lawn S, Lockwood D. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006;6:350-360.
15. Newsdesk. Stigma, chemoprophylaxis and leprosy control. *Lancet Infect Dis* 2009;9:10.
16. Leading E. Leprosy as a neurological disease. *The Lancet Neurology* 2008;8:217.
17. Latapí F. Los comandos del Centro Dermatológico Pascua nacieron en 1971 como idea del Dr. F. Latapí C. Comunicación personal 1972.

Caso clínico

Criptococosis diseminada asociada con VIH

María del Carmen Padilla Desgarenes,* Gisela Navarrete Franco,** Sara Pérez Cortés,***
Tere Ivette Villanueva Ramos,**** Paulina Alfaro Orozco¹

RESUMEN

La criptococosis es una micosis oportunista causada por una levadura encapsulada, *Cryptococcus neoformans*. El criptococo ocasionalmente causa infección en humanos, sobre todo en quienes tienen la inmunidad celular alterada. En pacientes con VIH existe un defecto inmunológico por pérdida de los linfocitos CD4. Se presenta el caso de una mujer de 55 años de edad, con diagnóstico clínico inicial de carcinoma basocelular variedad *ulcus rodens* en quien se estableció el diagnóstico histopatológico de criptococosis y, posteriormente, el micológico, con demostración del agente causal. Se corroboró la infección por VIH, SIDA, en estadio C3, con CD4 de 25 células y carga viral para VIH 272,409 copias log 5.44. En pacientes con SIDA la meningoencefalitis por criptococo se presenta en 60% y es de evolución muy rápida, la afección pulmonar en 10% y la cutánea en 10-20%. La criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores de 100. Con diagnóstico de criptococosis diseminada, cutánea y meníngea se trató intrahospitalariamente con anfotericina B deoxicolato, posteriormente con fluconazol, y posaconazol y tratamiento antirretroviral con abacavir, lamivudina y efavirenz; con buena evolución.

Palabras clave: criptococosis, VIH, *Cryptococcus neoformans*.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic mycoses caused by the yeastlike fungus *Cryptococcus neoformans*. *C. neoformans* occasionally causes infections in humans, mainly in those with altered cellular immunity. Patients with HIV disease have defective immunity because of depletion of CD4 lymphocytes. We report the case of a 55 year-old woman with an initial clinical diagnosis of ulcerated basal-cell carcinoma (*ulcus rodens*) which was later diagnosed by biopsy as cryptococcosis and ultimately mycological demonstration of the causal agent was obtained. HIV infection was confirmed showing Stage 3 AIDS with a CD4 count of 25 cells and a viral load for HIV of 272,409 copies log 5.44. In AIDS patients meningoencephalitis presents in 60% and progresses rapidly, 10% have pulmonary infection and 10 to 20% present the cutaneous form which has been described as sentinel to meningeal and systemic signs of the disease, especially when CD4 lymphocytes fall below 100. The diagnosis in this case was disseminated cryptococcosis with cutaneous and meningeal involvement. The patient was hospitalized and treated with amphotericin B deoxycolate, adding other drugs later including fluconazole, posaconazole and antiretroviral treatment with abacavir, lamivudine and efavirenz obtaining a favorable outcome.

Key words: cryptococcosis, HIV, *Cryptococcus neoformans*.

La criptococosis es una micosis oportunista causada por una levadura encapsulada: *Cryptococcus neoformans*, cuyo estado perfecto es *Basidiomycete, Filobasidiella neoformans* que tiene dos variedades: *neoformans* y *bacillispora*. Se han

reportado cinco serotipos y dos variedades biológicamente distintas: *C. neoformans* variedades *neoformans* (A, B y AD) y *gattii* (B y C).^{1,2}

En 1894 Busse y Bushke reportaron el primer caso de criptococosis cutánea y la meníngea fue descrita en 1914. El término *neoformans* se refiere al supuesto origen neoplásico de la lesión.^{3,4}

El *Cryptococcus neoformans* se encuentra con frecuencia en las deposiciones de palomas, en la tierra y en algunas frutas. Es un hongo levaduriforme cuya característica morfológica sobresaliente es una cápsula. Su diámetro sin ella es compatible con su permanencia en los alvéolos pulmonares. El hongo llega a medir de 4 a 20 micras de diámetro. La cápsula está compuesta por polisacáridos y su grosor puede ser el doble del diámetro de la célula. En el huésped constituye un factor de virulencia porque inhibe pasivamente la fagocitosis por los macrófagos. La formación de la cápsula se produce luego que la levadura infecta los tejidos.⁴

* Jefa del servicio de Micología.

** Jefa del servicio de Dermatopatología.

*** Jefa del servicio de infecciones de transmisión sexual.

**** Residente de dermatoncología.

¹ Residente de cuarto año.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, México, DF.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes. Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua. Dr. Vértiz 464 colonia Buenos Aires, México 06780 DF.

Este artículo debe citarse como: Padilla-Desgarenes MC, Navarrete-Franco G, Pérez-Cortés S, Villanueva-Ramos TI, Alfaro-Orozco P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):126-131.

www.nietoeditores.com.mx

En ocasiones, el criptococo causa infección en humanos, sobre todo en quienes inmunidad alterada, especialmente en su vertiente celular. Está demostrado que la inmunidad celular juega un papel crítico en la defensa del huésped contra la infección y diseminación, donde los linfocitos sensibilizados facilitan la acción de las células fagocitarias contra los criptococos. Se han involucrado a los linfocitos Th1 y Th2, los Th1 promueven la inmunidad celular y producen IL-2, IL-12 e interferón gamma 8-10, cuyo efecto principal es erradicar infecciones. Los Th2 promueven la inmunidad humoral y producen IL-4, IL-5 e IL-10, suprimen la respuesta de TH1 e inducen anergia. En pacientes con VIH existe un defecto inmunológico por pérdida de los linfocitos CD4. En etapas iniciales estos pacientes tienen CD4 normales y baja carga viral, con TH-1 de forma dominante. Conforme progresa la infección disminuyen los CD4, aumenta la carga viral y predominan Th2, lo que ocasiona que un antígeno normalmente inocuo, con dominio de Th2, se convierta en patógeno.^{3,4}

La criptococosis es una enfermedad cosmopolita. En Estados Unidos se calculan 200 a 400 casos al año de la forma cerebromeningea, y sólo en Nueva York 15,000 infecciones subclínicas. La padecen de 6 a 50% de los pacientes con SIDA. Se considera una causa importante de infección en pacientes con VIH. No tiene predilección por sexo, aunque algunos autores refieren ligero predominio en el varón. Es más frecuente en personas de 30 a 60 años y en menor proporción en niños. Es un factor de riesgo la exposición al excremento de palomas o al aire acondicionado contaminado con éste, por lo que puede adquirirse en el lugar de trabajo. La mortalidad varía de 15 a 30%.⁵

La criptococosis se clasifica como pulmonar, meningo-cerebral, cutánea, mucocutánea, ósea y visceral. La puerta de entrada habitual de *C. neoformans* al organismo humano es a través de la vía respiratoria, en forma de aerosoles en los que el hongo no está encapsulado y que, por su reducido tamaño, pueden llegar hasta los alvéolos pulmonares donde adquieren la cápsula; sin embargo, sólo una pequeña proporción de la población expuesta al hongo llega a tener la enfermedad, porque se requiere una inmunidad disminuida, especialmente la celular, para padecerla. A partir del foco pulmonar, la infección puede diseminarse a otros órganos con especial predilección por el sistema nervioso central (cerebro y las meninges). Otras vías de entrada potenciales son la piel y las mucosas nasal o rectal, en donde suele haber el antecedente de erosiones o heridas

cutaneomucosas, que favorecen la entrada del hongo, así como la presencia de palomas en el entorno laboral de los individuos infectados. Estas formas meramente cutáneas suelen tener un curso más leve que las sistémicas, salvo en personas con alteraciones importantes en su respuesta inmunitaria, en las que puede producirse una diseminación visceral a partir del foco cutáneo.⁴

Las lesiones cutáneas se presentan en 10-15%, son únicas o múltiples, en cualquier ubicación con predominio en la cara, el cuello y el tórax. La morfología es variada, con pápulas, papulopústulas, acneiformes, furunculoides o moluscoideas, nódulos, placas verrugosas, zonas de celulitis, úlceras con bordes violáceos y dolorosos a la palpación, cubiertas de costras o escaras y con menos frecuencia vesículas y lesiones purpúricas.

El aspecto de las úlceras criptococócicas recuerda a carcinomas cutáneos y nos obliga a realizar estudio histopatológico para establecer el diagnóstico. Cuando afecta el sistema nervioso central se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náusea y vómito (10%), confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmo; posteriormente hay rigidez de nuca y signos de irritación meníngea en 50% de los casos.³⁻⁶

En pacientes con SIDA, la meningoencefalitis se manifiesta en 60% y es de evolución muy rápida; la afección pulmonar en 10% y la cutánea en 10-20%. Incluso, se ha dicho que la criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores de 100. Puede haber infecciones concomitantes por *P. jirovecii*, *M. avium intracellulare* e *H. capsulatum*. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones, y relacionarse con transplante de córnea o queratoplastia.⁵

El diagnóstico de la criptococosis se realiza, habitualmente, mediante la observación del agente causal en el examen directo con tinta china, que puede realizarse a partir de exudado, esputo o tejido cerebral. Si se trata de LCR u orina, la muestra debe centrifugarse inicialmente. En este examen el criptococo se demuestra fácilmente como levaduras rodeadas por una cápsula, que no se colorea con la tinta y semeja un espacio claro; ocasionalmente hay pseudofilamentos. El cultivo debe realizarse en medio de Sabouraud u otros medios sin cicloheximida; tiene un desarrollo óptimo entre 32 y 37°C y se inhibe a 40°C. Las colonias se desarrollan en 48 horas, son blancas

o amarillentas, lisas y brillantes, inicialmente, después toman apariencia mucosa y recuerdan el aspecto de leche condensada.

Los hallazgos histopatológicos se describen como imagen gelatinosa o granulomatosa; en la primera con abundantes criptococos con una pobre reacción inflamatoria, en contraste con la reacción granulomatosa. Se observan pocos criptococos y una marcada reacción inflamatoria en la que hay linfocitos, células mononucleares y células gigantes.^{3,5,6}

El hallazgo de antígenos o anticuerpos en suero y LCR es positivo en 77 a 99% de los casos. Una prueba positiva es sumamente indicativa de enfermedad diseminada y los títulos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el líquido cefalorraquídeo las alteraciones son leves, con incremento de la presión, leucocitosis predominantemente linfocitaria, aumento de proteínas y en 50% hipoglucoorraquia. La observación con tinta china es positiva en 50% y la aglutinación al látex en 90%.⁵

En las formas cutáneas debe hacerse diagnóstico diferencial con: acné, foliculitis, molusco contagioso, ectima, hipodermatitis, pioderma gangrenoso, vasculitis, actinomicosis, micobacteriosis y carcinomas.⁵

El tratamiento depende, principalmente, de dos factores: el sitio anatómico involucrado y el estado inmunológico del huésped. En pacientes con VIH, sobre todo con afectación al sistema nervioso central, se recomienda anfotericina B a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día durante 10 semanas, hasta llegar a 1 a 2 g. Para administrar este fármaco el paciente debe hospitalizarse. Por vía oral puede administrarse 5-fluorocitosina (5-FC), fármaco no disponible en México, a razón de 150-200 mg/kg/día dividido en cuatro dosis durante dos semanas, seguido de fluconazol a dosis de 400 mg al día por un mínimo de 10 semanas. Otras opciones por vía oral incluyen: ketoconazol 200 a 400 mg/día; itraconazol 200 a 400 mg/día, por periodos de 6 a 12 meses. En pacientes inmunocompetentes, los derivados azólicos se indican de 2 a 6 meses; con SIDA el tratamiento es de por vida.^{3,5}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 55 años de edad, originaria y residente en el Distrito Federal, de escolaridad primaria incompleta, dedicada a las labores del hogar y estado civil unión libre. Acudió a consulta debido a una dermatosis en

la cabeza que afectaba la mejilla izquierda, con una úlcera de 1.5 cm de diámetro, borde acordonado, cubierto por costra sanguínea, con tres meses de evolución, asintomática. (Figura 1)

El diagnóstico clínico fue de carcinoma basocelular, variedad *ulcus rodens*. Se tomó una biopsia incisional y cuando la paciente acudió al retiro de los puntos, en la punta nasal se encontró otra lesión de características similares a la primera. (Figura 2)

En la histopatología se encontró una epidermis con focos de hiperqueratosis paraqueratósica y zonas de ulceración. En la dermis superficial, media y profunda se observaron numerosas estructuras de aspecto vacuolado que, a mayor aumento, correspondían a levaduras redondas u ovoides (reacción gelatinosa), que se tiñeron intensamente con PAS. La reacción inflamatoria fue moderada y constituida por linfocitos, histiocitos y plasmocitos, que se entremezclan con los microorganismos. (Figuras 3 y 4) Con estos datos se estableció el diagnóstico histopatológico de criptococosis y se solicitó el estudio micológico.



Figura 1. Aspecto clínico en la visita inicial.



Figura 2. Aspecto de la dermatosis en la segunda visita.

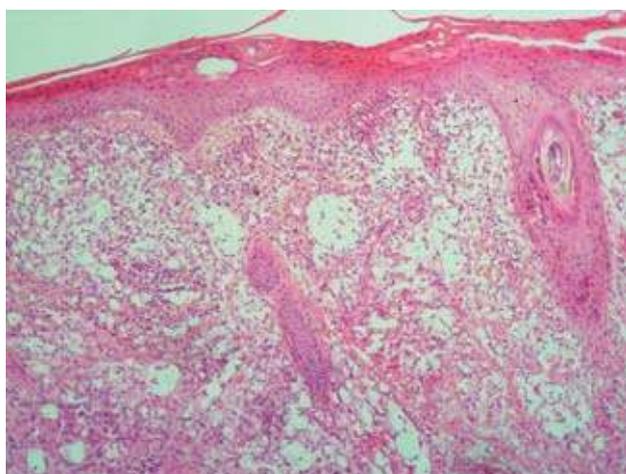


Figura 3. Numerosas estructuras fúngicas, de aspecto vacuolado.

En el laboratorio de micología se realizó un examen directo con tinta china y se observaron abundantes levaduras, rodeadas por una cápsula característica (Figura 5). En el cultivo a las 48 horas se evidenció una colonia blanco-

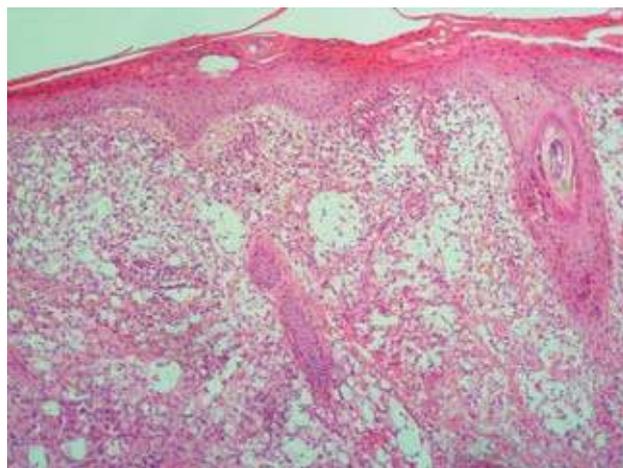


Figura 4. Levaduras redondas u ovoides PAS positivas, (reacción gelatinosa).



Figura 5. Examen directo con tinta china. Levaduras capsuladas

amarillentas, brillantes, de superficie lisa, que días más tarde tomó el aspecto de "leche condensada". (Figura 6)

En la nueva exploración e interrogatorio se registraron antecedentes de: tabaquismo positivo durante 31 años, a razón de cinco cigarrillos al día; negó toxicomanías, tatuajes o perforaciones. De los antecedentes ginecoobstétricos refirió: menarquia a los nueve años de edad, IVSA a los 15 años, heterosexual con múltiples parejas con uso de preservativo de manera irregular; cinco embarazos, cinco partos, sin abortos o cesáreas. FUM seis años previos.

Al interrogatorio dirigido por aparatos y sistemas, la paciente refirió que un mes previo a la consulta inicial tuvo un cuadro de gastroenteritis, tratada con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante seis días, cisaprida, trimebutina y suero oral. Además, refirió episodios de tos productiva de un mes de evolución tratada con bromhexina. Al momento del



Figura 6. Aspecto macroscópico del cultivo "leche condensada"

interrogatorio refirió cefalea de predominio frontal, desde un mes previo a su consulta, que disminuía con analgésicos.

Se estableció el diagnóstico de criptococosis cutánea y, como parte del protocolo de estudio, se solicitó ELISA para VIH, que fue reportado positivo.

Por ser derechohabiente del IMSS, la paciente se refirió a dicha institución, donde fue estudiada en el Centro Médico La Raza para descartar criptococosis meníngea debida a la cefalea. Se corroboró la infección por VIH con SIDA, en estadio C3, con CD4 de 25 células y carga viral para VIH de 272,409 copias, log 5.44. Se determinaron anticuerpos antitreponémicos que resultaron positivos, con VDRL sérico y en LCR no reactivo, anticuerpos contra hepatitis C negativo, AgHBs no reactivo, Core T reactivo (10.20), core M no reactivo, anti HBe no reactivo y anti HBs no reactivo. Se realizó examen directo con tinta china en el líquido cefalorraquídeo, que fue positivo. El citoquímico de líquido cefalorraquídeo mostró: células 1, glucosa 45 mg/dL, proteínas 33 mg/dL, DHL 47 mg/dL, de aspecto incoloro. Se realizaron: hemocultivo, mielocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo sin crecimientos para hongos y bacterias hasta el momento de su egreso. Se trató intrahospitalariamente con anfotericina B deoxicolato, hasta completar una dosis total de 1 g, conjuntamente con fluconazol 400 mg cada 12 horas. La paciente padeció insuficiencia renal aguda por anfotericina B, con depuración de

creatinina en orina de 24 horas 46 mL/min y elevación de transaminasas por fluconazol, por lo que se suspendieron los fármacos y, posteriormente, se le indicó posaconazol durante siete días. Estuvo hospitalizada durante un mes. Salió del hospital con diagnóstico definitivo de criptococosis diseminada, cutánea y meníngea, que fue tratada. La infección por VIH/SIDA en estadio C3 e insuficiencia renal y hepática secundaria a fármacos, en remisión. Se egresó con el siguiente esquema de tratamiento: fluconazol 200 mg, vía oral, cada 12 horas, durante seis semanas y, posteriormente, 100 mg cada 12 horas; trimetoprima-sulfametoxazol 160-800 mg, dos tabletas los días lunes, miércoles y viernes; ranitidina 150 mg, por vía oral, cada 12 horas.

La paciente regresó al Centro Dermatológico Pascua donde continuó en tratamiento en el servicio de Micología, con fluconazol 200 mg cada 12 horas, hasta completar seis semanas y, posteriormente, 100 mg cada 12 horas; trimetoprima-sulfametoxazol 160-800 mg dos tabletas, tres veces por semana; y omeprazol 20 mg al día. Fue referida a la Clínica Especializada Condesa, donde ingresó al programa de VIH/SIDA de la Ciudad de México y se le inició tratamiento antirretroviral con abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg y efavirenz 600 mg al día.

En su última cita de control, nueve meses después de su primera cita en el Centro Dermatológico Pascua, la paciente ha tenido buena evolución. Sólo tiene cicatrices y manchas residuales. (Figura 7) Continúa en tratamiento con fluconazol 150 mg al día, a cargo del servicio de Micología y de la clínica de infecciones de transmisión sexual



Figura 7. Aspecto clínico nueve meses después del inicio del tratamiento.

del Centro Pascua. Acude a la clínica Condesa a sus citas de control y a recibir su tratamiento antirretroviral.

COMENTARIO

Este caso ilustra la importancia de las lesiones cutáneas de criptococosis, que en la paciente fueron el primer marcador de micosis diseminada, secundaria a infección por VIH, clasificada como SIDA en estadio C3. Se confirmó lo referido en la bibliografía acerca de las lesiones cutáneas, como centinelas de la afectación al sistema nervioso central.

Por el aspecto clínico y la rápida evolución de la úlcera y sin evidencia de inmunosupresión, se pensó en carcinoma basocelular, variedad *ulcus rodens*; sin embargo, la aparición de una segunda lesión en muy corto plazo no era compatible con el diagnóstico. Resulta invaluable la participación de un patólogo competente, que establezca el diagnóstico, a partir de la imagen histopatológica, con la comprobación posterior por correlación clínica y estudio micológico.

Anfotericina y fluconazol son una buena combinación porque este azol, al atravesar la barrera hematoencefálica, proporciona mejor respuesta terapéutica para esta variedad clínica de criptococosis. La paciente debe continuar en tratamiento y vigilancia durante el resto de su vida.

REFERENCIAS

1. De Kok E, Cirocco A, Ruiz A. Criptococosis diseminada: a propósito de un caso. *Dermatología Venezolana* 2004;42(1):22-24.
2. Carrada BT. Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Int Méx* 2004;20(5):392-395.
3. Padilla M, Alonzo L, Novales J, y col. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(1):13-20.
4. Revenga F, Paricio J, Nebreda T. Criptococosis. *Piel* 2001;16:329-334.
5. Arenas R. Criptococosis. En: *Micología médica ilustrada*. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2008;239-246.
6. Bava A, Trombetta L, Galache V. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010;44(1):33-36.
7. Cancela R. Manifestaciones cutáneas del SIDA. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(4):162-165.
8. Botero JC, Ruiz J, Márquez S. Criptococosis en un paciente inmunocompetente. Informe de un caso. *Revista CES Medicina* 2003;17(1):51-56.
9. Cancela R, Méndez P, Padilla MC, et al. Criptococosis cutánea diseminada y sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005;14(1):26-30.
10. Ballester M, García I, Daudén E, y col. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(9):574-7.

Caso clínico

Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado

Silvia Ramírez-Dovala,* Daniela Sierra-Téllez,* Diana Contreras-Rodríguez,* Javier Araiza,** Rosa María Ponce-Olivera,* Josep Guarro,*** Alexandro Bonifaz**

RESUMEN

La mucormicosis es una infección causada por un grupo de hongos oportunistas denominados *Mucorales*, que generalmente afectan a pacientes diabéticos descompensados e inmunosuprimidos. Se reporta el caso de un hombre de 41 años de edad, sin antecedentes de importancia; que después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tuvo descompensación y un cuadro de mucormicosis rino-órbito-cerebral, con afección cutánea en la cara y en la región palatina. Las pruebas micológicas resultaron con aislamiento de *Rhizomucor pusillus*, identificado morfológicamente y mediante pruebas de biología celular (región ITS rRNA). Rápidamente se inició tratamiento con anfotericina B; sin embargo, no se logró el control metabólico y el paciente falleció por choque séptico. La autopsia corroboró el diagnóstico. **Palabras clave:** mucormicosis, cetoacidosis diabética, rinocerebral, *Rhizomucor pusillus*.

ABSTRACT

Mucormycosis is a fungal infection usually occurring in uncontrolled diabetic and immunocompromised patients. We report a case of a 41 years old man, without any important antecedents; which before an uncontrolled diabetes mellitus 2 diagnosis began with rhino-cerebral mucormycosis, with cutaneous and mucosal affection at palate level. Mycological tests with culture isolation and identification by molecular biology (ITS region of rRNA): *Rhizomucor pusillus*. The patient started early treatment with amphotericin B, unfortunately we didn't reach metabolic control and a septic shock was performed. The diagnosis was confirmed by autopsy report.

Key words: Mucormycosis, diabetic ketoacidosis, rhinocerebral, *Rhizomucor pusillus*.

La mucormicosis es una infección aguda causada por hongos aerobios saprófitos y oportunistas de la subdivisión *Mucoromycotina* (antes *Zigomycetes*) y del orden *Mucorales*. En pacientes inmunocomprometidos o diabéticos descompensados estos microorganismos pueden causar cuadros

fatales.^{1,2} Se han descrito varias formas clínicas de mucormicosis: rino-órbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, mucocutánea y diseminada. La primera es la que suele asociarse más con pacientes diabéticos descompensados o con enfermedades hematológicas.^{3,4}

Se reporta el caso de un paciente con mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada con diabetes mellitus tipo 2 descompensada, con afección cutánea y palatina, fulminante.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, taxista, casado, originario del estado de Hidalgo y residente del Estado de México. Acudió al servicio de Urgencias del Hospital General de México OD con dermatosis localizada en la cabeza, a nivel bpalpebral, con predominio derecho y mucosa oral a nivel de paladar duro; constituida por: edema, inyección conjuntival y exudado purulento. En el paladar duro tenía una úlcera necrótica. (Figura 1) Quince

* Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD
** Departamento de Micología, Hospital General de México, OD y Unidad de Micología, Escuela de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España.

Correspondencia: Dr. Alexandro Bonifaz. Sánchez-Azcona 317-202, colonia Del Valle, México 03020 DF. Correo electrónico: a_bonifaz@yahoo.com.mx
Recibido: 29 de enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Dovala S, Sierra-Téllez D, Contreras-Rodríguez D, Araiza J, Ponce-Olivera RM, Guarro J, Bonifaz A. Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):132-136.



Figura 1. Diversos aspectos clínicos: a) panorámica; b) edema bupalpebral, y lesión necrótica inicial; c) úlcera necrótica.

días previos a su hospitalización inició con un cuadro de diabetes mellitus tipo 2, compuesto con poliuria, polidipsia y polifagia; cefalea frontal moderada y dolor en la hemi-cara derecha, aumento de volumen en la región orbitaria derecha, eritema, aumento de la temperatura local, con imposibilidad para los movimientos oculares, disminución de la agudeza visual del ojo derecho y posterior aumento de volumen orbitario izquierdo. Presentó descompensación metabólica, con glucemia central de 352 mg/dL y acidosis, con lo que se realizó diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 descompensada y sospecha clínica de celulitis periorbitaria bacteriana o micótica. A las 24 h de su ingreso le apareció una fístula a nivel del canto interno del párpado superior derecho con gasto sero-sanguinolento e inició con una úlcera palatina. La resonancia magnética de cráneo reveló cambios compatibles con celulitis orbitaria bilateral, de predominio derecho, perforación del septum nasal e infartos sépticos venosos cerebrales anteriores. (Figura 2)

Estudios micológicos

Se realizó examen directo con KOH al 10% y se observaron múltiples hifas gruesas, cenocíticas y dicotómicas, y cultivos en medios habituales de Sabouraud dextrosa agar que se identificaron como *Rhizomucor* sp y, posteriormente, mediante pruebas de biología molecular, mediante las regiones ITS rRNA, se identificó como *Rhizomucor pusillus*. (Figura 3 y 4)

Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.75 mg/kg/peso, con dosis acumulada de 300 mg. El paciente falleció siete días después de su ingreso

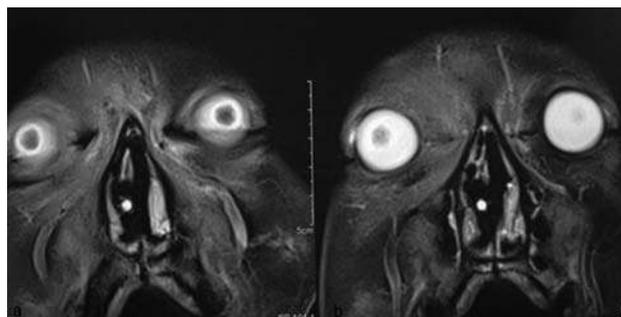


Figura 2. Resonancia magnética de cráneo. Se observa la lisis del septum nasal y proptosis ocular.

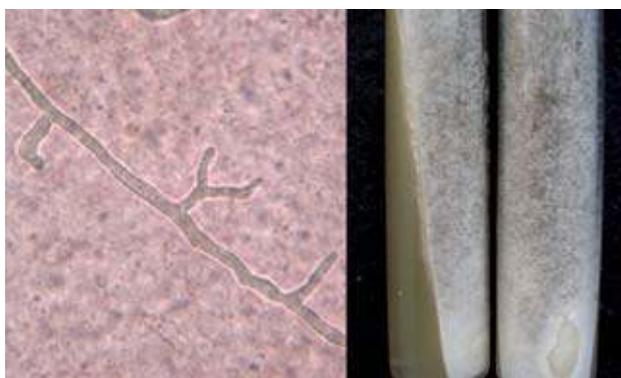


Figura 3. Examen directo con hifas cenocíticas, dicotómicas, (KOH 10X, 40X), cultivo en medios Sabouraud y dextrosa agar.

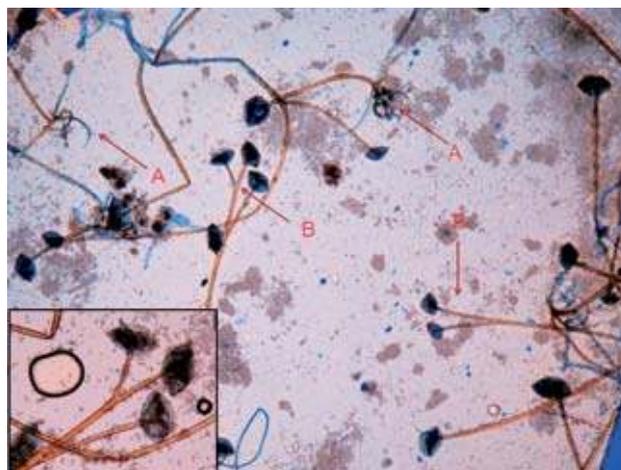


Figura 4. Micromorfología de *Rhizomucor pusillus*. Flechas A, indican rizoides; flechas B, indica ramificación de esporangióforos. Recuadro acercamiento de tres esporangios ramificados.

debido a choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple. La necropsia reportó necrosis de tejidos blandos orbitarios con predominio derecho, perforación del septum nasal e

infartos a nivel del lóbulo frontal, zonas de trombosis e invasión vascular por numerosas hifas anchas, de pared delgada, cenocíticas y ramificaciones en el ángulo recto, que conformaron el diagnóstico.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es la tercera infección fúngica invasiva en importancia, después de la candidosis y aspergilosis. Se ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas; puede afectar cualquier órgano del cuerpo.^{5,6,7} Con frecuencia, los mucorales se aíslan del suelo, materia orgánica en descomposición, pan de centeno y trigo.⁵ Predomina en el sexo masculino (6:4) y tiene mayor incidencia en adultos jóvenes entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La diabetes mellitus se considera un factor de predisposición en 60-81% de los casos.^{4,5,8-10}

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 tienen alteraciones celulares y humorales que los predispone a procesos infecciosos de diversa índole. Entre los más importantes están: la disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización, que representan la mayor defensa celular contra los mucorales. Esta disfunción neutrofílica y el pH sérico bajo disminuyen el efecto fagocítico de los macrófagos y el efecto quimiotáctico y oxidativo de los neutrófilos. Es fundamental la modificación del sistema de transferrina que, en los casos de cetoacidosis diabética, por la acidez del medio, condicionan mayor concentración de hierro libre (Fe^{2+}), que utilizan los mucorales, reduciendo así su actividad inhibitoria. Los cuerpos cetónicos han demostrado que alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que permite contribuir a la afección cerebral.^{6,11-13} Este tipo de hongos aprovechan de manera específica estas dos condiciones, ya que poseen un complejo enzimático denominado cetona-reductasa, que se activa en acidosis y metaboliza los cuerpos cetónicos.⁴

Los factores de riesgo asociados con mucormicosis incluyen: neutropenia prolongada, tratamiento con corticoesteroides, enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple), anemia aplásica, trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, cetoacidosis diabética, acidosis metabólica, sobrecarga de hierro, tratamiento con deferoxamina, edad avanzada, voriconazol para tratamiento de aspergilosis en pacientes con enferme-

dades hematológicas, entre otras. La población diabética ha mostrado incremento de 9% en la incidencia anual de esta enfermedad.^{11,14,15}

Reed y colaboradores¹⁶ reportaron 41 casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral entre 1994 y 2006, que se asociaron en 83% con diabetes mellitus descompensada, esto demuestra que es, sin duda, el factor más importante para padecer mucormicosis.^{5,16,17} Desde el punto de vista clínico, en la población diabética esta micosis puede manifestarse en tres estadios: 1) cuadro inicial de sinusitis, con edema uni o bilateral y periorbital; mucosa nasal eritematosa y descarga sero-sanguinolenta.^{11,12,18,19} 2) acentuación del edema en una sola fístula que drena material seropurulento y fétido; este dato cutáneo es muy importante y puede inducir al diagnóstico; cefalea, letargo, delirio y fiebre moderada. A nivel ocular midriasis, fijación pupilar y disminución de los reflejos corneales. En esta etapa los pacientes pueden tener buen pronóstico dependiendo del control de las variables.^{5,10,11} 3) En esta etapa todos los datos clínicos se acentúan, el edema persiste y la fístula se transforma en un área necrótica; en nuestra experiencia incluso 70% de los pacientes tiene alguna manifestación cutánea.

En los casos de afección palatina se extiende hasta formar una úlcera pronunciada, puede tener gran actividad osteolítica y lisar los huesos de la cara. El avance se manifiesta con trombosis e infartos, lo que disminuye la función de los pares craneales que originan: proptosis, midriasis y disminución de la agudeza visual. Los pacientes sufren dolor, alteraciones en el estado de conciencia e, incluso, convulsiones. Este estadio es letal y afecta siempre en triada: rino-órbito-cerebral.^{3,5,10}

Bonifaz y su grupo⁴ observaron que 20% de los enfermos tiene afección palatina, que se inicia con una zona de eritema que rápidamente se transforma en una úlcera necrótica con extensión de forma progresiva al cerebro, lo que puede confundirse con aspergilosis, que es más frecuente en pacientes con enfermedades hematológicas.^{4,20}

Bhansali y sus colaboradores¹⁹ reportaron 35 casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral, que dieron una prevalencia de 0.15% en pacientes con diabetes mellitus. El signo inicial en 89% fue la oftalmoplejía unilateral, seguida por proptosis en 83% y pérdida de la visión en 80%. En estos casos si a pesar de la corrección del estado cetoacidótico, pH, anión *gap* y desequilibrio hidroelectrolítico el paciente no mejora neurológicamente hay

que considerar invasión cerebral por mucormicosis o una oclusión vascular por mucorales.^{5,19}

El diagnóstico requiere de alta sospecha clínica, indicado por el hecho de que 50% de los casos se diagnostican *postmortem*. Al examen directo se encuentran hifas cenocíticas, hialinas, dicotómicas, de aproximadamente 5 µm de ancho por 20-50 µm de largo.⁵ El cultivo no es suficiente para establecer el diagnóstico de mucormicosis. La imagen histológica muestra hifas gruesas, hialinas, cenocíticas y dicotómicas; edema, necrosis, e infiltrado mixto. El dato característico es encontrar fenómenos de trombosis e infartos.³⁻⁵ Aunque los datos de infección pueden ser vistos por tomografía computada, la resonancia magnética ha demostrado ser más sensible, debido a que se visualizan mejor las partes blandas.¹⁵ La amplificación de las secuencias del gen que codifica la subunidad 18S del rRNA (región ITS) se ha empleado para distinguir infecciones por los diversos mucorales; sin embargo, el diagnóstico micológico sigue siendo de gran utilidad y más accesible.²⁰

Rhizomucor pusillus es un agente etiológico poco frecuente de la mucormicosis. Álvarez y colaboradores,²¹ de una serie de casos, lo reportan en 3.7%. En nuestra experiencia el género *Rhizomucor* se encontró en alrededor de 5%, incluida la especie citada y *R. chlamydosporium*. Como su nombre lo indica, es una fusión micromorfológica de los dos géneros más importantes: *Rhizopus* y *Mucor*. Es decir *Rhizomucor*, al igual que todos estos hongos se reproducen por esporangiosporas o endosporas, tienen micelio macro-sifonado cenocítico, con rizoides (raíces), pero a diferencia de *Rhizopus* tiene ramificaciones que hacen nacer los esporangios (Figura 4). Existen diversos reportes clínicos^{22,23} y su comportamiento es muy similar a otros mucorales; sin embargo, en pruebas *in vitro* de susceptibilidad a anfotericina B lo colocan como una especie poco más sensible que *R. oryzae*, pero en este caso esto no fue suficiente, lo que indica que es más importante la estabilización metabólica del paciente que el tratamiento antimicótico.

Un tratamiento exitoso requiere cuatro principios básicos: diagnóstico temprano, reversión de los factores de riesgo, desbridamiento quirúrgico e inicio inmediato del tratamiento antifúngico. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con restauración de la glucemia y estado ácido básico es de suma importancia. Desbridar el tejido necrótico es útil para la erradicación completa de la infección, y favorece la penetración adecuada del antifúngico.^{4,5,20}

La anfotericina B es el único antimicótico que ha probado ser efectivo. La forma desoxicolato se administra en dosis de 0.25-1.5 mg/kg/día por vía intravenosa (dosis total: 50 mg/día). El tratamiento se limita por sus efectos tóxicos renales y sistémicos. Con las nuevas formas (lipídica, dispersión coloidal, liposomal) pueden alcanzarse incluso siete veces más las concentraciones séricas del fármaco, limitando sus efectos secundarios.^{5,15}

El posaconazol es un triazol al que la mayoría de los mucorales tienen buena sensibilidad. El esquema que se recomienda es de 800 mg al día por vía oral durante tiempo variable según la respuesta; sin embargo, no se recomienda como tratamiento primario y siempre en combinación con anfotericina B.^{5,17,20} El oxígeno hiperbárico actúa como un potente fungicida, por lo que puede utilizarse como terapia agregada.^{5,20}

El pronóstico depende de la localización, extensión de la infección, de las enfermedades subyacentes y el inicio temprano del tratamiento. La mortalidad asociada con pacientes adultos diabéticos se ha reportado en 44% y en niños en 25%. El inicio del tratamiento en los primeros cinco días se asocia con mayor supervivencia (83%).^{1,3,5,8} En el caso de la forma rino-órbito-cerebral se consideran factores de mal pronóstico el tratamiento inmunosupresor, afectación orbitaria, cetoacidosis diabética y la monoterapia.²⁰

REFERENCIAS

1. Artal R, Ágreda B, Serrano E, Alfonso JI, Vallés H. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:301-305.
2. Giglio M, Caggiano G, De Blasi R, Brienza N, Bucaria V, et al. A fatal rhino-cerebral zygomycosis in a young woman with latent diabetes mellitus and cerebral blood vessel agenesis. *Med Mycol* 2010;48: 384-387.
3. Zaballos P, Ara M, Pozo A, Andrés R, Gil J, et al. Mucormicosis rinocerebral fulminante. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:624-626.
4. Bonifaz A, Macias B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis* 2008;14:569-574.
5. Bonifaz A. Zygomycosis. Cap. 26. En: *Micología médica básica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2009;352-375.
6. Skiada A, Petrikos G. Cutaneous zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:41-45.
7. Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:15-20.
8. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.

9. Talmi Y, Goldschmied A, Bakon M, Barkshack I, Wolf M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
10. Barrón-Soto MA, Campos-Navarro LA, Barrón Rivas MA, Real-Villa AP. Morbilidad y mortalidad del paciente con mucormicosis rinorbitaria posterior al tratamiento médico quirúrgico oportuno. *Cir Ciruj* 2001;69:8-11.
11. Lanternier F, Lortholary O. Zygomycosis and diabetes mellitus. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:21-25.
12. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:407-421.
13. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:5-18.
14. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1395-1401.
15. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:556-559.
16. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Filler S, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:364-371.
17. Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases -a unifying theory. *Ann NY Acad Sci* 2006;1079: 374-382.
18. Dhiwakar MA, Thakur A, Bahadur S. Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis -early diagnostic pointers and prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2003;117:861-865.
19. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh A, Gupta A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004;80:670-674.
20. Spellberg B, Walsh T, Kontoyiannus D, Edwards J, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48:1743-1750.
21. Alvarez E, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Stchigel A, et al. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol* 2009;47:1650-1656.
22. Iwen PC, Freifeld AG, Sigler L, Tarantolo SR. Zygomycosis in a patient with acute myelogenous leukemia. *J Clin Microbiol* 2005;43:5819-5821.
23. Hadaschik E, Koschny R, Willinger B, Hallscheidt P, et al. Pulmonary, rhino-orbital and cutaneous mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in an immunocompromised patient. *Clin Exp Dermatol* 2011 (doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04235).

Caso clínico

Úlceras cutáneas por coinfección: virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum*

Luis J Méndez-Tovar,* Alfredo Arévalo-López,** Hipatia Arroyo López***

RESUMEN

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) pueden tener infecciones mixtas con expresión clínica, evolución y localización en diferentes sitios, distintas a las habituales. Se reporta el caso de un paciente con sida y úlceras cutáneas extensas, con una asociación poco frecuente de virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum*.

Palabras clave: úlceras cutáneas, herpes simple, herpes tipo 2 (VHS-2), histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*.

ABSTRACT

Patients with acquired immunodeficiency syndrome (aids), can present a wide range of infections in variable locations, whose clinical expression and natural course differs from their usual presentation. A case report of an aids patient that developed broad skin ulcers, is presented, where a mixed infection by two infrequent agents, herpes simplex and *Histoplasma capsulatum*, was documented.

Key words: Cutaneous ulcers, herpes simplex, herpes type 2 (VHS-2), histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*.

Las enfermedades infecciosas son el principal problema en pacientes inmunodeficientes debido a su alta susceptibilidad a padecerlas y a la forma atípica de su presentación. El herpes simple genital y la histoplasmosis diseminada son las más frecuentes.¹

La infección por virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) tiene una seroprevalencia de 59-70% y su expresión

clínica más frecuente son las úlceras crónicas, profundas e hipertróficas.^{1,2,3} La histoplasmosis es una infección micótica causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo cuyas fuentes de exposición se encuentran en ambientes naturales particulares, lo que determina su prevalencia en ciertas áreas geográficas. Es una infección oportunista frecuente en pacientes con sida, casi siempre con afectación multiorgánica, donde las manifestaciones mucocutáneas alcanzan una frecuencia de 5-20%, con una expresión clínica variable: pápulas, nódulos, exantema, y úlceras, entre otras.⁴⁻⁷

Si bien la manifestación simultánea de múltiples infecciones en un paciente con sida es una situación clínica ampliamente reconocida, es excepcional la coexistencia de dos o más agentes causales en una sola manifestación cutánea: VHS-citomegalovirus-*Histoplasma capsulatum*; VHS-citomegalovirus.^{8,9} En este reporte se comunica un caso de úlceras cutáneas por coinfección de VHS e *Histoplasma capsulatum*, en un paciente con sida.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad, residente temporal de la Ciudad de México, soltero y de ocupación médico. Antecedentes relevantes: relaciones bisexuales con múl-

* Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Servicio de Dermatología y Micología Médica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

*** Hospital General de Zona, IMSS Tlaxcala.

Correspondencia: Dr. Luis J. Méndez-Tovar. Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores. México 06725 DF. Correos electrónicos: ljmt@servidor.unam.mx, ljmenendez@alestra.net.mx
Recibido: noviembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Méndez-Tovar LJ, Arévalo-López A, Arroyo-López H. Úlceras cutáneas por coinfección: virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum*. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):137-140.

www.nietoeditores.com.mx

tiples parejas. Al momento de su atención médica inicial tenía un cuadro clínico de al menos un mes de evolución manifestado por ataque al estado general, con fiebre de 38°C, tos productiva con esputo de aspecto mucopurulento. Debido a sus condiciones clínicas generales, el paciente fue hospitalizado en el servicio de Medicina Interna para su estudio y tratamiento. Durante la evaluación clínica se identificó una dermatosis de aproximadamente seis meses de evolución, localizada entre la región del sacro y el muslo del lado izquierdo, caracterizada por tres úlceras en contigüidad, de tamaño variable. La mayor de ellas tenía forma arriñonada, con bordes netos de 20 x 15 cm en sus ejes principales y aspecto discretamente sangrante y exudado fibrinoide en la superficie; las otras dos con un patrón similar pero de menor tamaño, 1.5 y 2 cm de diámetro en su eje principal, respectivamente (Figura 1).

Las anomalías encontradas en los estudios de laboratorio fueron: serología positiva por ELISA y Western blot para VIH; pancitopenia (hemoglobina de 9.4 g/dL; plaquetas 88,000/mL), linfopenia leve (900/mm³) y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático (ALT 143 UI/mL, AST 388 UI/mL y fosfatasa alcalina de 753 UI/mL, albúmina 2.3 g/dL). En la época de su atención médica no fue posible cuantificar los linfocitos CD4.

Se tomaron biopsias de piel para estudio histopatológico, tinciones especiales, y como material para cultivos microbiológicos. La histopatología con tinción de hematoxilina-eosina (Figura 2) mostró una imagen con células multinucleadas, con inclusiones intranucleares, compatible



Figura 1. Úlceras de seis meses de evolución, poco profundas y base eritematosa.

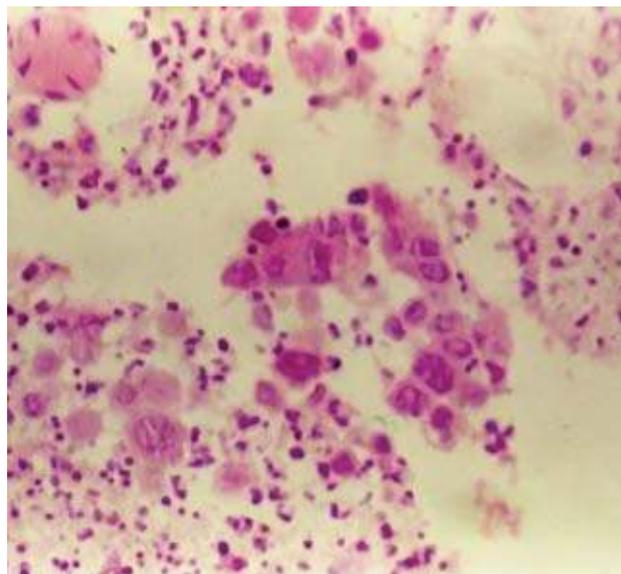


Figura 2. Células multinucleadas con inclusiones intranucleares características de infección por virus del herpes simple (hematoxilina-eosina 400X).

con infección por virus del herpes simple (VHS); la tinción de Grocott reveló estructuras levaduriformes de 2 x 3 µm, escasas y algunas de ellas con gemaciones únicas (Figura 3a).

En el cultivo micológico del tejido de esa biopsia crecieron dos pequeñas colonias vellosas que en el examen microscópico mostró microconidias piriformes de 2 µm y macroconidias equinuladas de 10 a 14 µm, características de *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (Figura 3b). Mediante el estudio integral del paciente fue posible el aislamiento de ese hongo a partir del cultivo de un aspirado de la médula ósea. La telerradiografía de tórax reveló infiltrado intersticial de predominio derecho. Con estos resultados se estableció el diagnóstico de coinfección cutánea por virus del herpes simple e *H. capsulatum*, así como histoplasmosis diseminada (piel, pulmones e hígado).

Recibió tratamiento con aciclovir 1.5 g/día por vía oral y anfotericina B a dosis de 0.8 mg/kg/día. En el tercer día de tratamiento con el antimicótico el paciente tuvo elevación de la concentración sérica de azoados (creatinina 2.3 mg/dL; urea 60 mg/dL); por este motivo se interrumpió la administración de anfotericina y fue sustituida por itraconazol 400 mg/día y continuo. Además, aciclovir 1 g/día por vía bucal. La evolución de las lesiones cutáneas mostró reepitelización casi completa al cabo de dos semanas, al igual que mejoría del estado general del paciente. Con la

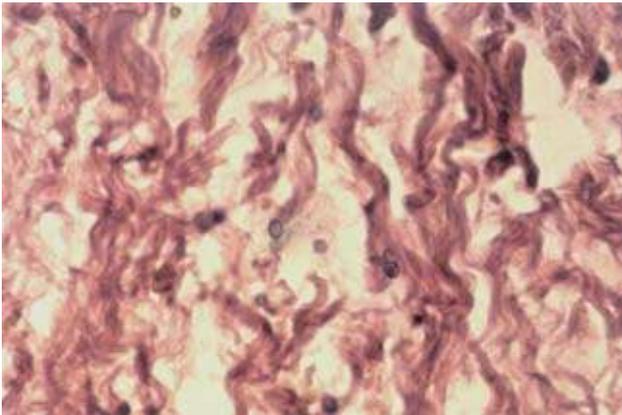


Figura 3a. Corte histológico de piel donde se observan levaduras gemantes, extracelulares (tinción de Grocott 1000X).

mejoría completa de las lesiones cutáneas se interrumpió el tratamiento con aciclovir; sin embargo, tuvo una recaída a las seis semanas, con reaparición de las erosiones con un borde ampolloso, continuo y de contenido seropurulento. La nueva biopsia de esas lesiones sólo demostró cambios compatibles con infección por VHS y el estudio micológico fue negativo. En ese momento se reinició el tratamiento con aciclovir 1 g/día, por vía oral; sin embargo, la emigración del paciente no permitió continuar con el seguimiento. El tratamiento antirretroviral se inició un mes después de haber comenzado el de las enfermedades infecciosas.

DISCUSIÓN

La infección genital causada por VHS-2 en personas con inmunidad normal tiene una expresión clínica habitual, manifestada por grupos de vesículas de 2 a 5 mm de diámetro localizadas en la piel y las mucosas del área genital, acompañadas de prurito o dolor ardoroso; la afección de sitios extragenitales puede suceder hasta en 51% de los casos. El cuadro suele desaparecer en una a dos semanas.^{10,11}

La afección cutánea por histoplasmosis en personas con inmunidad normal es excepcional;¹² sin embargo, en inmunosuprimidos puede afectar la mucosa orofaríngea: se forman úlceras de 2 a 5 mm y con menor frecuencia afecta los genitales. En la piel puede manifestarse por lesiones de aspectos diversos: nodulares, moluscoideas, acneiformes, granulomatosas, costrosas, ulceraciones o combinaciones de ellas.^{6,7,13}

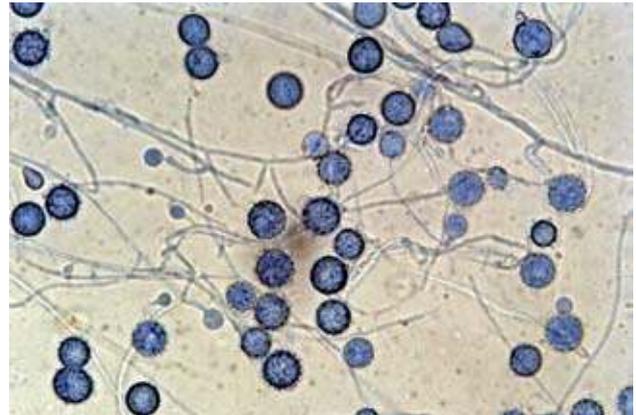


Figura 3b. Macroconidios característicos de *H. capsulatum* en cultivos de 15 días de desarrollo.

La inmunosupresión causada por el VIH, además de favorecer las infecciones mixtas, muchas veces modifica de manera radical el comportamiento clínico y, en su caso, el aspecto de las lesiones cutáneas.^{8,14}

En este paciente, además del ataque al estado general, aparecieron tres úlceras, la mayor de 300 cm² poco profunda, no dolorosa y con una duración de más de seis meses. Estas lesiones cutáneas no orientaban clínicamente hacia alguna patología específica.

En estos casos queda de manifiesto la importancia de realizar un protocolo de estudio ordenado y completo que incluya: 1) examen directo del exudado de las lesiones; 2) extendidos del exudado teñidos con Gram, Ziehl-Neelsen y Giemsa; 3) biopsia que debe dividirse en dos partes: una para estudio histológico donde se solicita que los cortes se tiñan al menos con tres técnicas (hematoxilina eosina, Ziehl-Neelsen y PAS) y el otro fragmento se envía para estudio microbiológico, donde previa maceración en mortero estéril se le practica también examen directo, extendidos con las tinciones mencionadas y se siembra en medios bacteriológicos, micológicos y de Lowenstein-Jensen.¹⁵

En este paciente, los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina permitieron establecer el diagnóstico de infección cutánea extragenital por virus del herpes simple. Además, la tinción de Grocott mostró en el tejido conectivo levaduras extracelulares que morfológicamente semejaban *Candida* sp. y donde el cultivo desarrollado en los medios de agar dextrosa Sabouraud simple y con antibióticos fue determinante para identificar esas levaduras y la fase parasitaria de *H. capsulatum*.

CONCLUSIONES

De acuerdo con las manifestaciones cutáneas habituales de ambas infecciones consideramos que en este caso las úlceras cutáneas extensas se debieron, principalmente, a la infección por virus del herpes simple. Las escasas levaduras extracelulares de *H. capsulatum* eran una manifestación de la invasión sistémica de este hongo. Este caso ilustra un fenómeno de infección simultánea por un virus y un hongo en una misma lesión cutánea, que es un hecho reportado en forma excepcional.

REFERENCIAS

1. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-4):1-207.
2. Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Trans Dis* 2012;39:154-160.
3. Alcántara SI, Carvalho C, João A, Vieira V. Hypertrophic perianal herpes successfully treated with imiquimod. *An Bras Dermatol* 2011;86:1185-1188.
4. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, et al. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:151-156.
5. Srivastava B, King B, Galan A. An unusual clinical and histologic presentation of disseminated cutaneous histoplasmosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;65:146-148.
6. Reyes M, Arenas LR, Pichardo P, Vick R, y col. Histoplasmosis cutánea y sida. *Gac Med Mex* 2003;139:270-275.
7. Bonifaz A, Chang P, Moreno K, Fernández-Fernández V, et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:481-486.
8. Jones AC, Migliorati CA, Baughman RA. The simultaneous occurrence of oral herpes simplex virus, cytomegalovirus, and histoplasmosis in a HIV-infected patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:334-339.
9. Lee JY, Peel R. Concurrent cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in skin biopsy specimens from two AIDS patients with facial CMV infection. *Am J Dermatopathol* 1989;11:136-143.
10. Marquez A, Straus S. Herpes simplex. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 2008;1873-1884.
11. Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology* 2001;202:211-219.
12. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:1-19.
13. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: Análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg* 2004; 6:8-15.
14. Aronis ML, Santos RP, Goldani LZ. Disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* co-infection in patients with AIDS. *Mycopathologia* 2011;173:233-236.
15. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. Técnicas de diagnóstico en micología cutánea. *Dermatología Rev Mex* 1999;43(Supl):s40-48.

Caso clínico

Cromoblastomicosis por *Phialophora verrucosa*. Reporte de un caso

Jaime Vargas-Arzola,* Leobardo Reyes-Velasco,* Aristeo Segura-Salvador,* Francisca Hernández-Hernández**

RESUMEN

La cromoblastomicosis es una enfermedad crónica de la piel y el tejido subcutáneo producida por hongos dematiáceos. El aspecto clínico de las lesiones orienta el diagnóstico y éste debe confirmarse mediante estudio micológico para determinar la especie causal. Se reporta el caso de un paciente indigente con cromoblastomicosis. Las sugerencias para el diagnóstico fueron: aspecto clínico de las lesiones confirmado por el examen directo y el cultivo. Se indicó tratamiento con 400 mg de itraconazol por día; sin embargo, debido a las condiciones socioeconómicas y mentales del paciente, no fue posible darle seguimiento. Este es uno de los pocos casos de cromoblastomicosis por *Phialophora verrucosa* reportados en México.

Palabras clave: cromomycosis, cromoblastomicosis, *Phialophora verrucosa*.

ABSTRACT

Chromoblastomycosis is a chronic disease of the skin and subcutaneous tissue caused by dematiaceous fungi. The clinical aspect of the lesions is fort suggestive for the diagnosis and it must be confirmed by mycological study in order to identify the etiological agent. We present a chromoblastomycosis case in an indigent patient. Diagnosis was suggested by clinical aspect of lesions and confirmed by direct examination and culture. Treatment with itraconazole 400 mg/day was established; however due to socioeconomic and health conditions, patient monitoring was impossible. This is one of the few *Phialophora verrucosa* chromoblastomycosis cases reported in Mexico.

Key words: chromomycosis, chromoblastomycosis, *Phialophora verrucosa*.

La cromoblastomicosis es una micosis subcutánea causada por hongos negros o dematiáceos, cuyos principales géneros son: *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Cladophialophora* (*Cladosporium*) y *Rhinochrysiella*. El primer caso formalmente reportado se atribuye a Lane y Medlar en 1915. El agente causal lo identificó Thaxter y lo nombró *Phialophora verrucosa*.¹ Este padecimiento es más frecuente en países de clima tropical y subtropical, entre los que sobresalen:

Brasil, Venezuela y Madagascar.^{2,3,4} En México se desconoce el número real de casos. En el Distrito Federal, Padilla reportó 88 casos registrados en el Centro Dermatológico Pascua de 1955 a 1996.⁵ En el estado de Veracruz se concentra la tercera parte de los casos atendidos en el Centro Dermatológico Pascua.⁶ Del Hospital General de México (SS), Bonifaz y su grupo reportaron 51 casos atendidos en 17 años y la mayoría eran de los estados de las costas del Golfo de México y del Pacífico.⁷ En México, como en otras partes del mundo, el principal agente causal es *F. pedrosoi*.⁶⁻⁹ En las regiones secas o semidesérticas de Australia y Venezuela el agente predominante es *C. carrionii*.^{3,10} Los hongos causantes de esta enfermedad tienen como hábitat el suelo y los vegetales.¹¹ La lesión es consecuencia de la inoculación traumática del hongo. Se describe un caso de cromoblastomicosis causado por *Phialophora verrucosa* en un paciente indigente del estado de Oaxaca.

* Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

** Laboratorio de Micología Médica Molecular. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Jaime Vargas-Arzola. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Correo electrónico: jvarzola@uabjo.mx
Recibido: 19 de octubre 2011. Aceptado: 2 de diciembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Arzola J, Reyes-Velasco L, Segura-Salvador A, Hernández-Hernández F. Cromoblastomicosis por *Phialophora verrucosa*. Reporte de un caso. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):141-144.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 76 años de edad, originario de Miahuatlán Oaxaca, indigente y con alcoholismo crónico. Tiene antecedentes familiares de diabetes. Inició su pa-

decimiento actual hace 30 años con un traumatismo en la extremidad inferior que se lo originó cuando recolectaba café y cacao en Tapachula, Chiapas. La lesión se inició como una pequeña úlcera; quince días después acudió con el médico, que le indicó tratamiento con antibióticos (penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico e itraconazol); no recuerda la dosis ni el tiempo de administración. El proceso infeccioso no desapareció y evolucionó hasta la situación actual. El paciente tiene condiciones físico-conductuales propias de su situación de indigencia. Las lesiones consisten en numerosas y pequeñas placas verrugosas, con aspecto de coliflor, localizadas en los dos tercios inferiores de la pierna y pie derechos; se observan algunos nódulos sobre todo en la periferia del área afectada, algunas cicatrices residuales, y diversas úlceras y fisuras de tamaño variable, con exudado purulento; las lesiones verrugosas están cubiertas de escama gruesa (Figura 1). Además, padece demencia, edema corporal generalizado y sordera avanzada. Se hizo el diagnóstico presuntivo de cromoblastomicosis y se inició el estudio micológico. El paciente no aceptó que se le tomara una biopsia para estudio histopatológico.

Estudio micológico

Para el examen directo se procesaron escamas obtenidas de la superficie cutánea con una gota de KOH al 40%. El cultivo se hizo en agar dextrosa Sabouraud sin y con antibióticos, e incubado a 28°C. Después de observar crecimiento fúngico, a partir de éste se realizó la obser-



Figura 1. Placas verrugosas que alternan con úlceras y zonas de atrofia.

vación microscópica del cultivo, que se contrastó con azul de algodón.

RESULTADOS

En el examen directo se encontraron numerosas estructuras redondas, de 4 a 10 μm de diámetro, marrón, de paredes gruesas, aisladas o agrupadas, con tabiques transversales y longitudinales (Figura 2). Los cultivos se desarrollaron entre los 10 y 20 días, constituidos por colonias gris-oscuras a negras, con aspecto veloso y de superficie elevada (Figura 3). En el microcultivo se observaron hifas regularmente tabicadas, pigmentadas y con fiálides elipsoidales, con abundantes conidios ovoides agrupados en la apertura de la fiálide (Figura 4). En el cultivo agar dextrosa Sabouraud sin antibiótico crecieron diferentes colonias bacterianas que se resembraron en diferentes medios bacteriológicos; bioquímicamente se identificaron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp, *Bacteroides* sp, *Peptostreptococcus* sp y *Fusobacterium* sp.

Con los datos clínicos y el estudio micológico se integró el diagnóstico de cromoblastomicosis causado por *Phialophora verrucosa* con impétigo secundario.

Se indicó tratamiento con itraconazol 400 mg/día. Veinte días después no se observaron cambios notables en las lesiones. El antimicótico estaba disponible para tres meses de tratamiento; sin embargo, el paciente abandonó el lugar donde habitaba. Por referencia de los vecinos, en los últimos días el paciente tuvo trastornos psiquiátricos.

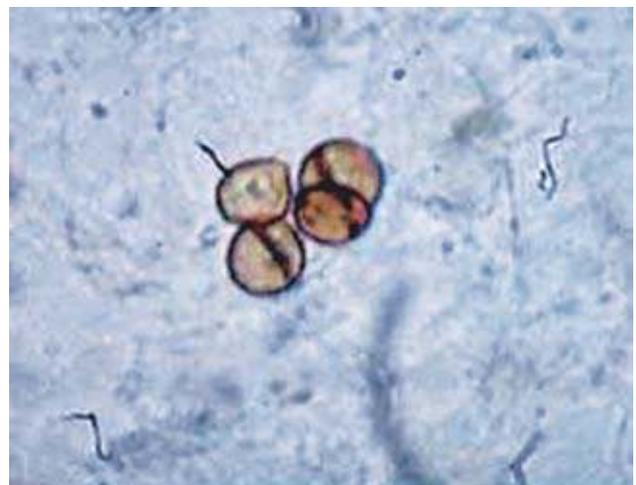


Figura 2. KOH con células pigmentadas, redondas con tabiques transversales, (células muriformes ó fumagoides).



Figura 3. Aspecto macroscópico del cultivo de *Phialophora verrucosa*.

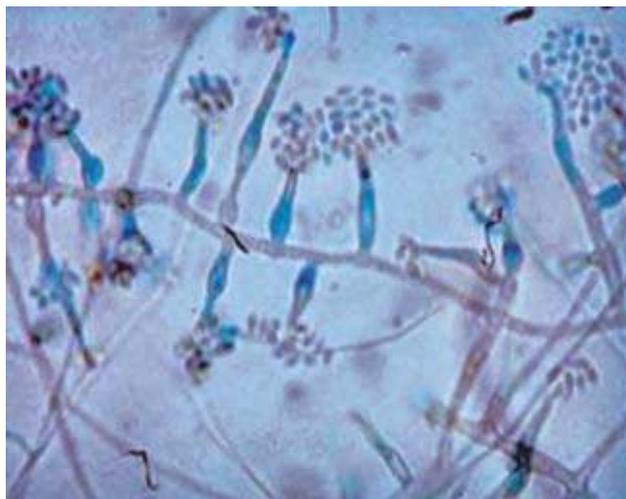


Figura 4. Aspecto microscópico del cultivo de *P. verrucosa*, con abundantes fiálides con filioconidios.

No fue posible dar seguimiento al caso porque se perdió el contacto con el paciente.

DISCUSIÓN

De acuerdo con un reporte del CDC, en México la frecuencia de micosis subcutáneas es: micetoma 61.9%;

esporotricosis 30.37% y cromoblastomicosis 6%.⁵ Sin embargo, de acuerdo con López-Martínez y su grupo 97.65% de los micetomas reportados son actinomicetomas, y sólo 2.35% son eumicetomas.¹² Así, la cromoblastomicosis realmente ocupa el segundo lugar después de la esporotricosis, que sería la micosis subcutánea más frecuente en México.

La cromoblastomicosis es una enfermedad de larga de evolución.² De 80 a 90% de los casos aparecen en las partes corporales expuestas a traumatismos.^{3,13,14} El 70% de los casos son asintomáticos y cuando hay síntomas predominan prurito y edolor.^{2,4} La observación de células muriformes en escamas o tejido es la piedra angular del diagnóstico. La aparición de colonias pigmentadas no es suficiente para determinar la causa; es necesario observar en los cultivos la morfología conidial. Hace poco se desarrollaron unos procedimientos moleculares que facilitan la identificación de los agentes de cromoblastomicosis con mayor precisión y rapidez.¹⁵

El caso clínico presentado es relevante porque:

- Se detectó como consecuencia de motivar y capacitar a los estudiantes de formación Químico-Biológica para identificar dermatopatía en las comunidades rurales; después, el diagnóstico se fundamenta con procedimientos de laboratorio al alcance en su propia Universidad.
- Phialophora verrucosa* es un microorganismo de baja frecuencia en México y como causa de cromoblastomicosis. El primer caso se reportó en 1985¹⁶ y la frecuencia actual es de 4%.⁷
- La cromoblastomicosis es un padecimiento asociado con la falta de servicios locales de salud y condiciones socioeconómicas deficientes. Esta situación favorece la cronicidad de la enfermedad, limita la respuesta terapéutica y eleva su costo.

CONCLUSIONES

La cromoblastomicosis es una enfermedad relativamente fácil de identificar, por lo que es de mucha utilidad sensibilizar y capacitar al personal paramédico para detectar los casos en estadio temprano y establecer el enlace con el clínico, quien administrará un tratamiento oportuno en los pacientes de las comunidades donde no se cuenta con un servicio médico permanente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Dewi Sánchez-Soriano, Dalia Vásquez-Cerero y José Ángel Cueva-Villanueva por su apoyo en el trabajo de campo.

REFERENCIAS

1. Rippon JW. Chromoblastomycosis. In: Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988;276-296.
2. Minotto R, Varejão Bernardi CD, Mallmann LF, Albano Edelweiss MI, Lúcia Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: A review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:585-592.
3. Pérez-Blanco M, Hernández-Valles R, García-Humbría L, Yegres F. Chromoblastomycosis in children and adolescents in the endemic area of the Falcón State, Venezuela. *Med Mycol* 2006; 44:467-471.
4. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel ER, Pecarrere JL. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:45-47.
5. Padilla-Desgarenes MC. Laboratorio de Micología. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997;6:182-185.
6. Lavallo P, Padilla MC, Mora S, Reynoso S, Rodríguez J. Micetomas, cromomicosis y esporotricosis en el estado de Veracruz. Datos del servicio de micología del Centro Dermatológico Pascua (1956-2001). *Dermatología Rev Mex* 2006;48:13-27.
7. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001;44:1-7.
8. Saeb M, Arenas R. Cromomicosis: informe de cinco casos con énfasis histológico y terapéutico. *Dermatol Venezolana* 1999;37:46-50.
9. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol* 2007;25:188-194.
10. Rondón F, Yegres F, Richard-Yegres N. Detección en familiares de casos incipientes de cromomicosis por *Cladophialophora carrionii* en la zona endémica del Estado Falcón, Venezuela. *Croizatia* 2007;8:43-50.
11. Vicente VA, Attili-Angelis D, Pie MR, Queiroz-Telles F, et al. Environmental isolation of black yeast-like fungi involved in human infection. *Studies in Mycology* 2008;61:137-144.
12. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Grupo de estudio del micetoma en México. Datos epidemiológicos del micetoma en México. *Dermatología* 2006;19:5-12.
13. Correia RTM, Valente NYS, Criado PR, Martins JEC. Chromoblastomycosis: study of 27 cases and review of medical literature. *An Bras Dermatol* 2010;85:448-454.
14. Pradhan SV, Talwar OP, Ghosh A, Swami RM, Shiva Raj KC, Gupta S. Chromoblastomycosis in Nepal: A study of 13 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:176-178.
15. Abliz P, Fukushima K, Takizawa K, Nishimura K. Identification of pathogenic dematiaceous fungi and related taxa based on large subunit ribosomal DNA D1/D2 domain sequence analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:41-49.
16. Bonifaz A, Arias I, Guerrero HM. Cromomicosis por *Phialophora verrucosa*: comunicación del primer caso en México. *Dermatol Rev Mex* 1985;29:5-12.

Caso clínico

Tiña inflamatoria de la cabeza por *Trichophyton mentagrophytes* transmitida por un hámster

María del Carmen Padilla Desgarenes,* Sara Pérez Cortés,** Donají Sánchez Ferra***

RESUMEN

La tiña de la cabeza es una micosis común en pacientes pediátricos. Se comunica el caso de un niño de siete años de edad con tiña inflamatoria ocasionada por *Trichophyton mentagrophytes var mentagrophytes* transmitida por un hámster. Se realiza una breve revisión de la bibliografía.

Palabras clave: tiña de la cabeza, *Trichophyton mentagrophytes*, hámster.

ABSTRACT

The tinea capitis in childhood is very common. We report a 7 year old boy with tinea capitis due a *Trichophyton mentagrophytes*. A brief review is made of the literature.

Key words: tinea capitis, *Trichophyton mentagrophytes*, hamster.

La tiña de la cabeza es la parasitación por dermatofitos del pelo de la piel cabelluda. Los dermatofitos son un grupo de hongos capaces de parasitar tejidos queratinizados, como el estrato córneo de la epidermis, las uñas y el pelo; esta colonización se debe a que utilizan la queratina como fuente de nutrientes. Los dermatofitos pertenecen a tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que pueden adquirirse de persona a persona (antropofílicos), de los animales (zoofílicos) y de la tierra (geofílicos).

La tiña de la cabeza es un padecimiento que afecta, preferentemente, a la población infantil, predomina la

variedad seca y la inflamatoria se manifiesta incluso en 10% de los casos. En la pubertad existen modificaciones en la secreción sebácea y el pH que actúan como fungistáticos, lo que ocasiona que la mayoría de los casos se curen espontáneamente en esta etapa de la vida.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de siete años de edad, originario y residente de Nezahualcóyotl, Estado de México, con dermatosis en la cabeza que afecta la piel cabelluda y de ésta, la región parietal izquierda. Dermatosis monomorfa constituida por: eritema, escama fina, pústulas, costras melicéricas y hemáticas que confluyen para formar una placa pseudoalopécica de 3 x 4 cm, con pelos cortos, dolorosa a la palpación. En el resto de la piel y los anexos tenía adenopatías retroauriculares y submandibulares, dolorosas.

El padecimiento se inició un mes previo a la consulta, con caída de cabello que formó una placa pseudoalopécica, con pústulas. Este cuadro se acompañó de dolor en el área afectada y fiebre. Recibió tratamiento tópico con cremas de miconazol y la combinación de betametasona-clotrimazol-gentamicina durante 15 días, medicación que suspendió dos semanas antes de acudir a nuestra institución.

* Jefa del servicio de Micología.

** Médico adscrito.

*** Residente del tercer año.
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. México, DF.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Padilla. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Dr. Vértiz 464, colonia Buenos Aires México 06780, DF. Correo electrónico:

Recibido: enero 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Padilla-Desgarenes MC, Pérez-Cortés S, Sánchez-Ferra D. Tiña inflamatoria de la cabeza por *Trichophyton mentagrophytes* transmitida por un hámster. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(2):145-149.

www.nietoeditores.com.mx

Con los datos anteriores se integró el diagnóstico clínico presuntivo de tiña inflamatoria de la cabeza (querión de Celso), por lo que se realizó un estudio micológico, que en el examen directo mostró parasitación del pelo ecto-endótrix de tipo microide. En el cultivo se desarrollaron colonias blancas, de aspecto pulverulento, con reverso de color ocre. En el estudio microscópico del cultivo se observaron micelios en espiral o zarcillos, y abundantes microconidios redondos arracimados. Con todo lo anterior se integró el diagnóstico de tiña inflamatoria de la cabeza (querión de Celso) por *T. mentagrophytes var mentagrophytes*.

Se inició tratamiento con griseofulvina micronizada a la dosis de 15 mg/kg/día durante tres meses y prednisona, inicialmente a dosis de 0.3 mg/kg/día, con dosis de reducción por espacio de cuatro semanas y fomentos con sulfato de cobre. Con esto se logró disminuir las lesiones desde las cuatro semanas de tratamiento, con curación clínica posterior.

Se interrogó, intencionalmente, la convivencia con animales; el paciente refirió tener dos hámsters. Se le pidió que trajera al Centro Dermatológico Pascua las mascotas, porque refirió que uno de ellos tenía zonas sin pelo. Se corroboró la existencia de placas pseudoalopécicas, de las que se tomó una muestra para estudio micológico; la mascota se trató con terbinafina tópica.

DISCUSIÓN

La tiña de la cabeza se clasificó según el patrón microscópico de invasión fúngica como endothrix, con dos variedades (tricofítica y fávica) y el tipo ecto-endothrix con tres variedades (microspórica, microide y megasporada).²

La tiña inflamatoria de la cabeza es un padecimiento poco frecuente, con síntomas dependientes, en gran medida, de la respuesta inmunológica del huésped y no sólo de la acción del hongo. La inmunidad celular en el paciente inmunocompetente se efectúa mediante el proceso que elimina al hongo, pero también al folículo piloso. Este enérgico estado inflamatorio puede dejar alopecia permanente en las áreas afectadas.³

EPIDEMIOLOGÍA

La tiña de la cabeza es propia de la infancia incluso en 97% de los casos, con discreto predominio en varones (52%) en

relación con las mujeres (48%). Se observa en 69% de los preescolares y escolares. El porcentaje en los individuos mayores de 18 años es de 2.4%. El agente causal más frecuente en México es *M. canis* con 80%, *T. tonsurans* ocupa el segundo lugar con 15% y otros dermatofitos (*T. mentagrophytes*, *M. gypseum* y *T. violaceum*) 5%.^{1,2}

En México es más frecuente la tiña seca (90%) que la inflamatoria (10%). Los agentes causales más frecuentes de querión de Celso son *Microsporium canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes*.¹

En el Centro Dermatológico Pascua, de 1993 a 2002 se reportaron 42 casos de tiña inflamatoria de la cabeza. Los agentes causales fueron: *T. tonsurans* (48.8%) seguido de *M. canis* (31.4%) y en tercer lugar *T. mentagrophytes* (8.1%).¹

El agente etiológico varía en los diferentes continentes y de un país a otro. En la tiña de la cabeza *Microsporium canis* es el patógeno predominante en todo el mundo, en tanto que *Trichophyton tonsurans* es el principal agente causal en Estados Unidos.⁴



Figura 1. Aspecto clínico en la visita de inicio



Figura 2. Placa pseudoalopécica con eritema, escama fina, pústulas y costras melicéricas.

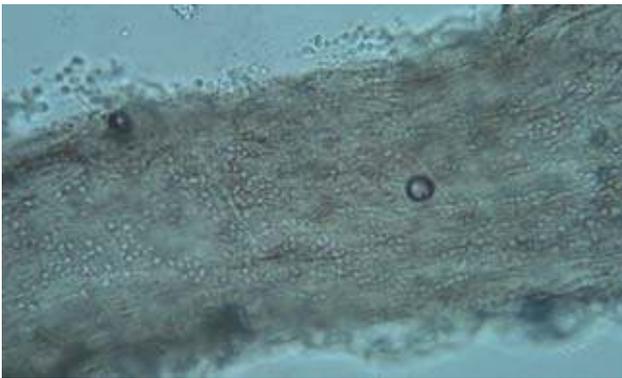


Figura 3. Examen directo con parasitación ecto-endotrix.



Figura 4. Colonias blancas, de aspecto pulverulento de *T. mentagrophytes*

CUADRO CLÍNICO

El aspecto clínico de la tiña de la cabeza depende de la forma de invasión del pelo por los hongos patógenos (ectotrix o ecto-endotrix), la cantidad del inóculo y el estado inmunológico del huésped. La presentación es muy variable, desde un estado de portador asintomático, escama difusa, hasta zonas pseudoalopécicas.⁵

La tiña de la cabeza tiene tres variedades clínicas: seca, inflamatoria y fávica.

La variedad seca se divide en: microspórica y tricofítica:

Microspórica

Casi siempre es de placa única, grande, pseudoalopécica, con pelos cortados al mismo nivel (cortos, gruesos, quebradizos y deformados), envueltos en una vaina blanquecina; con escama fina en la superficie y prurito de grado variable. Al examen directo, la parasitación es ectoendotrix, característica de *Microsporum canis*.

Tricofítica

Placas pseudoalopécicas pequeñas y numerosas, en donde los pelos parasitados se mezclan con los sanos. Los pelos se ven como puntos negros engastados en el orificio folicular conocidos como “granos de pólvora”. La parasitación es endotrix.

Tiña inflamatoria o querión de Celso

Se caracteriza por una placa pseudoalopécica dolorosa en la que se observan: eritema, pústulas y abscesos, con una prominencia ocasional cubierta por costras melicéricas. Se acompaña de adenopatía regional dolorosa. El estado general de los pacientes puede verse afectado en algunos casos que se cuenta con cuadros febriles, cuando la reacción inflamatoria es muy intensa, al desaparecer puede dejar áreas con alopecia permanente.^{2,6}

Tiña fávica

Es excepcional en México y frecuente en Europa en el siglo XIX y primera mitad del XX. Persiste en forma endémica en Groenlandia, Oriente Medio, Norte y Sur de África Central, esporádicamente en Estados Unidos, Gran Bretaña, Pakistán y Australia. Aparece en niños y adultos en varios miembros de una misma familia. Los pelos se aprecian decolorados, sin brillo, no se rompen a corta distancia de



Figura 5. Reverso color ocre del cultivo de *T. mentagrophytes*

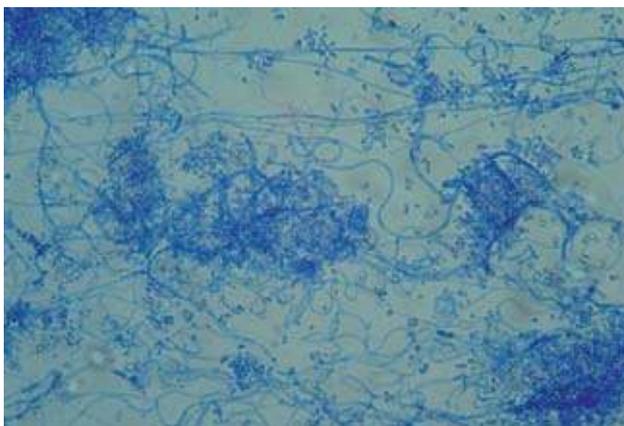


Figura 6. Aspecto microscópico del cultivo: zarcillos y abundantes microconidios.



Figura 7. Curación clínica a los dos meses de tratamiento



Figura 8. Placa pseudoalopécica, con escama fina en el hámster.

la piel y son más largos que los de otras tiñas. Tiene las características cazoletas amarillentas, constituidas por el micelio del hongo (godete fávico), que desprende un olor característico, al que se ha denominado “ratón mojado”. Cuando desaparece puede dejar una zona alopécica.²

DIAGNÓSTICO

El examen con luz de Wood representa un apoyo importante porque es una herramienta accesible. Es negativo en tiñas tricofíticas porque predomina la infección de tipo endothrix, que no produce la característica fluorescencia amarillo-verdosa, observada con dermatofitos que ocasionan parasitación de tipo ecto-endothrix, como *M. canis* y *M. audouinii*; también puede realizarse la exploración con ayuda del dermatoscopio.⁷

El examen directo es el método más sencillo y práctico. Se toman muestras de la placa pseudoalopécica de los pelos cortos (parasitados) con una pinza de depilar y se colocan en el portaobjetos con solución de KOH o lactofenol y se observa el tipo de parasitación del pelo.

El tiempo de incubación de las colonias es de 15 a 30 días, y las características morfológicas macroscópicas y microscópicas son la clave para la identificación taxonómica de los dermatofitos.⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La variedad inflamatoria debe diferenciarse con foliculitis decalvante, abscesos piógenos, dermatitis pustulosa erosiva del cuero cabelludo, ántrax cutáneo. En los casos con alopecia permanente se establece el diagnóstico diferencial con alopecia areata o alopecia cicatrizal, entre otros.^{1,8}

TRATAMIENTO

Aunque en la actualidad contamos con diversos antimicóticos, la griseofulvina sigue siendo el tratamiento de elección en la tiña de la cabeza; es un antimicótico fungistático cuya dosis oral recomendada es 10-20 mg/kg/día.

En los pacientes con tiña inflamatoria se aconseja agregar prednisona a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/ día, por su efecto antiinflamatorio para evitar la alopecia permanente.^{6,9}

En caso de existir contraindicación a la prednisona pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroides para controlar la reacción inflamatoria.

En pacientes en quienes esté contraindicada la griseofulvina o no haya una buena respuesta, se han propuesto como alternativa terapéutica otros antifúngicos, como terbinafina y traconazol.

COMENTARIO

Este caso de tiña inflamatoria de la cabeza asume un interés especial debido a que fue causada por la variedad zoofílica de *T. mentagrophytes* transmitido por un hámster. Este dermatofito puede encontrarse en roedores, incluso en estado de portador, ocasiona tiña inflamatoria con mayor frecuencia que las especies antropofílicas.

Debe insistirse en la elaboración de una historia clínica exhaustiva, con un interrogatorio dirigido en relación con el contacto con animales, porque actualmente los niños tienen mascotas en las que no pensamos, como este tipo de roedores.

Es importante insistir que el tratamiento con griseofulvina sigue siendo de elección, dando el beneficio de la adición de prednisona, a dosis antiinflamatorias, con reducción paulatina, para evitar la alopecia permanente.

REFERENCIAS

1. Flores Q. Tiña de la cabeza en el Centro Dermatológico Pascua de 1993 a 2002. Trabajo de Investigación Clínica. Tesis, Facultad de Medicina, UNAM. México DF, 2004.
2. Padilla DM, Rodríguez O. Micosis superficiales. En: Narro RJ, Rivero SO, López BJ, et al. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. 3ª ed. México: El Manual Moderno, 2008;879-887.
3. Venadero AF, Padilla DM, Guzmán EC. Tiña inflamatoria de la cabeza (querión de Celso) por *Microsporum canis*. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2006;15:35-39.
4. Elewski BE. Treatment of tinea capitis: beyond griseofulvin. J Am Acad Dermatol 1999;40:S27-30.
5. Elewski BE. Tinea capitis: A current perspective. J Am Acad Dermatol 2000;42 Pt 1:1-20.
6. Padilla DM, Trejo RJ, Sánchez RA. Tiña inflamatoria de la cabeza por *Trichophyton tonsurans*, comunicación de dos casos. Rev Cent Dermatol Pascua 2000;9:172-176.
7. Elewski BE. Cutaneous mycoses in children. Br J Dermatol 1996;134 Suppl 46:7-11.
8. Schwartz RA, Janniger CK. Tinea capitis. Cutis 1995;55:29-33.
9. Crespi HG. Terapéutica de la tiña. Act Terap Dermatol 1994;17:181-184.

Resúmenes

Denise J Hermans MD, Ingrid M van Beynum MD, Leonardus J Shultze Kool PhD, Peter C van de Kerkhof PhD, Marcus H Wijnen PhD, Catharina J van der Vleuten PhD. Propranolol, un tratamiento prometedor para hemangiomas infantiles ulcerados: estudio de 20 casos con controles históricos (*Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls*). *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):833-838

Antecedentes: la ulceración es una complicación común, pero poco comprendida, de los hemangiomas infantiles, que es difícil de controlar.

Objetivo: investigar el posible papel de la monoterapia con propranolol en hemangiomas infantiles ulcerados.

Material y método: se dio propranolol a 20 pacientes con hemangiomas infantiles que sufrieron ulceración al inicio del tratamiento (edad promedio al inicio del tratamiento, 3.5 meses). Después de una evaluación cardiaca se administró propranolol en dosis progresivas de 2 a 2.5 mg/kg/día, dividido en tres dosis. Se monitorizó la tensión arterial, frecuencia cardiaca y las concentraciones de glucosa en ayuno durante tres días en el hospital. En ausencia de complicaciones se continuó el tratamiento en casa hasta la edad aproximada de un año. Los 20 pacientes se parearon con 20 controles históricos que no recibieron propranolol de manera aleatoria, utilizando fotos según tipo, localización y tamaño del hemangioma infantil, así como la extensión de la ulceración y la edad de inicio de la ulceración.

Resultados: el tiempo para la curación completa de la úlcera fue significativamente más corto en el grupo tratado con propranolol en comparación con el grupo control (8.7 vs 22.4 semanas; $P < .015$). En el grupo tratado con propranolol la tendencia de la duración de la úlcera fue menor al inicio del tratamiento en etapas más tempranas.

Conclusiones: el propranolol reduce la duración de la úlcera en hemangiomas infantiles y parece ser más

efectivo cuando se inicia en etapas tempranas. Se propone el propranolol como tratamiento de primera elección en hemangiomas infantiles.

Dra. María José Villaseñor Díaz

Melnik B. Diet in Acne: Further evidence for the role of nutrient signalling in Acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol* 2012;92

La evidencia reciente subraya la importancia de la dieta occidental en la patogenia del acné porque no lo padecen quienes consumen dietas paleolíticas con baja carga glucémica y sin consumo de leche. Dos estudios controlados, con asignación al azar, aportaron evidencia de los efectos terapéuticos benéficos de las dietas bajas en carbohidratos. La evidencia epidemiológica confirma que la leche tiene un efecto promotor y agravante del acné. El entendimiento de la vía del complejo 1 de la cinasa sensible a nutrientes de rapamicina (mTORC1) permite observar en la señalización del acné por una carga glucémica alta, con incremento de la insulina, del IGF-1 y en la vía de la leucina debido al consumo de la leche.

El acné debe considerarse una enfermedad conducida por mTORC1, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer inducidos por dietas occidentales. El consejo temprano en cuanto a dieta para adolescentes con acné aporta una oportunidad para disminuir el acné y reducir los efectos adversos a largo plazo de las dietas occidentales.

Mary Carmen de la Torre Sánchez

Blume-Peytavi U, Kathrin Hillmann, Ekkehart Dietz. Estudio aleatorio, doble ciego, de minoxidil espuma al 5% una vez al día versus minoxidil al 2% en solución dos veces al día en el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres. (*A randomized, single blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women*). *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1126-1134

La alopecia androgenética es la causa más común de alopecia en hombres y mujeres. Entre las mujeres sanas, alrededor de 6 a 38% experimentará un grado de pérdida de cabello en el área frontoparietal. En la actualidad, las soluciones tópicas de minoxidil son el único medicamento aprobado clínicamente para incrementar la densidad del cabello en mujeres con alopecia androgenética. El mecanismo de acción del minoxidil se desconoce. Aunque la mayoría de las soluciones tópicas de minoxidil son bien toleradas, en ocasiones los pacientes experimentan prurito, descamación e intolerancia local, debido a que la mayor parte de las soluciones tópicas de minoxidil contienen propionil-glicol, un potencial irritante cutáneo. Las soluciones tópicas de minoxidil se recomiendan para aplicación dos veces al día, requisito poco práctico para la mayoría de los pacientes que contribuye al incumplimiento del tratamiento.

El objetivo de este estudio fue: comparar la eficacia, seguridad y aceptación y para mostrar la no inferioridad del tratamiento con minoxidil tópico en espuma al 5% aplicado una vez al día contra dos veces con solución tópica de minoxidil al 2% en mujeres con alopecia androgenética.

Método: se asignaron al azar 113 mujeres con alopecia androgenética para recibir tratamiento con minoxidil tópico en espuma al 5% (n=56) ó minoxidil tópico en solución al 2% (n=57) durante 24 semanas. El parámetro principal de eficacia fue el cambio en sitios sin cabello, como la línea basal y el conteo de pelo a las 24 semanas. El parámetro secundario incluyó el ancho del cabello de lugares sin crecimiento de cabello; en general, la eficacia se revisó fotográficamente por evaluadores internacionales, sin conocer el tratamiento utilizado.

Resultados: después de 24 semanas, las mujeres que recibieron minoxidil tópico en espuma una vez al día no mostraron diferencia significativa en relación con minoxidil tópico en solución al 2% dos veces al día en cuanto a conteo de cabello, ni en el ancho de éste en el área sin crecimiento seleccionada previamente. Las mujeres que se aplicaron minoxidil tópico en espuma al 5% refirieron tasas más bajas de intolerancia local (p=0.046), sobre todo en el prurito y la descamación en comparación de minoxidil tópico en solución al 2%.

En conclusión: la aplicación de minoxidil tópico en espuma al 5% una vez al día no es inferior y es igualmente efectivo para estimular el crecimiento del cabello

con minoxidil tópico en solución al 2% dos veces al día en mujeres con alopecia androgenética y tiene ventajas prácticas y menos efectos secundarios.

Dr. Dante Villamil Cerda

Ramos-e-Silva M, Pereira AL, Ramos-e-Silva S, Piñeiro-Maceira J. Oleoma: complicación por aplicación de mesoterapia para celulitis. (Oleoma: rare complication of mesotherapy for cellulite). Int J Dermatol 2012;51(2):162-167

Antecedentes: la mesoterapia o intradermoterapia se utiliza como un procedimiento cosmético para múltiples propósitos, incluida la celulitis. Se han descrito múltiples complicaciones asociadas con este procedimiento como infección, paniculitis, necrosis, entre otras.

Método: reporte de un caso de oleoma en una paciente femenina de 32 años de edad con antecedentes de aplicación de mesoterapia dos años previos al cuadro clínico. La paciente tuvo prurito intenso. Las lesiones desaparecieron parcialmente cuando las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos, aunque no disminuyó el prurito.

Resultados: el tratamiento con colchicina produjo mejoría completa de las lesiones y del prurito, con hiperpigmentación y cicatrices atróficas residuales.

Conclusiones: se requieren más estudios que avalen la eficacia y seguridad de la mesoterapia. Se desconoce el tratamiento de sus complicaciones, como el oleoma. La colchicina ha demostrado su eficacia en reportes de caso.

Martha Patricia Solís Arias

Denise J Hermans MD, Ingrid M van Beynum MD, Leonardus J Shultze Kool PhD, Peter C van de Kerkhof PhD, Marcus H Wijnen PhD, Catharina J van der Vleuten PhD. Propranolol, un tratamiento prometedor para hemangiomas infantiles ulcerados: estudio de 20 casos con controles históricos (Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls). J Am Acad Dermatol 2011;64(5):833-838

Antecedentes: la ulceración es una complicación común, pero poco comprendida, de los hemangiomas infantiles, que es difícil de controlar.

Objetivo: investigar el posible papel de la monoterapia con propranolol en hemangiomas infantiles ulcerados.

Material y método: se dio propranolol a 20 pacientes con hemangiomas infantiles que sufrieron ulceración al inicio del tratamiento (edad promedio al inicio del tratamiento, 3.5 meses). Después de una evaluación cardiaca se administró propranolol en dosis progresivas de 2 a 2.5 mg/kg/día, dividido en tres dosis. Se monitorizó la tensión arterial, frecuencia cardiaca y las concentraciones de glucosa en ayuno durante tres días en el hospital. En ausencia de complicaciones se continuó el tratamiento en casa hasta la edad aproximada de un año. Los 20 pacientes se parearon con 20 controles históricos que no recibieron propranolol de manera aleatoria, utilizando fotos según tipo, localización y tamaño del hemangioma infantil, así como la extensión de la ulceración y la edad de inicio de la ulceración.

Resultados: el tiempo para la curación completa de la úlcera fue significativamente más corto en el grupo tratado con propranolol en comparación con el grupo control (8.7 vs 22.4 semanas; $P < .015$). En el grupo tratado con propranolol la tendencia de la duración de la úlcera fue menor al inicio del tratamiento en etapas más tempranas.

Conclusiones: el propranolol reduce la duración de la úlcera en hemangiomas infantiles y parece ser más efectivo cuando se inicia en etapas tempranas. Se propone el propranolol como tratamiento de primera elección en hemangiomas infantiles.

Dra. María José Villaseñor Díaz

Melnik B. Diet in Acne: Further evidence for the role of nutrient signalling in Acne pathogenesis. Acta Derm Venereol 2012;92

La evidencia reciente subraya la importancia de la dieta occidental en la patogenia del acné porque no lo padecen quienes consumen dietas paleolíticas con baja carga glucémica y sin consumo de leche. Dos estudios controlados, con asignación al azar, aportaron evidencia de los efectos terapéuticos benéficos de las dietas bajas en carbohidratos. La evidencia epidemiológica confirma que la leche tiene un efecto promotor y agravante del acné. El entendimiento de la vía del complejo 1 de la cinasa sensible a nutrientes de rapamicina (mTORC1) permite observar en la señalización del acné por una carga glucémica alta,

con incremento de la insulina, del IGF-1 y en la vía de la leucina debido al consumo de la leche.

El acné debe considerarse una enfermedad conducida por mTORC1, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer inducidos por dietas occidentales. El consejo temprano en cuanto a dieta para adolescentes con acné aporta una oportunidad para disminuir el acné y reducir los efectos adversos a largo plazo de las dietas occidentales.

Mary Carmen de la Torre Sánchez

Blume-Peytavi U, Kathrin Hillmann, Ekkehart Dietz. Estudio aleatorio, doble ciego, de minoxidil espuma al 5% una vez al día versus minoxidil al 2% en solución dos veces al día en el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres. (A randomized, single blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women). J Am Acad Dermatol 2011;65:1126-1134

La alopecia androgenética es la causa más común de alopecia en hombres y mujeres. Entre las mujeres sanas, alrededor de 6 a 38% experimentará un grado de pérdida de cabello en el área frontoparietal. En la actualidad, las soluciones tópicas de minoxidil son el único medicamento aprobado clínicamente para incrementar la densidad del cabello en mujeres con alopecia androgenética. El mecanismo de acción del minoxidil se desconoce. Aunque la mayoría de las soluciones tópicas de minoxidil son bien toleradas, en ocasiones los pacientes experimentan prurito, descamación e intolerancia local, debido a que la mayor parte de las soluciones tópicas de minoxidil contienen propionil-glicol, un potencial irritante cutáneo. Las soluciones tópicas de minoxidil se recomiendan para aplicación dos veces al día, requisito poco práctico para la mayoría de los pacientes que contribuye al incumplimiento del tratamiento.

El objetivo de este estudio fue: comparar la eficacia, seguridad y aceptación y para mostrar la no inferioridad del tratamiento con minoxidil tópico en espuma al 5% aplicado una vez al día contra dos veces con solución tópica de minoxidil al 2% en mujeres con alopecia androgenética.

Método: se asignaron al azar 113 mujeres con alopecia androgenética para recibir tratamiento con minoxidil

tópico en espuma al 5% (n=56) ó minoxidil tópico en solución al 2% (n=57) durante 24 semanas. El parámetro principal de eficacia fue el cambio en sitios sin cabello, como la línea basal y el conteo de pelo a las 24 semanas. El parámetro secundario incluyó el ancho del cabello de lugares sin crecimiento de cabello; en general, la eficacia se revisó fotográficamente por evaluadores internacionales, sin conocer el tratamiento utilizado.

Resultados: después de 24 semanas, las mujeres que recibieron minoxidil tópico en espuma una vez al día no mostraron diferencia significativa en relación con minoxidil tópico en solución al 2% dos veces al día en cuanto a conteo de cabello, ni en el ancho de éste en el área sin crecimiento seleccionada previamente. Las mujeres que se aplicaron minoxidil tópico en espuma al 5% refirieron tasas más bajas de intolerancia local ($p=0.046$), sobre todo en el prurito y la descamación en comparación de minoxidil tópico en solución al 2%.

En conclusión: la aplicación de minoxidil tópico en espuma al 5% una vez al día no es inferior y es igualmente efectivo para estimular el crecimiento del cabello con minoxidil tópico en solución al 2% dos veces al día en mujeres con alopecia androgenética y tiene ventajas prácticas y menos efectos secundarios.

Dr. Dante Villamil Cerda

Ramos-e-Silva M, Pereira AL, Ramos-e-Silva S, Piñeiro-Maceira J. Oleoma: complicación por aplicación de mesoterapia para celulitis. (Oleoma: rare complication of mesotherapy for cellulite). Int J Dermatol 2012;51(2):162-167

Antecedentes: la mesoterapia o intradermoterapia se utiliza como un procedimiento cosmético para múltiples propósitos, incluida la celulitis. Se han descrito múltiples complicaciones asociadas con este procedimiento como infección, paniculitis, necrosis, entre otras.

Método: reporte de un caso de oleoma en una paciente femenina de 32 años de edad con antecedentes de aplicación de mesoterapia dos años previos al cuadro clínico. La paciente tuvo prurito intenso. Las lesiones desaparecieron parcialmente cuando las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos, aunque no disminuyó el prurito.

Resultados: el tratamiento con colchicina produjo mejoría completa de las lesiones y del prurito, con hiperpigmentación y cicatrices atróficas residuales.

Conclusiones: se requieren más estudios que avalen la eficacia y seguridad de la mesoterapia. Se desconoce el tratamiento de sus complicaciones, como el oleoma. La colchicina ha demostrado su eficacia en reportes de caso.

Martha Patricia Solís Arias

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse por correo electrónico (lalonzo.revistaderma@gmail.com; a.bonifaz@yahoo.com; articulos@nietoeditores.com.mx) junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.

2. El manuscrito comprende:

- 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.

- 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm

- 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.

- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser “alta resolución”.
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”. Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. *Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page*. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.