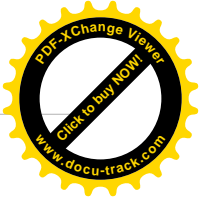
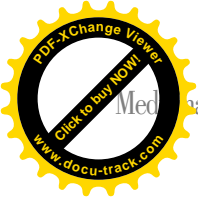




- Perz, J. F., Craig, A. S. & Schaffner, W. (2001). Mixed outbreak of parainfluenza type 1 and influenza B associated with tourism and air travel. *Int J Infect Dis* 5(4), 189-191.
- Pyrk K, Berkhout B, van der Hoek L. 2007. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(2):245-253.
- Redshaw, N., Wood, C., Rich, F., Grimwood, K. & Kirman, J. R. (2007). Human bocavirus in infants, New Zealand. *Emerg Infect Dis* 13(11), 1797-1799.
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S. et al., (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300(5624), 1394-1399.
- Sato, K., Morishita, T., Nobusawa, E. et al. (2000). Surveillance of influenza viruses isolated from travellers at Nagoya International Airport. *Epidemiol Infect* 124(3), 507-514.
- Schildgen O, Muller A, Allander T et al. 2008. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 21(2):291-304.
- Van der Hoek L. 2007. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther* 12(4 PtB):651-658.
- Sloots, T. P., McErlean, P., Speicher, D. J., Arden, K. E., Nissen, M. D. & Mackay, I. M. (2006). Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 35(1), 99-102.
- Smit M, Beynon KA, Murdoch DR, Jennings LC. 2007. Comparison of the NOW Influenza A & B, NOW Flu B, and Directigen Flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57(1):67-70.
- Song, H. D., Tu, C. C., Zhang, G. W et al (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(7), 2430-2435.
- Tan W. C. (2005). Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 11(1), 21-26.
- Traves SL, Proud D. 2007. Viral-associated exacerbations of asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol* 7(3):252-258.
- Vainionpaa, R. & Hyypia, T. (1994). Biology of parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 7(2), 265-275.
- van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J. Et al (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7(6), 719-724.
- van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F. Et al. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10(4), 368-373.
- Vijaykrishna, D., Smith, G. J., Zhang, J. X., Peiris, J. S., Chen, H. & Guan, Y. (2007). Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J Virol* 81(8), 4012-4020.
- Wang, M., Yan, M., Xu, H. et al (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69(4), 635-664.
- Whelan, E. A., Lawson, C. C., Grajewski et al (2003). Prevalence of respiratory symptoms among female flight attendants and teachers. *Occup Environ Med* 60(12), 929-934.
- WHO (2003a). Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11, Geneva: World Health Organization
- WHO (2003b). Summary of SARS and air travel. Geneva: World Health Organization. (Retrieved January, 2008, from <http://www.who.int/csr/sars/travel/airtravel/en/print.html>).
- WHO (2003c). Update 62-more than 8000 cases reported globally, situation in Taiwan, data on in-flight transmission, report on Henan province, China. Geneva: World Health Organization.
- (WHO (2007). Acute respiratory infections in children.
- (Wilder-Smith, A., Leong, H. N. & Villacian, J. S. (2003). In-flight transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): a case report. *J Travel Med* 10(5), 299-300.
- Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M. et al (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79(2), 884-895.
- Woo, P. C., Wang, M., Lau, S. K. et al (2007). Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses-reveals unique group and subgroup features. *J Virol* 81(4), 1574-1585.
- Xu, X., Liu, Y., Weiss, S., Arnold, E., Sarafianos, S. G. & Ding, J. (2003). Molecular model of SARS coronavirus polymerase: implications for biochemical functions and drug design. *Nucleic Acids Res* 31(24), 7117-7130.



Infecciones pulmonares importadas

I Parte: infecciones producidas por hongos

FERRAN SÁNCHEZ-REUS
CARMEN MUÑOZ BATET

Servicio de Microbiología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Av. Sant Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 93 291 9071 Fax. 93 291 9070

e-mail: fsanchezr@santpau.cat

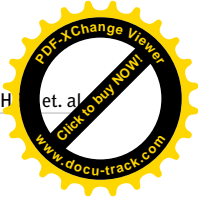
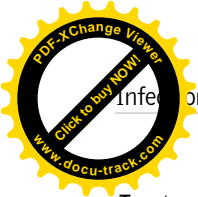
RESUMEN

La infección micótica pulmonar se produce por la inhalación de esporas fúngicas y su posterior desarrollo en el parénquima pulmonar, existiendo un gran número de hongos capaces de causar una micosis pulmonar si bien, en nuestro medio, se trata de hongos oportunistas que precisan de una inmunosupresión grave para poder causar un proceso invasivo.

Algunos hongos, capaces de causar infección pulmonar invasiva en el paciente inmunocompetente, únicamente se localizan en determinadas áreas geográficas o son en estas mucho más prevalentes, de modo que pueden causar brotes en viajeros procedentes de dichas zonas o cursar como una infección crónica en pacientes inmigrantes o antiguos viajeros de las zonas endémicas.

De entre estas micosis, la más frecuente es la histoplasmosis, causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, endémica en una extensa región del continente americano, seguida de la paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) y, ya a más distancia, la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) y la coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*), si bien esta última destaca por la gravedad de su cuadro clínico. La penicilliosis (*Penicillium marneffeï*) es también una micosis pulmonar invasiva que afecta al paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. También pueden causar micosis pulmonar invasiva *Sporothrix schenckii* y *Cryptococcus gattii*, hongos que pueden estar presentes en nuestro medio pero que son mucho más prevalente en otras áreas geográficas.

PALABRAS CLAVE: micosis importadas, infección respiratoria.



Introducción

La movilidad geográfica como consecuencia de la migración, los viajes de trabajo, negocios o de placer y las guerras ha comportado la aparición de una serie de enfermedades relacionadas con el país de origen o ligadas al propio desplazamiento que suelen agruparse como enfermedades del viajero¹. Algunas virosis, micosis y/o parasitosis, junto la tuberculosis, son las infecciones respiratorias de mayor prevalencia y morbilidad en estas situaciones^{2,3}. Se calcula que el equivalente al 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus propias fronteras y en muchos de estos viajes internacionales es posible el contacto con enfermedades exóticas, aproximadamente el 8% de los viajeros requieren asistencia médica durante o después del viaje⁴. Es indudable que el mejor conocimiento en medicina tropical y geográfica, así como de la patología que pueden producir determinadas infecciones

importadas o de baja prevalencia en nuestro medio incrementará el éxito diagnóstico.

En ésta revisión se hablará de las infecciones pulmonares por hongos y parásitos que no son propios de nuestro país, ya sea porque presentan una distribución geográfica restringida al área tropical o porque aun teniendo una distribución cosmopolita son mucho más frecuentes en otros países o regiones y, por tanto, también suponen un peligro real para los visitantes. Se planteará el diagnóstico microbiológico y el diagnóstico diferencial, sin olvidar las pruebas de imagen, recordando la importancia de que en la historia clínica se recojan los antecedentes descritos previamente, el tipo de alimentación, los hábitos o la toma de determinados medicamentos, así como la duración de los síntomas. Por su extensión, la revisión se ha dividido en dos partes, en ésta primera parte se hablará de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados, y en una segunda parte de las infecciones importadas producidas por parásitos.

HONGOS PATOGENOS PRIMARIOS

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

Blastomyces dermatitidis

Coccidioides immitis

Paracoccidioides brasiliensis

Penicillium marneffeii

Sporothrix schenckii

HONGOS OPORTUNISTAS

Aspergillus fumigatus

Aspergillus flavus

Aspergillus sp.

Pneumocystis jirovecii

Absidia corymbifera

Rhizopus (oryzae) arrhizus

Pseudallescheria boydii

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus gattii

Fusarium solani

Candida albicans

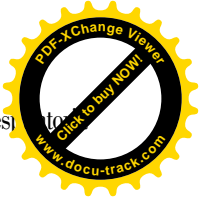
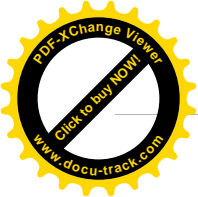
Tabla I. Principales agentes de micosis pulmonares invasivas.

Infecciones pulmonares producidas por hongos importados

Los hongos son organismos uni o pluricelulares, de hábitat generalmente telúrico y habitualmente patógenos de plantas, que ocasionalmente pueden causar infección oportunista en el hombre. Solo un limitado número de hongos, con una localización geográfica restringida, son capaces de causar infección sistémica en el paciente inmunocompetente.

Los hongos pluricelulares y dimórficos se reproducen mediante esporas fácilmente dispersables por el aire, por lo que la vía aérea es una de las principales puertas de entrada de la infección fúngica, existiendo un gran número de hongos capaces de causar infección micótica pulmonar. En la tabla I se resumen los principales agentes de micosis pulmonares invasoras. Aunque evidentemente, cualquier viajero o visitante procedente del extranjero puede, siempre que reúna los factores predisponentes necesarios, haber adquirido una micosis pulmonar por cualquiera de los hongos de distribución universal, sólo describiremos brevemente aquellas micosis pulmonares producidas por hongos endémicos, que únicamente se localizan en determinadas áreas geográficas o son en éstas mucho más prevalentes (ver tabla II)^{5,7}.

El tratamiento de éstas micosis, al igual que el de otras micosis profundas, se realiza con anfotericina B y/o alguno de los diferentes derivados azólicos disponibles (tabla III), y al igual



que ocurre en otros procesos infecciosos, las pautas terapéuticas varían en función de la forma de presentación clínica, la gravedad del proceso y/o el estado inmune del paciente, así como de la toxicidad del antifúngico y/o las posibles interacciones farmacológicas del mismo.

Histoplasmosis⁵⁻⁹

La histoplasmosis “americana” o enfermedad de Darling, es una micosis sistémica producida por un hongo dimórfico de origen telúrico: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Se trata de un hongo endémico en una extensa región del continente Americano (ver tabla II), siendo especialmente prevalente en los valles de los ríos Misisipi, Misuri y Ohio. También se han descrito áreas de endemismo en Asia y Australia y se han reportado algunos casos autóctonos en el sureste de Europa.

El hongo en su hábitat natural se encuentra en su forma micelial, y el hombre se contamina al inhalar sus esporas, que son especialmente abundantes en suelos con alto contenido en nitrógeno, como gallineros, cuevas y otros lugares contaminados por excrementos de aves o murciélagos. En las áreas endémicas, las tasas de exposición pueden ser cercanas al 100%, y se favorecen por la práctica de ciertas actividades laborales o deportivas (espeleología), o trabajos de excavación y demolición, que al remover el terreno contaminado provocan la formación de aerosoles portadores de macroconidios y fragmentos miceliares fácilmente dispersables. En Estados Unidos cada año se producen más de 500.000 nuevas infecciones por *H. capsulatum*, y la histoplasmosis es la micosis importada más común entre los viajeros europeos, siendo cada vez más frecuente la descripción de brotes relacionados con el turismo de aventura y el ecoturismo.

MICOSIS	DISTRIBUCIÓN	ÁREAS CON MAYOR ENDEMISMO
Histoplasmosis <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	América Asia (Europa)	América del norte: valles de los ríos Misisipi, Misuri y Ohio América central: canal de Panamá América del sur: valles de los ríos Paraná, Paraguay y Amazonas Sudeste de Asia: valle del río Mekong (Tailandia)
Coccidioidomicosis <i>Coccidioides immitis</i>	América	América del norte: Arizona, California, Texas y Nuevo México América del sur: México, Argentina y Venezuela
Paracoccidiomicosis <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Centroamérica	América del sur: Brasil, Venezuela, Colombia y Argentina Suramérica
Blastomicosis <i>Blastomyces dermatitidis</i>	Norteamérica	América del norte: zona de los Grandes Lagos y valle del Misisipi
Penicilliosis <i>Penicillium marneffeii</i>	Sureste asiático	Sureste asiático: Tailandia, Vietnam y China meridional
Esporotricosis <i>Sporothrix schenckii</i>	Mundial	América central: México, Costa Rica y Guatemala América del sur: Brasil, Venezuela y Perú Sureste asiático: Japón
Criptococosis <i>Cryptococcus gattii</i>	Mundial	América del norte: Vancouver, Columbia Británica y Canadá Nueva Zelanda y Australia

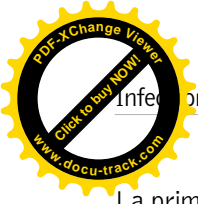
Tabla II. Distribución geográfica de los principales hongos causantes de micosis pulmonares importadas.

CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS	COMENTARIOS
<p>Histoplasmosis pulmonar asintomática o leve pulmonar sintomática (>4 s) pulmonar grave pulmonar crónica progresiva</p>	<p>no suele requerir tratamiento itraconazol 400 mg/d (6-12 s) anfotericina B lip 3.0-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1a) itraconazol 200-400 mg/d (12-24 m)</p>	<p>posaconazol voriconazol fluconazol</p>	<p>En los pacientes con sida se recomienda prolongar el tratamiento de por vida.</p>
<p>Coccidioidomicosis primaria o pulmonar focal pulmonar difusa grave pulmonar crónica</p>	<p>solo tratamiento en grupos de riesgo anfotericina B 0.5-0.7 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1 a) itraconazol 200-400 mg/d (1 a después resolución)</p>	<p>posaconazol voriconazol fluconazol caspofungina</p>	<p>En embarazo, postparto e inmunodeprimidos se recomienda efectuar siempre tratamiento.</p>
<p>Paracoccidioidomicosis pulmonar leve pulmonar grave o refractaria</p>	<p>itraconazol 100 mg/d (6 m) anfotericina B 0.25-1 mg/kg/d (1-2 s) + sulfametoxazol-trimetropim 800/160 mg/12h (30 d) + sulfametoxazol-trimetropim 400/80 (6 m - 2 a)</p>	<p>ketoconazol</p>	<p>El tratamiento con sulfametoxazol-trimetropim puede prolongarse de por vida.</p>
<p>Blastomicosis pulmonar aguda pulmonar crónica formas diseminadas</p>	<p>no suele requerir tratamiento anfotericina B lip 3.9-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400mg/d (6-12 m) anfotericina B lip 3.9-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400mg/d (6-12 m)</p>	<p>fluconazol voriconazol posaconazol ketoconazol</p>	<p>En inmunodeprimidos se recomienda efectuar siempre tratamiento.</p>
<p>Penicilliosis formas leves formas graves</p>	<p>Itraconazol 400 mg/d (resolución clínica) anfotericina B 0.6 mg/kg/d ± flucitocina 100 mg/kg/d (2s) + itraconazol 400 mg/d (10s)</p>	<p>itraconazol</p>	<p>En pacientes con sida prolongar tratamiento con itraconazol de por vida.</p>
<p>Esporitricosis formas pulmonares</p>	<p>anfotericina B lip 3-5 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1a)</p>	<p>terbinafina fluconazol</p>	<p>En caso de afección osteoarticular se recomienda itraconazol.</p>
<p>Criptococosis formas pulmonares formas diseminadas</p>	<p>no suele requerir tratamiento anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d ± flucitocina 100 mg/kg/d (2s) + fluconazol 400 mg/d (hasta 10s)</p>		<p>En pacientes con sida y CD4 < 200 prolongar tratamiento de por vida.</p>

Tabla III. Resumen de las pautas y recomendaciones terapéuticas mas comúnmente aceptadas para el tratamiento de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados.

	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Penicillium marneffe</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
Antecedentes de interés	Zona endémica: actividad laboral/deportiva	Zona endémica: estancia zonas desérticas	Zona endémica: estancia zonas boscosas	Zona endémica: estancia zonas lagos	Zona endémica: + paciente VIH +	Poco valor	Zona endémica
Diagnóstico por observación microscópica	Muestra respiratoria: pequeñas levaduras ovales intramacrofágicas	Muestra respiratoria: esférulas con numerosas endosporas	Muestra respiratoria: levaduras polimorfas multigemadas	Muestra respiratoria: grandes levaduras redondeadas	Muestra respiratoria: pequeñas levaduras ovales con septo central	Requiere biopsia: levaduras en cigarro puro	Muestra respiratoria: levaduras redondas capsuladas
Diagnóstico por cultivo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo Pigmento rojo difusible	Dimorfismo	No Dimorfismo: levaduras
- filamentosa	macroconidios redondos espiculados	abundantes artroconidios	no característica	no característica	fiálides con conidios ovales en cadenas	microconidios en roseta	No
- levaduriforme	pequeñas levaduras ovales	esférulas (en medio líquido)	levaduras multigemadas en rueda de timón	grandes levaduras (8-15 µm) unigemadas	pequeñas levaduras que se dividen por fisión	levaduras en cigarro puro	levaduras redondas
- identificación	sondas genéticas morfología exoantígenos	sondas genéticas exoantígenos morfología	morfología exoantígenos	sondas genéticas morfología exoantígenos	morfología	morfología	pruebas metabólicas
Otro diagnóstico - Detecc. Ag.	Suero, orina o BAL: Ag polisacárido	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	LCR o suero: Ag glucoronoxil-manano
- Anticuerpos	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	No detectables	No disponible	No detectables
- Intradermorreact.	Histoplasmina	Coccidioidina	No disponible	No disponible	No detectables	No disponible	No disponible

Tabla IV. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados.



La primoinfección es asintomática en el 90-95% de los casos y solo cursa de modo sintomático en los niños u otros pacientes con algún tipo de inmunosupresión celular (sida, corticoterapia, tratamientos inmunosupresores) y/o siempre que el inoculo sea suficientemente alto. Dando lugar, a las de 2 a 4 semanas de incubación, a un cuadro seudogripal con fiebre, escalofríos, tos y mialgias, que suele resolverse sin tratamiento en 3 o 4 semanas. En la histoplasmosis, tras la primoinfección, las esporas germinan en el pulmón dando lugar a pequeñas levaduras capaces de persistir en el interior de los macrófagos, en donde pueden permanecer en estado latente, sufrir sucesivas reactivaciones o diseminarse vía hematológica o linfática.

La diseminación ocurre en menos de un 1 caso de cada 1000, y con mayor frecuencia en el niño y paciente inmunodeprimido. En el paciente inmunocompetente, la diseminación cursa de forma subaguda o crónica, es debida a reactivaciones y suele cursar con lesiones bucales y metástasis cutáneas. En el paciente con sida (<200 CD4/mm³) o gravemente inmunodeprimido, la diseminación cursa de forma aguda y es un proceso grave y fulminante que puede cursar con un cuadro semejante al del shock séptico. Existe también una forma pulmonar crónica progresiva, caracterizada por la presencia de cavidades y fibrosis pulmonar, que afecta a 1 de cada 100.000 casos y es más frecuente en pacientes con patología pulmonar previa.

Las formas pulmonares asintomáticas y las formas leves de histoplasmosis no suelen requerir tratamiento antifúngico, mientras que en los casos de afección pulmonar grave se recomienda iniciar el tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B durante 1-3 semanas y continuar con azoles orales durante 12 semanas¹⁰ (tabla III) que, en los pacientes con sida, deberán prolongarse de por vida o hasta que consigan mantener durante un año recuentos de CD4 superiores a 200/μL. Para el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica se recomienda administrar itracozol durante 12-24 meses.

Coccidioidomicosis^{5-7, 11-12}

La coccidioidomicosis, o enfermedad de Posadas y Wernicke, es una micosis endémica de las regiones desérticas o semidesérticas del suroeste de EE.UU. y América del sur (ver tabla

II), causada por los hongos dimórficos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*, que son especialmente abundantes en los terrenos arenosos y secos (valle de San Joaquín), en donde los ciclos de precipitaciones y sequías facilitan su desarrollo y la posterior dispersión de las artroconidias.

Se trata de un problema de salud grave, con una incidencia creciente en las zonas endémicas, que se estima en 15 casos por cada 100.000 habitantes/año (150.000 nuevos casos cada año en EE.UU.), y es más frecuente en los mayores de 65 años y en los pacientes infectados por el VIH. La infección se adquiere por inhalación de las formas de resistencia del hongo, las artroconidias, que una vez en el pulmón maduran y dan lugar a esférulas que contienen en su interior un gran número de endosporas.

La enfermedad primaria, cursa de modo asintomático en el 60% de los pacientes o da lugar a un cuadro seudogripal, que suele remitir sin necesidad de tratamiento y confiere una inmunidad celular permanente. Sin embargo, en un porcentaje limitado de pacientes esta enfermedad pulmonar focal evoluciona hacia la cronicidad (5% de los casos) o puede diseminarse a uno o más órganos (1% de los casos). En ocasiones, ya sea por una inhalación masiva de conidios o por diseminación hematológica en pacientes inmunodeprimidos, se puede originar una infección pulmonar diseminada de muy mal pronóstico. La diseminación sistémica, o coccidioidomicosis secundaria, puede ocurrir meses o años después de la primoinfección. Es más frecuente en algunos grupos étnicos, en la mujer embarazada y de un modo especial en los pacientes con inmunodeficiencias celulares (sida, trasplante de órgano sólido) o en las edades extremas de la vida. Suele cursar con afección de la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones y sistema nervioso central. Tiene una elevada mortalidad, que en ausencia de tratamiento puede ser superior al 90%.

La coccidioidomicosis primaria y las neumonías focales por *C. immitis*, solo requieren tratamiento antifúngico en algunos grupos de riesgo (embarazo y postparto) y en los pacientes inmunodeprimidos. Los procesos pulmonares difusos graves suelen tratarse con la anfotericina B seguida de terapia de mantenimiento con derivados azólicos y la neumonía crónica con o sin diseminación extrapulmonar se trata con derivados azólicos¹³ (tabla III).



Paracoccidiodomicosis^{5-6, 14}

La paracoccidiodomicosis, también conocida como blastomicosis sudamericana o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, es una enfermedad sistémica causada por el hongo patógeno dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, que únicamente se localiza en algunas zonas de Sudamérica, especialmente en las regiones boscosas y húmedas de Brasil, Colombia, Venezuela y Argentina. Se cree que la infección se adquiere vía inhalatoria y puede cursar de forma subclínica, con reactivaciones después de largos periodos de latencia, formas agudas, subagudas o pulmonares crónicas y/o diseminación extrapulmonar.

En la gran mayoría de casos (>90%), la primoinfección suele ser asintomática, con un periodo de latencia extremadamente largo (en ocasiones superior a 20 años) y progresión muy lenta de la enfermedad, en la que predomina la afección pulmonar, con infiltrados difusos bilaterales, fibrosis y linfadenopatías hiliares. En sujetos jóvenes y en inmunodeprimidos la infección puede cursar de forma aguda o subaguda, con adenopatías múltiples, hepato-esplenomegalia, afectación medular y cutáneomucosa por diseminación hemática o contigüidad. Con unas tasas de mortalidad que oscilan entre el 10 y el 25 %. En las formas crónicas es común la afección cutáneomucosa, en forma de estomatitis ulcerativa dolorosa y lesiones cutáneas nodulares ulceradas en la cara, acompañadas de adenopatías superficiales.

Para el tratamiento de las formas leves de paracoccidiodomicosis y el tratamiento de mantenimiento de las formas graves suele emplearse el itraconazol o las sulfadiacinas, reservándose la anfotericina B para las primeras semanas de tratamiento de los casos graves o refractarios¹⁵ (tabla III)

Blastomicosis^{5, 16}

La blastomicosis, es una micosis sistémica crónica causada por el hongo *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimórfico de origen telúrico con una distribución geográfica limitada a la cuenca del río Misisipi y la zona de los grandes lagos de Norteamérica. Pero también se han descrito algunos casos en África, Europa y Oriente Medio. La infección se trasmite al hombre y a los animales por la inhalación de las esporas presentes en el suelo y las aguas de las zonas endémicas. Según el grado de exposición y el estado inmune del paciente, ésta

cursará de forma subclínica, quedando el hongo en estado latente, o evolucionará a una infección sintomática lentamente progresiva con afección pulmonar y posible diseminación hematológica.

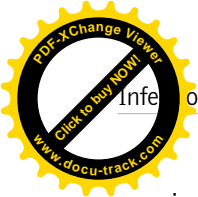
La blastomicosis pulmonar suele ser asintomática (>50% de casos), cursar como un cuadro seudogripal o evolucionar lentamente hacia la cronicación, aunque en ocasiones puede presentarse como neumopatía aguda, con fiebre alta, infiltrados lobulares e insuficiencia respiratoria. Las formas diseminadas se dan más frecuentemente en el paciente inmunodeprimido, en ocasiones sin lesión pulmonar aparente. Suelen cursar con afectación cutáneomucosa, en ocasiones osteoarticular y más raramente del sistema nervioso central.

En la blastomicosis pulmonar, todos los pacientes inmunodeprimidos y aquellos con infección pulmonar crónica progresiva deben recibir tratamiento con anfotericina B y/o derivados azólicos¹⁷ (tabla III), estando también indicado el tratamiento en las formas diseminadas. Las formas agudas en el paciente inmunocompetente no suelen requerir tratamiento.

Penicilliosis⁵⁻⁷

Penicillium marneffe es un hongo dimórfico telúrico endémico en las zonas montañosas del Sudeste asiático (ver tabla II). Descrito inicialmente como patógeno de la rata del bambú y otros animales, es capaz de causar una micosis diseminada en personas infectadas por el VIH y otros pacientes inmunodeprimidos, conocida como penicilliosis. El número de casos importados de esta enfermedad es escaso, pero en algunas zonas endémicas de Tailandia y China es, después de la tuberculosis extrapulmonar y la criptococosis meníngea, la tercera infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida y un marcador precoz de infección por el HIV.

La infección se adquiere por la inhalación de los conidios presentes en el medio ambiente. El hongo, que es capaz de persistir y multiplicarse en el interior de los macrófagos, se disemina a otros órganos del sistema retículo-endotelial, dando lugar a un cuadro clínico muy polimorfo, que cursa con fiebre, pérdida de peso, tos no productiva, infiltrados pulmonares, linfadenopatías, esplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. La diseminación por vía hematológica, que ocurre en un gran número de pacientes, se presenta en forma de lesiones cutáneas papulomatosas, con centro necrótico y umbilicadas,



semejantes a las lesiones del *molluscum contagiosum*.

El tratamiento de la penicilliosis suele realizarse con anfotericina B durante dos semanas, seguida de itraconazol otras diez semanas⁵ (tabla III), aunque los casos leves pueden tratarse con itraconazol.

Esporotricosis¹⁸

La esporotricosis es una micosis subcutánea causada por un hongo dimórfico telúrico, *Sporothrix schenckii*, que se adquiere por inoculación traumática de propágulas fúngicas junto con restos vegetales, tierra u otra materia orgánica. El hongo tiene una distribución universal, pero existen zonas hiperendémicas en América central, América del sur y el Sureste asiático (ver tabla II). En estas zonas, la inhalación de un gran número de conidios puede dar lugar a una esporotricosis pulmonar, que generalmente afecta a pacientes con enfermedad pulmonar previa y alcoholismo, y se manifiesta de un modo muy similar al de la tuberculosis u otras micosis, con fiebre, astenia y pérdida de peso, acompañada de tos productiva y hemoptisis.

La esporotricosis pulmonar requiere una terapia inicial con una formulación lipídica de anfotericina B, que se mantiene hasta observar una respuesta clínica favorable y debe continuarse con itraconazol hasta completar un mínimo de 12 meses (tabla III)¹⁹.

Criptococosis¹⁹⁻²⁰

El nombre genérico de criptococosis, hace referencia a cualquiera de las infecciones producidas por los hongos del género *Cryptococcus*, un hongo levaduriforme capsulado del cual se conocen dos especies patógenas para el hombre: *C. neoformans* y *C. gattii*, con características fenotípicas, hábitat natural, manifestaciones clínicas y respuesta terapéutica diferentes.

C. neoformans tiene una distribución universal y un marcado neurotropismo, soliendo dar lugar a infecciones cerebromeningeas por diseminación hematogena desde un foco pulmonar primario, habitualmente asintomático en el paciente no infectado por el VIH.

C. gattii tiene su hábitat natural en climas tropicales y subtro-

picales, creyéndose limitado a las zonas de Nueva Zelanda y Australia en donde abundan los árboles del género *Eucalyptus*, si bien recientemente se ha descrito un nuevo nicho ecológico en Vancouver, Canadá y la Columbia Británica. Esta especie afecta a personas inmunocompetentes y causa con mayor frecuencia infección respiratoria y diseminación, así como lesiones parenquimatosas, o criptococomas, que suelen localizarse en pulmón y cerebro, con la consecuente mayor comorbilidad.

Aunque la criptococosis se adquiere por vía aérea, la primoinfección suele pasar desapercibida y, sólo en ocasiones se acompaña de síntomas que pueden ser muy variables, desde un cuadroseudogripal a una neumonía bilateral fulminante. En los pacientes inmunodeprimidos, las infecciones pulmonares sintomáticas suelen presentar infiltrados pulmonares nodulares uni o bilaterales, más o menos extensos. En el paciente inmunocompetente es más frecuente la formación de criptococomas pulmonares. En caso de diseminación hematogéna la forma de presentación clínica más frecuente es la meningitis criptocócica, si bien el hongo puede invadir cualquier otro órgano.

La criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente no suele requerir tratamiento, si bien debe descartarse la afección extrapulmonar, en cuyo caso está indicado iniciar un tratamiento combinado con anfotericina B y flucitosina durante 2 semanas, seguido de un mínimo de 6 semanas de tratamiento de consolidación con fluconazol (tabla III). En los pacientes con sida que no consiguen remontar sus niveles de CD4 está indicado administrar de por vida un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de fluconazol.

Diagnóstico de laboratorio de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados

El diagnóstico de las micosis importadas debe iniciarse con una buena anamnesis clínica, enfocada a conocer la procedencia geográfica del paciente o sus posibles desplazamientos a zonas endémicas, así como la actividad realizada en éstas y el estado de salud de sus compañeros de viaje. Debe recordarse que, para adquirir una infección, pueden ser suficientes pocas horas de estancia en una zona hiperendémica, que el periodo



de incubación de estas micosis puede oscilar entre pocas semanas y varios años y que muchas de estas infecciones solo se manifiestan clínicamente cuando por alguna causa intercurrente se deteriora la inmunidad del paciente y se reactiva la infección.

El diagnóstico de laboratorio, podrá hacerse por observación microscópica y cultivo de diferentes muestras clínicas, mediante la detección de algunos componentes antigénicos, o demostrando la existencia de una respuesta inmune específica, ya sea de tipo humoral o celular. El valor y rentabilidad de cada una de estas técnicas dependerá del tipo de micosis de que se trate y de la disponibilidad de reactivos comercializados (ver tabla IV).

En las muestras respiratorias (preferentemente esputo, broncoaspirado y lavado broncoalveolar) o en los frotis de las lesiones cutáneomucosas, el examen microscópico directo tras clarificación con KOH y aplicación diferentes técnicas de tinción, puede ser de gran utilidad para orientar el diagnóstico debido a la morfología característica de la mayoría de estos hongos (tabla IV).

Para el cultivo deben emplearse medios selectivos que inhiban el crecimiento de las bacterias y otros hongos saprofitos que pueden estar presentes en la muestra clínica. Estos cultivos deben mantenerse en incubación un mínimo de 4 a 6 semanas, ya que el crecimiento de alguno de estos hongos es muy lento, y es conveniente emplear dos temperaturas de incubación para poner en evidencia el dimorfismo térmico de los mismos: a temperaturas de crecimiento de 25-30° C producen su forma miceliar o telúrica, mientras que sembrados en un medio rico e incubados a 37° C dan lugar a su forma levaduriforme o tisular. Una vez crecidos, la identificación de estos hongos puede hacerse por sus características microscópicas, pero debido a lo peligroso de su manipulación, es preferible confirmar su identificación con la demostración de la producción de exoantígenos o mediante sondas genéticas específicas después del lisado de los mismos. Para la identificación de *C. gattii* debe recurrirse a pruebas metabólicas.

Las técnicas de detección de antígeno se han demostrado útiles en el diagnóstico de la histoplasmosis y de la criptococosis, si bien en el primer caso existen reacciones cruzadas con las otras micosis endémicas. La sensibilidad y especificidad de la detección del antígeno capsular de *Cryptococcus*, se considera superior al 95%. En enfermos sintomáticos no nativos

de zonas endémicas, la demostración de anticuerpos específicos en suero o una intradermorreacción positiva después de una estancia en zonas de riesgo, es muy sugestiva de infección activa. En los pacientes nativos, la serología solo acostumbra a tener un valor epidemiológico o de seguimiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España. Med Clin (Barc) 2008, 131:540-50.
2. Gluckman SJ . Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. Chest 2008, 134:163-71.
3. Moshal KL, Novelli V. Exotic pulmonary infections. Paediatr Respir Rev 2000, 1:156-64.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, for the GeoSentinel Surveillance Network . Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 2006, 354:119-30.
5. Marty P, Brun S, Gari-toussaint M. Les mycoses sistemiques tropicales. Med Trop 2000, 60:281-90.
6. Miyaji M, Kamei K. Imported mycoses: an update. J Infect Chemother 2003, 9:107-13.
7. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections among returning travelers. Clin Infect Dis 2002, 35:1088-95.
8. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 2007, 20:115-32.
9. Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med 2009, 30: 217-25.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2007, 45: 807-25.
11. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2007, 45:26-30.
12. Ampel NM. Coccidioidomycosis: a review of recent advances. Clin Chest Med 2009, 30: 241-51.
13. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL; Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005, 41: 1217-23.