

# Micosis sistémicas tropicales asociadas al sida

**Ricardo Negroni**

Jefe de la Unidad  
Micología del Hospital  
de Infecciosas  
Francisco Javier Muñiz  
Buenos Aires  
Argentina  
Presidente de la  
Asociación Argentina  
de Microbiología

## Resumen

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una significativa disminución del número de linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> y altera la función de los macrófagos, interfiriendo así con el principal mecanismo defensivo del organismo humano frente a los hongos. Las infecciones fúngicas en los pacientes con enfermedad por VIH SIDA presentan por lo tanto un cuadro clínico alterado y una deficiente respuesta a las medicaciones antifúngicas. Las micosis endémicas, de distribución geográfica restringida principalmente a áreas tropicales, ocupan un sitio importante dentro de las enfermedades oportunistas asociadas al VIH. En esta revisión nos ocuparemos de la histoplasmosis, la penicilosis, la paracoccidioidomycosis, la coccidioidomycosis y la esporotricosis.

En todas estas afecciones se comprueban cuadros diseminados, graves y que ponen en serio riesgo la vida del paciente. Los agentes causales son aislados de diversas muestras clínicas, especialmente biopsia de piel o mucosas, hemocultivos, mielocultivos y lavados broncoalveolares. El mayor problema de estos procedimientos de diagnóstico es el tiempo que requiere la identificación de los cultivos. Los métodos serológicos en búsqueda de anticuerpo no tienen en las micosis asociadas al SIDA la misma utilidad que poseen en los pacientes seronegativos. Por el contrario, en algunas de estas micosis como la histoplasmosis, los métodos en procura de antígenos en los fluidos orgánicos tienen gran importancia.

Los tratamientos disponibles para estas micosis son la anfotericina B y los compuestos triazólicos. A pesar que un buen número de pacientes responde favorablemente a estos tratamientos, en otros casos la existencia de otras afecciones concomitantes empeoran el pronóstico y ocasionan la muerte. La introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha modificado el pronóstico de estas micosis asociadas al SIDA, permitiendo una larga supervivencia de los pacientes con una aceptable calidad de vida. Sin embargo, en los países tropicales la ignorancia y la pobreza dificultan el acceso de gran cantidad de pacientes a esta medicación.

**Palabras clave:** VIH. SIDA. Micosis tropicales. Infecciones oportunistas.

## Summary

The human immunodeficiency virus (HIV) produces a significant decrease in T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cells number and

alterations in the macrophages's functions, interfering with the main defensive mechanism of the human being against pathogenic fungi. Fungal infections in HIV-positive patients usually present a more severe clinical manifestations and a poorer therapeutic response to antifungal drugs. Tropical systemic endemic mycoses are among the most important opportunistic infections associated with HIV. In this review we are going to present epidemiological, clinical diagnosis and therapeutical characteristics of histoplasmosis, penicilosis, paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis and sporotrichosis.

All these mycoses exhibit severe disseminated infections which are life threatening. Their etiologic agents are easily isolated from a great variety of clinical samples: skin or mucous membrane biopsies, bloodcultures, bone marrow aspirations and bronchoalveolar lavages. The main problem of these diagnosis techniques is the delay in cultures identification. Serologic tests searching for antibodies are less useful in these AIDS related mycoses than in seronegative patients. On the contrary the detection of specific antigens in organic fluids is a very sensitive diagnosis procedure in histoplasmosis associated with AIDS. Amphotericin B and triazoles are the available treatments for these fungal infections. Although, a good number of patients present good clinical responses to these treatments, in other cases the associated diseases or the acute outcome of the infection turn the prognosis worse or cause the death.

The introduction of the high active antirretroviral therapy (HAART) modified the evolution of these mycoses, allowing a long survival and good quality of life. Nevertheless, in tropical countries poverty and the lack of instruction turn access to this treatment difficult.

**Key words:** HIV. AIDS. Tropical mycoses. Systemic mycoses. Opportunistic infections.

## Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una caída sostenida y significativa del número de linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> positivos, tanto en la sangre como en los tejidos y compromete igualmente la función de los macrófagos, a los cuales infecta. De esta forma interfiere con el principal mecanismo defensivo

Correspondencia:  
Ricardo Negroni  
Juncal 3475. 4 "C" (1425)  
Buenos Aires. Argentina  
Email:  
ricardox@janssen.com.ar

del organismo humano frente a los hongos<sup>1-4</sup>. En la medida que la pandemia del SIDA fue creciendo se convirtió en el principal factor predisponente para varias micosis tanto superficiales como profundas. Todas ellas presentan un cuadro clínico diferente del que originan en personas no infectadas por el VIH. En general son más diseminadas, su curso es más agudo y la evolución más grave. Algunas infecciones fúngicas son una causa frecuente de muerte en los enfermos con SIDA, como es el caso de la criptococosis y la neumocistosis, o tienen importancia por la frecuencia de su aparición y evolución recidivante como las candidias bucofaringeas y esofágicas que empeoran el estado general de los pacientes precipitándolos, a veces, a la caquexia.

En el último lustro la utilización de la terapéutica antirretroviral de alto impacto ha modificado sustancialmente el pronóstico a largo plazo de las micosis. Disminuyó la mortalidad, acortó la evolución, permitió la interrupción de la profilaxis secundaria y en los países industrializados redujo su incidencia<sup>5-7</sup>. En las zonas tropicales, en su mayor parte pobres, las dificultades para acceder a esta medicación no han permitido el alcance pleno de los resultados anteriormente mencionados.

En esta presentación nos ocuparemos de las micosis de distribución geográfica restringida que se asocian al VIH/SIDA.

## Histoplasmosis

Es una micosis sistémica endémica debida al hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Representa, en orden de frecuencia, la tercera micosis sistémica potencialmente mortal que se asocia al SIDA. Su agente causal desarrolla una fase como saprobio en la tierra. En este hábitat se presenta como un hongo micelial, con hifas hialinas, ramificadas y tabicadas con microconidios lisos, piriformes que miden 3 a 5 µm y macroconidios esféricos, de pared gruesa, con espículas que miden de 10 a 15 µm. También presentan en la tierra su fase teleomorfa o sexual llamada *Ajellomyces capsulatus*. Ésta consiste en cleistotecios de origen heterotálico, producidos por la unión de cepas de signos + y -. Son frutos globulosos, de 100 a 150 µm de diámetro, con ascas esféricas que contienen 8 ascosporas elípticas<sup>9</sup>. Si bien en los casos típicos el examen micromorfológico de la fase micelial puede ser suficiente para el diagnóstico de *H. capsulatum*, en cultivos no tan característicos la identificación se realiza a través de las pruebas de exoantígeno<sup>8</sup> y de reconocimiento del ADN específico (Gen-Probe<sup>®</sup>)<sup>9</sup>.

*H. capsulatum var capsulatum* se presenta en los tejidos infectados como levaduras ovoides de 3 a 5 µm de diámetro, con un solo brote y con una pared celular gruesa que no se tiñe con los colorantes de anilina, simulando una cápsula. Estos elementos se ubican dentro de grandes macrófagos o células gigantes, raras veces en el interior de polimorfonucleares neutrófilos y en los enfermos con inmunocompromiso grave pueden hallarse fuera de las células<sup>10,11</sup>. En las preparaciones teñidas con Giemsa o Wright estas levaduras presentan una masa cromática polar, intensamente azul y en forma de media luna, en tanto que el resto del citoplasma es de color celeste. En los extendidos *H. capsulatum* es Gram-positivo y en las preparaciones histopatológicas toma el color rojo con el P.A.S. y se tiñe de color marrón oscuro o negro con la metenamina-plata de Grocott<sup>2</sup>.

*H. capsulatum* ha sido señalado en muchos países del mundo pero su predominio en América y África es manifiesto. Existen dos variedades de este microorganismo: *H. capsulatum var capsulatum*, agente de la histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati e *H. capsulatum var duboisii*, productor de la histoplasmosis duboisii o histoplasmosis africana<sup>8,12</sup>. Esta última variedad se caracteriza por atacar a pacientes muy jóvenes del sexo masculino y se asocia al SIDA con menos frecuencia que la histoplasmosis capsulati. En los tejidos produce levaduras de mayor tamaño que llegan a medir de 12 a 15 µm de diámetro máximo. Su pared celular es más gruesa y refringente<sup>2,8</sup>.

Como fue señalado este hongo vive en la tierra, especialmente cuando ésta es de pH ácido, rica en restos orgánicos, particularmente heces de pájaros negros como los estorninos, las aves de corral y los murciélagos. Los lugares donde abunda son sombríos y húmedos. Las áreas endémicas presentan un clima subtropical o templado, con temperaturas medias anuales de entre los 15 y los 22° C, promedios pluviométricos de 1000 mm anuales, humedad relativa ambiente del 67 al 87% y se sitúan en la vecindad de grandes cuencas fluviales<sup>11</sup>. En el continente americano predomina en el centro-este de los Estados Unidos, la Serra do Mar en el Sur del Brasil, la cuenca del Orinoco en Venezuela y la del Río de la Plata en la Argentina, Uruguay, Paraguay y Sur del Brasil. Ciertos recintos cerrados, como grutas habitadas por murciélagos, cuevas o galpones con aves, gallineros, etc., donde se mantienen condiciones ideales para el desarrollo de *H. capsulatum*, pueden dar origen a brotes epidémicos de diferente magnitud por la exposición simultánea de varias personas a esta fuente de infección masiva<sup>6,11</sup>.

El viento es el principal agente dispersor de las esporas de *H. capsulatum*, particularmente de los

microconidios que actúan como elementos infectantes. La penetración se produce habitualmente por vía inhalatoria y las esporas llegan al alvéolo pulmonar. Allí los microconidios se transforman en pocos días en elementos levaduriformes que son fagocitados por los neutrófilos y los macrófagos alveolares. Esta fase parasitaria o levaduriforme del *H. capsulatum* tiene la facultad de crecer dentro de las células, especialmente aquellas que pertenecen al sistema monocítico-histiocitario. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o respiratorias benignas y auto-limitadas. A las tres semanas de producido el contacto infectante la inmunidad mediada por células, a través de la cooperación entre los linfocitos T, CD<sub>4</sub> positivos y los macrófagos efectores, controlan la infección. Muchos hongos son lisados y se forman granulomas epitelioides que bloquean al agente causal y más tarde se rodean de una capa de fibrosis colágena que tiende a calcificarse. En estos granulomas pueden permanecer hongos viables y, en caso de disminuir la capacidad de la inmunidad mediada por células, se constituyen en focos de reactivación de la infección, dando origen a formas diseminadas y progresivas<sup>8,11,13</sup>.

Este mecanismo de reactivación de una infección anterior es posiblemente el más común en los pacientes infectados por el VIH.

El agente productor de la casi la totalidad de los casos asociados al SIDA es *H. capsulatum var capsulatum*. La incidencia global de la histoplasmosis diseminada en los enfermos con SIDA es del 0,9%. Esta proporción aumenta considerablemente en las áreas endémicas. Así dentro de los Estados Unidos la incidencia es del 4%, pero en zonas muy endémicas como Indianápolis (Indiana) es del 53%<sup>14</sup>. En la Argentina aproximadamente el 4% de los pacientes con SIDA presenta histoplasmosis diseminada<sup>4,6</sup>. La frecuencia de la histoplasmosis asociada al SIDA ha disminuido desde 1996 en los países industrializados y en los estratos más favorecidos de las comunidades en desarrollo, como consecuencia de la terapéutica antirretroviral<sup>5</sup>.

Sobre 120 casos de histoplasmosis progresiva diagnosticados en el Hospital Muñiz de 1983 a 1992, 53 fueron formas diseminadas subagudas asociadas con la infección VIH-1<sup>6,10</sup>.

Esta micosis, que inicialmente no fue considerada enfermedad marcador de SIDA, cobró importancia cuando la pandemia producida por el VIH se extendió a zonas endémicas de histoplasmosis.

En más de la mitad de los casos esta infección fúngica es la primera afección marcador. Debido a que en

los pacientes con SIDA las fallas de la inmunidad mediada por células son profundas y progresivas, el número de casos que presenta histoplasmosis grave es mayor que el observado en otras afecciones predisponentes como las leucemias, los linfomas y las hepatopatías.

En un grupo de 93 pacientes con histoplasmosis diseminada asociada al SIDA, estudiados en el Hospital Muñiz de la Ciudad de Buenos Aires entre 1996 y 1999, 75 casos fueron de enfermos del sexo masculino. La edad promedio fue de 37,1 años con un rango de entre 23 y 56 años, 54 fueron enfermos con antecedentes de adicción a drogas por vía venosa, 25 eran homosexuales de sexo masculino y los restantes presentaron otras causas favorecedoras de la infección por VIH<sup>7</sup>. En los Estados Unidos también esta micosis predomina en el sexo masculino (89%), el 55% de los enfermos eran de raza negra, el 85% tenían recuentos de células CD<sub>4</sub> inferiores a 100/ $\mu$ L y 80 de los 96 casos debieron ser hospitalizados, de los cuales 11 fallecieron. La mala evolución se asoció con una prolongada enfermedad por VIH y la coexistencia de infecciones debidas a virus de la familia *Herpetoviridae*<sup>14</sup>.

Clínicamente esta histoplasmosis se caracteriza por presentar los síntomas que corresponden a las formas diseminadas agudas o subagudas, en las cuales las manifestaciones generales de un cuadro infeccioso grave son las más prominentes. La respuesta a las drogas antifúngicas es buena, pero las recaídas son frecuentes, obligando a indicar un tratamiento supresivo durante largos lapsos<sup>15,16</sup>.

Las manifestaciones clínicas observadas en más del 40% de los pacientes son las siguientes: fiebre prolongada, astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia, lesiones cutáneas pápulo-ulceradas (Figura 1), hepatomegalia, esplenomegalia, intersticiopatía pulmonar micronodulillar (Figuras 2 y 3), tos, disnea, expectoración mucopurulenta y adenomegalias. Con una incidencia menor, pero también importante, se comprueban diarreas, úlceras bucofaríngeas o laringeas, leucopenia, plaquetopenia y compromiso del sistema nervioso central.

Como estudios especiales es aconsejable realizar siempre radiografías de tórax para detectar los infiltrados habitualmente difusos de los pulmones, ecografía o tomografía abdominal que permita el reconocimiento de la hepatosplenomegalia y sus características ecográficas o tomográficas, así como la observación de adenomegalias retroperitoneales o mesentéricas imposibles de reconocer sin estos procedimientos. También resultan útiles las endoscopías digestivas, dado que el ataque al tracto gastrointestinal

Figura 1.  
Lesiones pápulo  
necróticas en la cara  
de una paciente de 27  
años de edad.  
VIH positiva  
con histoplasmosis  
diseminada  
y tuberculosis pulmonar



Figura 2.  
Radiografía de tórax  
de la misma paciente  
mostrando una  
intersticiopatía  
micronodulillar

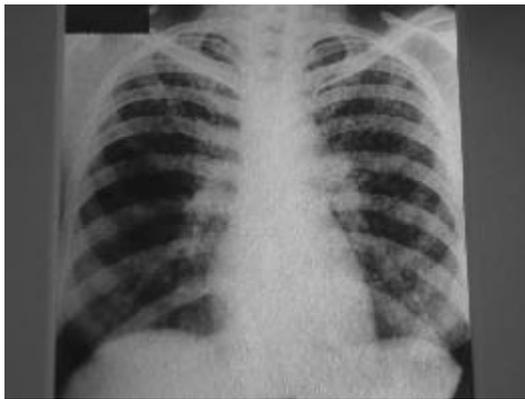


Figura 3.  
Lesiones pulmonares  
de un caso  
de histoplasmosis  
diseminada asociada  
a infección por VIH  
en un enfermo adicto  
intravenoso de 25 años  
de edad. Se observan  
micronódulos  
diseminados  
y neumotórax  
espontáneo



puede observarse en esta forma clínica e inclusive llega a ocasionar perforaciones intestinales<sup>17-20</sup>.

El compromiso del sistema nervioso central se presenta en menos del 10% de los casos como una meningoencefalitis con LCR cristal de roca y ataque a los pares craneanos. Su diagnóstico es difícil, dado que el *H. capsulatum* es sólo raras veces cultivado

en este material. El reconocimiento de esta localización se basa en la observación de una histoplasmosis diseminada con manifestaciones neurológicas tales como: cefalea, alteraciones de la conciencia, vómitos, parálisis de algunos nervios craneanos, especialmente el motor ocular externo, convulsiones y rigidez de nuca, que revierten con el tratamiento antifúngico específico. Debe tenerse en cuenta que de un 5 a un 10% de los pacientes con histoplasmosis diseminada y SIDA presentan también criptococosis. Por este motivo, el estudio del LCR debe ser siempre muy minucioso y es necesario que incluya el examen microscópico del sedimento con tinta china, los cultivos para hongos y la antigenorrea para *C. neoformans*<sup>7,10,21</sup>.

También los nervios periféricos pueden ser invadidos por *H. capsulatum* como fue puesto en evidencia por el estudio histopatológico de biopsias cutáneas<sup>22,23</sup>.

En los niños la histoplasmosis diseminada es de presentación excepcional, aún en los pacientes VIH positivos, las manifestaciones clínicas son semejantes a las observadas en los adultos<sup>12</sup>.

La endocarditis infecciosa debida a *Histoplasma capsulatum* ha sido descrita como una manifestación infrecuente de las histoplasmosis diseminadas crónicas. En el caso particular de la histoplasmosis relacionada al SIDA, su diagnóstico ofrece dificultades importantes.

La obtención de hemocultivos positivos es corriente en este tipo de histoplasmosis, independientemente de la existencia de compromiso valvular. Por otra parte, este último es bastante común en los enfermos adictos a drogas por vía intravenosa, debido a múltiples etiologías. Por esta razón los dos criterios principales para diagnosticar endocarditis infecciosa pueden ser falaces<sup>24</sup>.

La mayor parte de los pacientes presentan, durante el curso de la histoplasmosis, otras afecciones frecuentes en los enfermos con SIDA. Las más comunes entre nuestros casos han sido las candidiasis bucofaringeas o esofágicas, la neumocistosis, las infecciones por virus de la familia *Herpetoviridae*, la tuberculosis y el sarcoma de Kaposi.

En cuanto a los métodos de diagnóstico, debemos destacar que los hemocultivos, por el método de lisis-centrifugación con saponina al 5%, presentan resultados positivos en más del 70% de los pacientes con histoplasmosis asociada al SIDA y en alrededor del 20% de ellos constituye el único elemento de diagnóstico<sup>25</sup>. La observación microscópica directa de *H. capsulatum* en la capa de leucocitos de san-

gre venosa ha sido señalada como un procedimiento de diagnóstico útil. Sin embargo, en nuestra experiencia tiene muy bajo rendimiento y su manipulación implica un cierto riesgo operativo para el laboratorista<sup>21</sup>. Los mielocultivos y las biopsias de médula ósea son frecuentemente positivas pero su realización no se practica sistemáticamente. Sin embargo, debe ser tenida en cuenta en pacientes que presenten pancitopenia o hematocritos inferiores al 30% o recuentos leucocitarios menores de 4000/ $\mu$ L o dosajes de LDH superiores a 600 U/L<sup>26,27</sup>. En Sudamérica, aproximadamente el 70% de los pacientes presentan lesiones cutáneas o mucosas. Las manifestaciones de piel son variadas, las más habituales tienen un aspecto moluscoide o variceliforme o pápulo-necrótico. Con menor frecuencia pueden simular un pioderma gangrenoso<sup>28</sup>. Las lesiones mucosas son menos comunes que las cutáneas, pero proporcionan una posibilidad diagnóstica importante. La escarificación de las úlceras o erosiones tegumentarias son útiles para llevar a cabo un citodiagnóstico de Tzanck, empleando el colorante de Giemsa (Figura 4) y cultivos en medios con antibióticos. Permiten el diagnóstico de aproximadamente el 70% de los casos<sup>7,21</sup>. Otros materiales útiles son biopsias de ganglios linfáticos, lavados broncoalveolares, etc.

La búsqueda de anticuerpos específicos por pruebas de fijación de complemento, inmunodifusión en gel de agar y contraelectroforesis, que son habitualmente positivas en las histoplasmosis diseminadas no asociadas al SIDA, dan resultados negativos en el 60% de los enfermos VIH positivos que padecen esta micosis<sup>10,21,29</sup>.

El empleo de una técnica de ELISA con antígeno citoplasmático de la fase levaduriforme para la detección de anticuerpos brindó resultados positivos en el 77% de los casos<sup>30</sup>.

La determinación de antígeno glucoproteico en sangre y orina puede llevarse a cabo por radioinmunoensayo o ELISA. Este último procedimiento tiene un equipo comercial y permite el diagnóstico en el 90% de los casos. Se han detectado, sin embargo, reacciones cruzadas con otras micosis sistémicas y su coste es alto para los países tropicales<sup>31,32</sup>. De cualquier forma se ha determinado que esta reacción no tiene sólo valor diagnóstico sino también pronóstico, dado que junto con la negativización de los hemocultivos, la disminución marcada o la negativización de las pruebas para detectar antígeno en sangre o en orina es la forma más sencilla para medir la eficacia de las drogas antifúngicas en esta micosis<sup>33,34</sup>.

Debe tenerse en cuenta que, dado el curso agudo de esta histoplasmosis, la identificación del agente causal en el examen microscópico directo tanto en extendidos con Giemsa como la aplicación de técnicas de inmunofluorescencia directa posee una gran importancia. Es muy probable que en un futuro próximo puedan aplicarse técnicas de biología molecular para el diagnóstico de la histoplasmosis en muestras de sangre o de tejidos. Un procedimiento de PCR anidado ha demostrado su utilidad para este propósito en tejidos de animales experimentalmente infectados y el Accu Probe que determina DNA resultó útil para detectar infecciones de válvulas cardíacas en humanos<sup>9</sup>.

El tratamiento inicial se efectúa en base a anfotericina B intravenosa, a razón de 0,8 mg/kg/día hasta completar 40 mg/kg ó con itraconazol por vía oral en dosis de 400 mg/día<sup>6,11,35</sup>.

Debe preferirse anfotericina B en pacientes muy graves, en aquellos que padecen meningoencefalitis, los que tienen síntomas digestivos como diarrea o vómitos, que pueden perturbar la absorción de itraconazol y en los que presentan simultáneamente tuberculosis y deben recibir rifampicina.

El itraconazol por vía oral, a razón de 400 mg/día, ha permitido obtener la remisión clínica en el 75% de los enfermos tratados. La mejoría comienza a producirse a los 10 ó 15 días de iniciado el tratamiento. Es además la droga de elección para el tratamiento supresivo, en dosis diarias de 100 a 200 mg<sup>15,16</sup>.

Se han observado también algunos resultados clínicos favorables con el empleo de fluconazol por vía intravenosa u oral en altas dosis. El primer día se indican de 1.200 a 1.600 mg para posteriormente continuar con la mitad de la dosis inicial durante al menos 8 semanas. Se considera, sin embargo, que

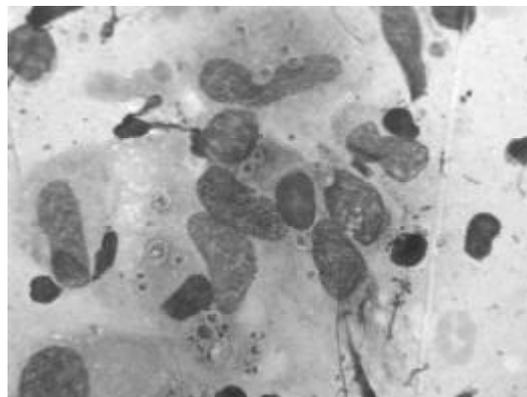


Figura 4. Macrófago con elementos levaduriformes de *H. capsulatum* en el interior. Tinción de Giemsa 1000 X

sus resultados son inferiores a los obtenidos con el itraconazol. El fluconazol puede ser de particular interés para el tratamiento de formas meningoencefálicas de esta micosis sistémica, si se tiene en cuenta su buen pasaje a través de la barrera hematoencefálica<sup>36</sup>. Sin embargo, debe recordarse que el fluconazol es menos activo que el itraconazol en la histoplasmosis y puede inducir la resistencia secundaria de la cepa de *H. capsulatum* durante el tratamiento, lo que conduce a su fracaso<sup>37</sup>.

Dada la buena respuesta al tratamiento con itraconazol o con anfotericina B desoxicolato, la anfotericina B liposomal, así como la asociada a otros transportes lipídicos, es raramente usada debido a su elevado precio. Sin embargo, está indicada en pacientes graves con insuficiencia renal o en aquellos en los que los tratamientos anteriores hayan fracasado<sup>11,35</sup>.

Cuando la sintomatología clínica remite por el tratamiento inicial es obligatorio instituir la profilaxis secundaria con itraconazol en dosis de 100 a 200 mg/día<sup>15</sup>. Ésta se interrumpe cuando el paciente está asintomático, ha realizado tratamiento antirretroviral de alto impacto durante más de 6 meses, su carga viral es indetectable y los recuentos de células CD<sub>4</sub> son superiores a los 150/μL. Según nuestra experiencia y la de otros autores en las condiciones antes mencionadas, las posibilidades de recaídas son muy reducidas y no justifican el mantenimiento de dicho tratamiento<sup>5,7,38</sup>.

## Penicilosis

*Penicillium marneffei* es el único hongo dimorfo, productor de una micosis sistémica endémica, que pertenece al género *Penicillium*.

Fue encontrado inicialmente como agente causal de una micosis diseminada, con acentuada esplenomegalia, en la rata de los bambuzales (*Rhizomys sinensis*), en el interior de Vietnam, en 1956. Desde 1959 hasta 1989 se habían registrado 30 casos humanos en el sudeste asiático, la mayor parte en pacientes inmunodeficientes. Desde 1988 ha habido un aumento significativo de la incidencia de esta micosis, cuya área endémica incluye Tailandia, Vietnam, Hong Kong y el Sur de China. Recientemente se han registrado 4 casos autóctonos de penicilosis en el estado de Manipur, India y uno en Japón<sup>39-44</sup>. Debido a la migración de los pacientes se han diagnosticado casos fuera de esta zona, en Europa, Gran Bretaña, Estados Unidos y Australia<sup>44-47</sup>. Tailandia es el país más castigado por esta micosis endémica.

En un hospital se registraron 1.200 casos en 7 años. La exposición a la tierra, particularmente durante las lluvias de los monzones, constituye una situación de alto riesgo para adquirir penicilosis<sup>39,40,46</sup>. El SIDA y su rápida expansión en el Sudeste Asiático ha constituido una de las causas principales del aumento en la incidencia de esta micosis a partir de 1988<sup>39,41</sup>.

La penicilosis se presentó como una complicación tardía de la enfermedad por VIH, ya que el recuento de CD<sub>4</sub> células positivas arrojó un promedio de 63.8 células por μL y un número significativo de pacientes presentaron otras enfermedades asociadas como toxoplasmosis cerebral y neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>45,47,48</sup>. En una serie de 74 pacientes, 64 fueron varones, 10 fueron mujeres y la edad promedio fue de 29,7 años.

El cuadro clínico corresponde al de una micosis diseminada con ataque al sistema monocítico-histiocitario muy semejante a la histoplasmosis. Las manifestaciones clínicas son: fiebre prolongada, pérdida de peso, astenia, anorexia, anemia, tos persistente, intersticiopatía pulmonar micronodular o infiltrados neumónicos, adenomegalias, hepatosplenomegalia, lesiones cutáneas moluscosoides, abscesos o nódulos subcutáneos y leucocitosis neutrófila<sup>49</sup>. Como los síntomas no son patognomónicos el mayor problema es su reconocimiento cuando se presentan fuera del área endémica<sup>47</sup>.

Los procedimientos de diagnóstico son similares a los empleados en la histoplasmosis. *P. marneffei* posee una fase parasitaria intracelular, en el interior de grandes macrófagos los elementos fúngicos tienen la misma forma y dimensiones que *H. capsulatum*. Su afinidad por ciertos colorantes como el Giemsa, PAS y Grocott es similar, pero en lugar de reproducirse por brotación lo hace por la emisión de un tabique en su parte media. La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, así como las técnicas de hibridación de DNA, han sido aplicadas exitosamente para el diagnóstico rápido de esta afección, en muestras clínicas procedentes de tejidos infectados<sup>47</sup>.

En los cultivos en agar-glucosado de Sabouraud, a 27° C, produce colonias plegadas, aterciopeladas y membranosas, con un pigmento rojo difusible al medio de cultivo. Microscópicamente presenta la fructificación típica del género *Penicillium*, pertenece al grupo *Asymetrica divaricata* de Raper y Thom<sup>39</sup>. La identificación de los cultivos puede acelerarse mediante la aplicación de técnicas como la del exoantígeno o la hibridación (PCR)<sup>38,47</sup>.

*P. marneffei* ha demostrado tanto "in vitro" como "in vivo" una buena sensibilidad a la anfotericina B,

ketoconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina<sup>48</sup>. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos incrementa la capacidad fungicida de los fagocitos profesionales frente a la fase tisular de *P. marneffe* y puede ser un coadyuvante del tratamiento<sup>50</sup>.

Los casos graves son tratados con anfotericina B por vía intravenosa y los más leves con itraconazol. La dosis diaria así como la duración del tratamiento son similares a los ya expuestos para la histoplasmosis. Como en esta última micosis, se aplica tratamiento supresivo, después de la remisión clínica, en base a itraconazol<sup>46,51</sup>. Un estudio reciente indica que es posible interrumpir la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral, tienen cargas virales muy bajas o indetectables y recuentos de células CD<sub>4</sub> superiores a los 150/μL<sup>51</sup>.

## Coccidioidomicosis

Esta micosis sistémica endémica, producida por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis*, presenta una distribución geográfica restringida al sudoeste de los Estados Unidos y noroeste de México. Si bien ha sido observada en otras zonas de clima continental, árido o semiárido del continente americano, el número de casos registrado es pequeño<sup>6,8</sup>.

*C. immitis* vive como saprobio en la tierra de zonas áridas, en suelos con alto contenido en sales y de pH alcalino. La vegetación es escasa y espinosa y suele haber abundantes roedores. En este hábitat desarrolla su forma micelial, cuyos elementos de fructificación son pequeños artroconidios que son dispersados por el viento y representan las partículas infectantes. Estos elementos de propagación penetran en el organismo humano por vía inhalatoria y llegan al alvéolo pulmonar. Después de 2 ó 3 días se transforman en células esféricas con endosporos, conocidas como esferas. Esta es la forma de reproducción del *C. immitis* en los tejidos. Durante las primeras fases de la infección las defensas contra el *C. immitis* son poco eficaces. Después de aproximadamente 3 semanas la inmunidad mediada por células específicas origina la formación de granulomas epitelioides compactos, con macrófagos activados que poseen una gran capacidad fagocitaria y lítica. De esta forma, la mayor parte de las infecciones respiratorias, tanto sintomáticas como asintomáticas, son auto-limitadas y de curso benigno. Las coccidioidomicosis graves se vinculan a condiciones que producen déficit de la inmunidad mediada por células, tales como

transplantes de órganos y más recientemente la enfermedad debida a VIH-1<sup>11</sup>.

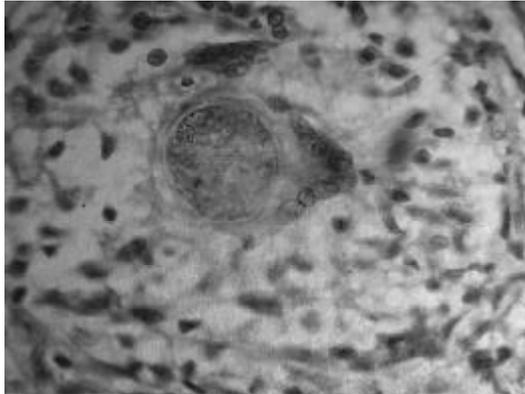
En las zonas muy endémicas, la asociación entre coccidioidomicosis y SIDA debe ser tenida en cuenta frente a procesos graves que afecten los sistemas respiratorio y nervioso central<sup>6</sup>.

Esta micosis ha sido encontrada principalmente en los Estados Unidos. Pese a la importante epidemia de coccidioidomicosis que está soportando el estado de California desde 1991, la mayoría de los casos asociados al SIDA han sido reconocidos en Arizona, particularmente en las ciudades de Tucson y Phoenix. Casi la cuarta parte de las personas infectadas por VIH que residen en estas ciudades presentan la intradermorreacción de coccidioidina positiva. Sin embargo, sólo entre el 2,7% y 5,2% de los enfermos con SIDA padecen coccidioidomicosis pulmonar progresiva o diseminada. La mayor parte de los enfermos diagnosticados residían aún en el área endémica y sólo unos pocos la habían abandonado varios años antes. Por lo tanto, la aparición de esta micosis en pacientes seropositivos puede deberse tanto a la reactivación de focos pulmonares antiguos como a infecciones recientes<sup>6,11</sup>.

En 37 de los 91 casos de coccidioidomicosis relacionada al SIDA, diagnosticados en el Centro Médico de Maricopa en Arizona, la coccidioidomicosis se presentó como la primera enfermedad marcadora de SIDA<sup>52,53</sup>. La mayoría son varones, con una edad promedio de 36 años, un término medio de residencia en el área endémica de 9 años y afecta a pacientes con recuentos de células CD<sub>4</sub> iguales o inferiores a 200/μl. Los estudios prospectivos indican que el 10% de las personas VIH positivas del área endémica desarrollará una coccidioidomicosis activa cada año. En el grupo de pacientes estudiados en el Centro Médico de Maricopa, la presentación de la coccidioidomicosis se produjo en estadios muy avanzados de la infección por VIH y comprobaron que la existencia de infiltrados pulmonares difusos junto a recuentos de células CD<sub>4</sub> inferiores a 50/μL eran predictivos de la muerte<sup>53</sup>.

La mayor parte de los pacientes exhiben alteraciones respiratorias que simulan una neumonía comunitaria o una tuberculosis. Los casos de curso agudo e infiltrados pulmonares localizados tienen síntomas y signos semejantes a los de una neumonía bacteriana, con fiebre, dolor torácico, expectoración purulenta o herrumbrosa, disnea, síndrome de condensación pulmonar e infiltrados lobares homogéneos. A veces presentan un pequeño derrame pleural y en otras oportunidades se observan adenomegalias en los hilios pulmonares. Estos pa-

Figura 5.  
Célula gigante que  
contiene una esfera de *C.  
immitis* con endosporas,  
coloración de PAS, 400 X,  
la muestra clínica fue un  
ganglio linfático de un  
paciente VIH positivo



cientes suelen responder bien a los antifúngicos, tanto a la anfotericina B como al fluconazol, y curan rápidamente. Representan el 15% de los casos. Por el contrario, los enfermos que presentan imágenes pulmonares correspondientes a una intersticiopatía retículo-nodulillar suelen padecer un acentuado deterioro del estado general. Su evolución clínica es muy grave, con una tasa de mortalidad del 70% a pesar del tratamiento durante las primeras 8 semanas<sup>53</sup>. Las complicaciones fatales más comunes son el "distress" respiratorio del adulto y el shock séptico por diseminación aguda del *C. immitis*. Esta neumopatía con infiltrados difusos se observa en el 65% de los pacientes con SIDA<sup>11,17,52</sup>.

Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son los ganglios linfáticos, la enfermedad febril hepatosplénica y el compromiso del sistema nervioso central. La meningoencefalitis por *C. immitis* es semejante a la tuberculosa, de evolución crónica, LCR cristal de roca, ataque a los núcleos de la base del encéfalo y marcada tendencia a producir bloqueos de la circulación del LCR con hidrocefalia. Su pronóstico es malo, debido a su escasa respuesta a los tratamientos antifúngicos<sup>6,17,54</sup>.

El diagnóstico de la coccidioidomicosis se basa en el hallazgo microscópico de las típicas esferas de 40 a 80  $\mu\text{m}$  de diámetro con endosporas en las muestras clínicas (Figura 5) o el aislamiento de la fase micelial de *C. immitis* en los cultivos. El lavado broncoalveolar es un estudio de buen rendimiento. En más del 40% de los casos *C. immitis* es observado en el examen microscópico directo al estado fresco y en más del 90% es posible aislar este microorganismo en los cultivos. La utilidad de los hemocultivos ha sido comprobada para el diagnóstico de las formas pulmonares graves, acompañadas de enfermedad hepatosplénica. La técnica de lisis-centrifugación brinda resultados satisfactorios<sup>5,11,44</sup>.

Un cierto número de pacientes VIH positivos presenta serología positiva para coccidioidomicosis, en especial la prueba de fijación de complemento. Aunque muchos de ellos eran asintomáticos en el momento de hacer esta comprobación, la mayoría presentó coccidioidomicosis activa después de un tiempo. Por lo tanto, una reacción de fijación de complemento con título de 1/32 ó más debe ser considerada una prueba suficientemente fidedigna de coccidioidomicosis. Esta reacción es también una de las mejores herramientas de diagnóstico en los casos sintomáticos, con excepción de las neumonías difusas retículo-nodulillares, donde se comprueba un alto índice de resultados negativos<sup>5</sup>.

El tratamiento de la coccidioidomicosis se basa en el empleo de la anfotericina B y de compuestos azólicos. Hasta ahora ninguno ha brindado resultados satisfactorios. La anfotericina B es empleada para los casos más graves. Las dosis totales requeridas son superiores a los 2 g, se observa gran cantidad de efectos colaterales y las fallas terapéuticas son comunes. Los fracasos se producen en las formas pulmonares difusas retículo-nodulillares y en las meningitis. Casi el 60% de los pacientes con meningitis muere al cabo de los 2 años a pesar de los tratamientos<sup>6,8,54</sup>.

El fluconazol es la alternativa más utilizada. Las dosis diarias eficaces son del orden de los 800 mg/día y deben ser sostenidas por lapsos prolongados. En estas condiciones los efectos tóxicos son bastante comunes aunque inferiores a los producidos por la anfotericina B. En particular se comprueban alteraciones digestivas y erupciones cutáneas<sup>54</sup>.

El itraconazol, en dosis de 400 mg/día durante 12 meses, ha sido también eficaz en algunos pacientes<sup>11</sup>. Galgiani, *et al.* compararon la eficacia terapéutica de fluconazol 400 mg/día vs itraconazol 200 mg 2 veces por día durante 8 meses para el tratamiento de 198 pacientes con coccidioidomicosis, cuyas lesiones se ubicaban en los pulmones, los tejidos blandos y el esqueleto. En la evaluación efectuada al año de iniciado el tratamiento, el 57% de los casos tratados con fluconazol habían respondido favorablemente frente al 72% de los pacientes que recibieron itraconazol y mostraron buena evolución. En el seguimiento posterior se comprobó un 28% de recaídas entre los enfermos tratados con fluconazol y un 18% de los que fueron incluidos dentro del tratamiento con itraconazol. Por lo tanto, los autores concluyen que el itraconazol parece dar mejores resultados en la coccidioidomicosis, aunque los estudios estadísticos no mostraron diferencias significativas<sup>54</sup>.

El ketoconazol fue utilizado con éxito en la coccidioidomicosis pero produce mayor frecuencia de reac-

ciones indeseables que los dos precedentes y, particularmente en los pacientes con SIDA, su utilidad es menor debido a su absorción más pobre, motivada por las frecuentes lesiones digestivas<sup>6</sup>.

Debido a que las recidivas son comunes, después de haber alcanzado la remisión clínica se indica profilaxis secundaria con fluconazol o itraconazol en dosis de 200 mg/día. Pese a que la incidencia de nuevos casos de coccidioidomicosis ha disminuido desde la aplicación de la terapéutica antirretroviral y que ésta ha conseguido la restauración de la inmunidad en muchos pacientes, los médicos de la zona endémica se niegan a suspender la profilaxis secundaria<sup>5</sup>.

## Paracoccidioidomicosis

Es la micosis sistémica endémica producida por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. La fase micelial de este microorganismo se desarrolla en el medio ambiente. Su hábitat es, sin embargo, mal conocido debido a la escasez de aislamientos exitosos. En los medios de cultivos incubados a 28° C, desarrolla, al cabo de 3 ó 4 semanas, unas colonias vellosas blanquecinas con una parte central plegada y reverso incoloro cuyo examen microscópico muestra hifas hialinas, finas, ramificadas, tabicadas, con clamidoconidios intercalares o terminales. En ciertos medios de cultivo con bajo contenido de carbono genera artroconidios o aleurioconidios. Tanto en los cultivos crecidos a 37° C como en los tejidos infectados *P. brasiliensis* se presenta como una célula esférica, de 8 a 40 µm de diámetro, con pared gruesa y refringente que contiene en su citoplasma numerosas gotas de lípidos y se reproduce por brotación. Ésta suele producirse en varios puntos, generando una corona de blastoconidios que simula una rueda de timón<sup>6,8</sup>.

La distribución geográfica de esta micosis es restringida a América Latina, en particular a Sudamérica. Brasil es el país que muestra más altas tasas de infección asintomática y de enfermedad activa. Es también el país más poblado de la región y el que padece el número más elevado de infectados por el VIH<sup>55</sup>. Esta afección es una antropozoonosis, en la que además del hombre se encuentra con frecuencia infectado el armadillo de nueve cintas (*Dasypus novemcinctus*) Sin embargo, no es habitual la transmisión de hombre a hombre ni de los animales al hombre.

La patogenia y los mecanismos defensivos en la infección por *P. brasiliensis* son similares a los comentados para las otras micosis sistémicas endémicas.

La inmunidad celular resulta una pieza clave en el desarrollo de una defensa eficaz frente a este hongo patógeno. Tanto en animales de experimentación como en los casos humanos se ha comprobado que las respuestas de inmunidad mediada por células de tipo Th<sub>1</sub> se asocian a infecciones asintomáticas o limitadas, en tanto que los casos progresivos graves presentan altos niveles de citoquinas vinculadas a reacciones de tipo Th<sub>2</sub><sup>56</sup>.

La asociación entre SIDA y paracoccidioidomicosis no parece ser, sin embargo, muy frecuente. En Brasil, hasta diciembre de 1999 se habían comunicado 44 casos de asociación entre paracoccidioidomicosis y SIDA. Debe tenerse en cuenta que en este país entre agosto de 1980 y el mismo mes de 1999 se habían denunciado 164.065 casos de SIDA en personas mayores de 15 años. Por lo tanto, la incidencia es estimada un 0,02%. En comparación la incidencia de histoplasmosis en SIDA en este país fue del 1,4% para el mismo período. Esto demuestra que esta última micosis es 52,7 veces más frecuente en los pacientes con SIDA que la paracoccidioidomicosis<sup>38,55</sup>.

Las causas de este hecho no han sido aclaradas. Se ha postulado como explicación el empleo frecuente de cotrimoxazol para la profilaxis y el tratamiento de la neumocistosis así como la indicación de compuestos azólicos para controlar la candidiasis bucofaringea o esofágica. Como estas drogas son también muy activas frente al *P. brasiliensis*, podría disminuir la tasa de la enfermedad. Otra explicación es que el SIDA predomina en áreas urbanas, en tanto que la paracoccidioidomicosis es una enfermedad rural<sup>6,38</sup>. Sin embargo, estas explicaciones no resultan satisfactorias en la mayor parte de los casos, ya que en muchas áreas endémicas pobres los pacientes VIH positivos no consultan al médico, ni hacen tratamientos profilácticos.

Los datos hasta ahora recogidos indican que la asociación se presenta en enfermos que tenían en su mayoría entre 20 y 40 años de edad, con un promedio de 31 años. Hubo 2,8 varones por cada mujer y un 42% de ellos fueron adictos a drogas por vía venosa. Estos datos indican la fuerte influencia epidemiológica del SIDA en el estado de Sao Paulo sobre esta asociación mórbida. La mayoría de los pacientes no eran ni habían sido agricultores, pero todos vivían en la zona endémica<sup>38</sup>.

La paracoccidioidomicosis se presentó como una complicación tardía de la infección por el VIH y sólo en el 31% de los casos fue la primera enfermedad marcadora. Sin embargo, datos más recientes, que incluyen aquellos casos observados en diversas áreas

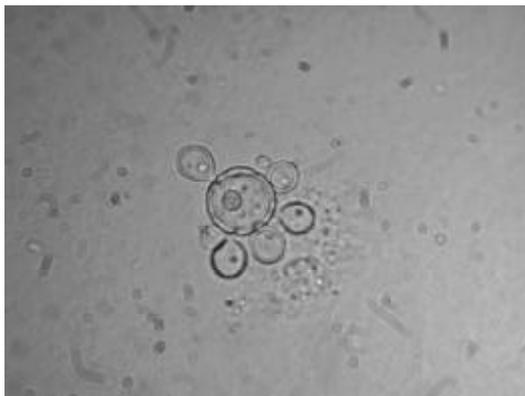
Figura 6.  
Úlcera cutánea en el pie  
de un paciente VIH  
positivo con  
paracoccidioidomycosis  
diseminada



Figura 7.  
Radiografía de tórax del  
mismo caso anterior  
mostrando un infiltrado  
heterogéneo en la base  
del pulmón derecho



Figura 8.  
Preparación al estado  
fresco de la fase  
levaduriforme de *P.*  
*brasiliensis* en la que  
se observa la célula  
madre y varios brotes  
periféricos en forma  
de rueda de timón, 400 X



del Brasil, Colombia, Venezuela y la República Argentina; indican que en el 74,3% de los enfermos fue la primera complicación potencialmente fatal del SIDA<sup>6,38</sup>.

Clínicamente casi la totalidad de los pacientes presentó la forma aguda o subaguda diseminada de tipo juvenil. Ésta se caracteriza por el rápido deterioro

del estado general, fiebre prolongada, adelgazamiento, poliadenopatías prominentes, hepatosplenomegalia, lesiones cutáneas múltiples de tipo pápulo-ulcerado (Figura 6), alteraciones pulmonares radiológicas en menos del 60% de los casos (Figura 7), anemia, disproteinemia (hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia policlonal) y leucocitosis con eosinofilia. La frecuencia del compromiso pulmonar fue menor que la encontrada habitualmente en esta micosis y el ataque oral y laríngeo se registró en sólo el 23% de los casos<sup>38,57</sup>.

El diagnóstico puede ser realizado fácilmente por el hallazgo del *P. brasiliensis* en el examen microscópico directo de la escarificación de las lesiones cutáneas o el material obtenido por punción-aspiración ganglionar (Figura 8). Los estudios histopatológicos son también muy útiles. La búsqueda de anticuerpos resultó positiva en el 80% de los casos, empleando contraelectroforesis y fijación de complemento. Sin embargo, el complicado mosaico antigénico de esta especie fúngica hace que la respuesta de anticuerpos sea muy heterogénea. Actualmente, se está procurando mejorar la producción de antígenos de este hongo y aparte de la glucoproteína de 43 kDa se está utilizando una proteína de shock térmico de 60 kDa, que ha sido hibridada y posee un alto nivel de sensibilidad<sup>58</sup>. Pese a estos adelantos, todos los antígenos de *P. brasiliensis* presentan reacciones cruzadas con hongos vecinos como *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*<sup>58</sup>. Los hemocultivos, aunque no fueron practicados sistemáticamente, permitieron el aislamiento del *P. brasiliensis* en varios casos.

La tasa de letalidad comprobada es del 30%, muy alta si se la compara con los casos de paracoccidioidomycosis no asociados con VIH-1. No se ha establecido aún el tratamiento de elección. Por lo general, los pacientes fueron tratados con anfotericina B intravenosa para luego continuar con itraconazol, ketoconazol o cotrimoxazol por vía oral. La profilaxis secundaria con sulfamidas o azoles es indispensable<sup>15</sup>.

## Esporotricosis

La esporotricosis es una infección producida por el hongo dimorfo *Sporothrix schenckii*. Este microorganismo vive sobre restos de vegetales y en la tierra e infecta al hombre y a otros animales, por las vías cutánea e inhalatoria. Este microorganismo posee una fase micelial que desarrolla tanto en el medio ambiente como en los medios de cultivos incubados a 28° C. En estas condiciones genera colonias de

crecimiento rápido, de superficie plegada, de color gris, desde tonalidades claras hasta un color oscuro casi negro y micelio aéreo corto. El examen microscópico muestra un micelio fino, ramificado, hialino y tabicado, con formación de esporas asexuadas (conidios) que se ubican a los lados de las hifas o formando rosetas en el extremo de esporóforos no ramificados<sup>8</sup>. En los tejidos y en agar sangre a 37° C *S. schenckii* presenta elementos unicelulares con forma de navicilla o de cigarro habano y un pequeño blastoconidio polar. Esta forma es difícil de visualizar en las lesiones humanas de los pacientes inmunocompetentes. Por el contrario, en los pacientes VIH positivos suelen observarse numerosos elementos, a veces incluidos dentro de macrófagos y cuando se tiñen con Giemsa pueden confundirse con *H. capsulatum*.

En la última década se han registrado numerosos casos de esporotricosis en gatos domésticos, con lesiones diseminadas, graves y ricas en elementos parasitarios. También se ha podido cultivar *S. schenckii* a partir de recortes de uñas de gatos que sufrían esta micosis<sup>59-61</sup>. En varias ciudades del Brasil ha habido casos humanos de esporotricosis debidos al contacto o a arañazos producidos por sus mascotas felinas<sup>62,63</sup>. Además debe tenerse en cuenta que los gatos sufren una infección por el retrovirus de la inmunodeficiencia felina, que los torna más susceptibles a padecer estas micosis.

La mayor parte de los casos humanos se produce por infección cutánea, en personas inmunocompetentes y origina lesiones dermoepidérmicas en forma de placas fijas o un síndrome linfagítico nodular muy característico. Las formas diseminadas, con lesiones osteoarticulares, cutáneas diseminadas y viscerales se asocian a deficiencias de la inmunidad mediada por células y a la penetración del hongo por vía inhalatoria<sup>64-66</sup>.

La esporotricosis es una complicación rara del SIDA. En estos pacientes adopta la forma cutánea diseminada o la forma sistémica con lesiones osteoarticulares múltiples o viscerales<sup>11</sup>. Los síntomas más comunes son fiebre prolongada, astenia, pérdida de peso, anemia, tos, disnea y lesiones cutáneas papulosas o nodulares que se ulceran en el vértice, dolor y tumefacción de las grandes articulaciones. La radiología pulmonar muestra micronódulos diseminados y en los casos con lesiones óseas se observan imágenes osteolíticas en las epifisis de los huesos largos, vecinas a las articulaciones<sup>4,13</sup>.

El diagnóstico se lleva a cabo por el hallazgo de *S. schenckii* en el examen microscópico directo de las escarificaciones o biopsias cutáneas, así como por

el aislamiento de este microorganismo en hemocultivos, lavados broncoalveolares y muestras obtenidas por punción-aspiración de nódulos cutáneos. El examen histopatológico puede proporcionar una ayuda valiosa para el diagnóstico.

La anfotericina B intravenosa es el tratamiento de elección. Esta medicación se aplica por vía intravenosa a la dosis media diaria de 0,7 mg/kg/peso hasta completar de 3 a 4 semanas de tratamiento. El itraconazol es aplicado como tratamiento de consolidación a razón de 200 mg/día por vía oral, pero la longitud de este tratamiento no ha sido aún establecida debido a la infrecuencia de esta asociación mórbida.

## Bibliografía

1. Broder S, Merigan Th, Bolognesi D. *Text book of AIDS medicine*. Baltimore, Philadelphia: Williams & Williams, 1994.
2. Chandler FW. *Pathology of the mycoses in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. En: Mc Ginnis. *Current Topics in Medical Mycology*. New York, Berlin: Springer-Verlag, 1985;1:1-23.
3. De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*. 3rd Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992.
4. Negróni R. Micosis en pacientes con SIDA. *Rev Argent Micol* 1990;13(1):3-14.
5. Dupont B, Crewe Brown H, Westermann K, Martins MD, Rex JH, Lortholary O, Kauffmann CA. Micosis in AIDS. *Medical Mycology* 2000;38(Suppl. 1):259-67.
6. Negróni R. Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci, J. y colaboradores. *SIDA y enfermedades asociadas*. Buenos Aires: Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI), 2001;301-24.
7. Negróni R. La histoplasmosis asociada al SIDA en los años del tratamiento antirretroviral (T.A.R.). *El Muñoz Hoy* 2000;3(4):102-7.
8. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1992.
9. Chemaly RF, Tomford JW, Hall GS, Sholtis M, Cema J, Procop SW. Rapid diagnosis of *Histoplasma capsulatum* endocarditis using the Accu Probe on an excised valve. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39:2640-1.
10. Negróni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, su evolución y tratamiento. *Rev Argent Micol* 1991; 14(2):5-12.
11. Sarosi G, Davies A. *Fungal Diseases of the Lung*. 3rd Edition. Philadelphia, Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

12. Pillay T, Pillay DG, Bramdev A. Disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected African child. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1997;16:217-8.
13. Warnock DW, Richardson MD. *Fungal Infection in the compromised patient*. 2nd. Edition. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1991.
14. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 2001;32:1215-20.
15. Cuchi P, Mazin R, Rodríguez R, Schmuñis G, Weissenbacher M. Pautas para la Prevención de Infecciones Oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe. Actualización 2000. Washington. D.C.: Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2000.
16. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective multicenter trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms a Human Retrovirology* 1997;16:100-7.
17. Daar ES, Meyer RD. Infecciones bacterianas y micóticas. En: White D, Gold JW. *Tratamiento médico de pacientes con SIDA*. McGraw-Hill, México: Clínicas Médicas de Norteamérica, Interamericana, 1992.
18. Flannery MT, Chapman V, Cruz-Gonzales I, Rivera M, Messina JL. Iliac perforation secondary to histoplasmosis in AIDS. *American Journal of the Medical Sciences* 2000;320:406-7.
19. Halline AG, Maldonado-Lutomirsky M, Ryou JW, Pau A, Pursell K. Colonic histoplasmosis in AIDS: unusual endoscopic findings in two cases. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997;45:199-204.
20. Raza J, Harris MT, Bauer JJ. Gastrointestinal histoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrom. *Mount Sinai Journal of Medicine* 1996;63:136-40.
21. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Tabora A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35:163-9.
22. Rodriguez G, Ordoñez N, Motta A. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* within cutaneous nervous in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *British Journal of Dermatology* 2001;144:205-7.
23. Rodriguez G, Motta A, Ordoñez N. Estudio histopatológico de 19 biopsias cutáneas de pacientes con Sida e histoplasmosis. *Biomédica* 2001;21:107-15.
24. Scapellato PG, Desse J, Negroni R. Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1998;40:19-22.
25. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Medical Mycology* 2000;38:77-80.
26. Akpek G, Lee SSM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone marrow aspiration biopsy and culture in the evaluation of HIV infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Amer J Hematology* 2001;67:100-6.
27. Luther JM, Lakey DL, Larson RS, Kallianpur AR, D'Agata E, Cousar JB, Hass DW. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with human immunodeficiency virus infection. *Southern Medical Journal* 2000;93:692-7.
28. Laochumroonvorapong P, Di Costanzo DP, Wu H, Srinivasan K, Aburameih M, Levy H. Disseminated histoplasmosis as a pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient. With acquired immunodeficiency syndrom. *International Journal of Dermatology* 2001;40:518-21.
29. Negroni R, Iovannitti C, Arechavala A, Carnovale S, Euguchi K. Preparación y estudio de un exoantígeno de la fase levaduriforme de *Histoplasma capsulatum* para reacciones serológicas. *Rev Iberoamed Micol* 1998;15:282-5.
30. Arechavala A, Euguchi K, Iovannitti C, Negroni R. Utilidad del enzimoimmunoensayo para el diagnóstico de la histoplasmosis asociada al SIDA. *Rev Arg Micol* 1997;20:24-8.
31. Garringer TO, Wheat LJ, Brizendine EJ. Comparison of an established antibody sandwich method with an inhibition method of *Histoplasma capsulatum* antigen detection. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38:2909-13.
32. Wheat J. *Histoplasma capsulatum* antigen detection: comparison of the performance characteristics of a new inhibition immunoassay to those of an established antibody sandwich immunoassay. *J Clin Microbiol* 1999;37:2387-2389.
33. Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, Connolly P, Goldman M, Monte A, Fuller DE, Davis TE, Hafner R. Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal anfotericin B versus itraconazole. *Antimicrob Agents & Chemotherapy* 2001;45:2354-7.
34. Wheat LJ, Connolly P, Haddad M, Monte A, Hg, Brizendine E, Nefner R. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole vs fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 2002;46:248-50.
35. Rieg GK, Shah PM, Helm EB, Just-Nubling G. Successful therapy of disseminated histoplasmosis in AIDS with liposomal anfotericin. *B Mycoses* 1999;42:117-20.
36. Wheat J, Mc Whinney S, Hafner R, Mc Kinsey D, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients

- with acquired immunodeficiency syndrome. *Amer J Med* 1997;103:223-32.
37. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency disease syndrome. *Clin Infect Dis* 2001;33:1910-3.
  38. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Medical Mycology* 2000;38(Suppl. 1):369-79.
  39. Drouhet E. Penicilliosis due to *Penicillium marneffei*: a new emerging systemic mycosis in AIDS patients travelling or living in southeast-Asia. Review of 44 cases reported in HIV infected patients during the last 5 years compared to 44 cases of non AIDS patients reported over 20 years. *J Mycol Med* 1993;4:195-224.
  40. Hein TV, Loc PP, Hoa NTT, Duong NM, Quanc VM, Mc Neil MM, Dung NT, Ashford DA. First cases of disseminated penicilliosis marneffei infection among patients with acquired immunodeficiency syndrome in Vietnam. *Clin Infect Dis* 2001;32:674-8.
  41. Imwidthaya P. Update of penicilliosis marneffei in Thailand. Review article. *Mycopathologia* 1994;127:135-7.
  42. Mohri S, Yoshikawa K, Sagara H, Nakajima H. A case of *Penicillium marneffei* infection in an AIDS patient the first case in Japan. *Japanese Journal of Medical Mycology* 2000;41:23-6.
  43. Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in a patient with AIDS. *New England J Med* 2001;344:1763.
  44. Singh PN, Ranjana K, Singh YI, Singh KP, et al. Indigenous disseminated *Penicillium marneffei* infection in the State of Manipur, India: Report of 4 autochthonous cases. *J Clin Microbiol* 1999;37:2699-702.
  45. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Chariyalertsak S, et al. Clinical presentation of 74 HIV-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infection. *J. Infect. Diseases and antimicrobial Agents* 1998;15:65-8.
  46. Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection in patients with AIDS. *Emerging Infect Dis* 2001;7 (Suppl. 3):561.
  47. Viviani MA, Tortorano AM. *Penicillium marneffei*. En: Ajello L, Hay R. (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th. Edition. London, Sydney, Auckland: Arnold, 1998:409-19.
  48. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Intern J Infect Dis* 1998;3:48-53.
  49. Bateman AC, Jones GR, O'Connell S, Clark F, Phimmerigde M. Massive hepatosplenomegaly caused by *Penicillium marneffei* associated with human immunodeficiency virus infection in a Thai patient. *Journal of Clinical Pathology* 2002;55:143-4.
  50. Kudeken N, Kawakami K, Saito A. Mechanisms of the "in vitro" fungicidal effects of human neutrophils against *Penicillium marneffei* induce by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Clinical and Experimental Immunology* 2000;119:472-8.
  51. Hung ChienChing, Chen MaoYuan Hsieh, SzuMin, Sheng WangHwi, Hsiao ChinFu, Chang ShanChwen. Discontinuation of secondary prophylaxis for penicilliosis marneffei in AIDS patients responding to highly active: antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:672-3.
  52. Mateos García E, Gaytán Martínez JE, Casanova LJ, Fuentes Allen JL. Coccidioidomycosis diseminada: manifestación inicial de SIDA en residente de área no endémica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro social* 2000;38:433-6.
  53. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, Kelly PC, Thomas AR, Spitz B, Sarosi GA. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at the single institution. *Clin Infect Diseases* 1996;23:563-8.
  54. Galgiani JN, Catanzaro A, Coult GA, Johanson RH, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized double-blind trial. *Annals of Internal Medicine* 2000;9:676-86.
  55. Marques SA, Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunodepression, AIDS and Cancer. En: Franco M, Lacaz C. da S, Restrepo AM, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton, FL: C.R.C. Press. Inc, 1994:393-405.
  56. Formari MC, Bava AJ, Guereño MT, Berardi VE, Silaf MR, Negroni R, Diez R. High serum interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha levels in chronic paracoccidioidomycosis. *Clin Diagn Laborat Immunology* 2001;8:1036-8.
  57. Jovani EM, Mantesso A, Loducca SVL, Magalhaes MHCG. Paracoccidioidomycosis in an HIV possible patients: A case report with ginvival aspects. *Oral diseases* 2000;6:227-9.
  58. Cunha DA, Zancopé-Oliveira RM, Felipe MSS, Salem-Izacc SM, Deepe GS Jr, Soares CMA. Heterologous expression, purification, and immunological reactivity of a recombinant HSP 60 from *Paracoccidioides brasiliensis*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2002;9:374-7.
  59. Barros MB, Schuback TMP, Gallardo MC, Schuback A De O, Monteiro PCF, Reis RS, Zancopé-Oliveira RM, Lazéra M do S, Cuzzi-Maya T, Blanco T, Marzochi KBF, Wake B, Valle ACF do. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Momorias do Inst. O. Cruz.* 2001;96:777-9.
  60. Fleury RN, Taborda PR, Gupta AK, Fujita MS, Rosa PS, Weckwerth A, Negrao MS, Bastazini I. Zoonotic

- sporotrichosis. Transmission to humans by infected domestic cats scratching: report of four cases in Sao Paulo, Brazil. *Intern J Dermatology* 2001;40:318-22.
61. Nobre M de O, Castro AP, de Caetano D, Souza LL de, Meirelles MCA, Ferreiro L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. *Rev Iberoamericana de Micologia* 2001;18:137-40.
62. Schubach TMP, Valle AC F, Gutiérrez- Galhardo MC, Monteiro PCF, Reis RS, *et al.* Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats. *Medical Mycology* 2001;39:147-9.
63. Schubach TMP, Schubach A de O, Reis RS, Dos Cuzzi Maya T, Blanco TCM, Monteiro DF, Barros MB de L, Brustein R, Zancopé-Oliveira RM, Monteiro PCF, Wanke B. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro. Brazil. *Mycopathologia* 2002;153:83-6.
64. Edwards C, Reuther WL III, Greer DL. Disseminated osteoarticular sporotrichosis treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Southern Medical Journal* 2000;93:803-6.
65. Rocha MM, Dassin T, Lira R, Lima EL, Severo LC, Londero AT. Sporotrichosis in patient with AIDS. *Rev Iberoamericana de Micología* 2001;18:133-2.
66. Vanden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G, Van Cutsen J, Drouhet E, Dupont B. *Mycoses in AIDS patients*. New York, London: Plenum Press, 1990.