

Micosis sistémicas: experiencia de once años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, México

Luis Javier Méndez-Tovar¹, Jesús Manuel Ramos-Hernández², Patricia Manzano-Gayosso³, América García-González², Francisca Hernández-Hernández³, Elva Bazán-Mora³, Rubén López-Martínez³

¹Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN Siglo XXI), ²Laboratorio Central, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI. ³Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Systemic mycosis: experience of eleven years in the specialitie's hospital of the National Medical Center Century XXI of the IMSS, Mexico

Abstract. The frequency of systemic mycosis diagnosed in the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN Siglo XXI), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), based on results of mycological examinations requested to our laboratory in the period 1996 - 2006 was reviewed. One hundred and thirty six cases were registered, 101 caused by filamentous fungi and 35 caused by *Cryptococcus* spp. The more frequent hyphomycosis were mucormycosis, aspergillosis and histoplasmosis (52, 32 and 14 cases, respectively). Cryptococcosis was caused firstly by *Cryptococcus neoformans* (31 cases) and in lesser frequency by other species as *C. laurentii*, *C. gattii* and *C. terreus*. Considering the high mortality that systemic mycoses induce in the immunosuppressed patients, it is necessary that in the high speciality hospitals these infections be prevented, diagnosed and treated with opportunity.

Key words: Mucormycosis, aspergillosis, histoplasmosis, México.

Resumen. Se revisó la frecuencia de micosis sistémicas diagnosticadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN Siglo XXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con base en los resultados de los estudios micológicos solicitados a nuestro laboratorio en el periodo de 1996 a 2006. Se detectaron 136 casos, 101 causados por hongos filamentosos y 35 causados por *Cryptococcus* spp. Las hifomicosis más frecuentes fueron mucormicosis, aspergilosis e histoplasmosis (52, 32 y 14 casos respectivamente). La criptococosis fue causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* (31 casos) y en menor frecuencia *C. laurentii*, *C. gattii* y *C. terreus*. Considerando la elevada mortalidad que causan las micosis sistémicas en pacientes inmunosuprimidos, es necesario que en los hospitales de alta especialidad, estas infecciones sean prevenidas, diagnosticadas y tratadas oportunamente.

Palabras clave: Mucormicosis, aspergilosis, histoplasmosis, México.

Received 5 July 2007; accepted 21 November 2007.

Recibido 5 de julio 2007; aceptado 21 de noviembre 2007.

Introducción

La definición de micosis sistémicas que anteriormente sólo consideraba a la histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y blastomicosis, se ha modificado en

Autor para correspondencia: Luis J. Méndez Tovar
ljmt@servidor.unam.mx

los últimos años y actualmente incluye también a las infecciones fúngicas causadas por géneros de hongos con bajo poder de patogenicidad como son *Aspergillus*, *Cryptococcus* o *Candida*, infecciones que durante muchos años fueron consideradas dentro del grupo de las micosis oportunistas [12].

A pesar del incremento mundial en la frecuencia de

estas infecciones sistémicas [2], no se consideran de reporte obligatorio, por lo que aún en centros hospitalarios de alta especialidad, se carece de datos fidedignos de su frecuencia y por lo tanto, estas micosis no son consideradas dentro de los planes prioritarios de atención a los pacientes. Otro aspecto importante es que en los hospitales de especialidades el tipo de micosis atendidas se han modificado; así, las micosis subcutáneas como eumicetoma, cromoblastomicosis o esporotricosis, que hasta hace algunos años se diagnosticaban con moderada frecuencia, actualmente han sido superadas por infecciones como aspergilosis o mucormicosis [8].

Con el objetivo de conocer el número y tipo de infecciones sistémicas que se han presentado en los últimos años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE-CMN), se realizó un estudio donde se incluyeron los casos de estas infecciones diagnosticadas en el laboratorio de Micología Médica entre 1996 a 2006.

Materiales y métodos

Se revisaron los resultados de estudios micológicos realizados entre enero de 1996 y diciembre de 2006, donde se hubiera identificado con precisión al agente causal de micosis sistémicas. Se excluyeron de esta casuística algunas infecciones detectadas en el Laboratorio de Urgencias debido a que se carecía del material para cultivo. También se excluyeron los casos diagnosticados únicamente por histopatología o por improntas.

Las micosis se diagnosticaron por examen directo con hidróxido de potasio al 15%, tinción negativa con tinta china, frotis teñido con la técnica de Gram, Giemsa o Wright y cuando fue necesario se corroboraron los hallazgos con las estructuras observadas en el estudio histológico. Los especímenes se cultivaron en medio de agar dextrosa Sabouraud (ADS) y ADS adicionado con antibióticos. Los

cultivos de hongos filamentosos se identificaron por sus características macroscópicas y microscópicas; cuando fue necesario se realizaron microcultivos y crecimiento en medios especiales. Las levaduras del género *Cryptococcus* fueron identificadas por medio del auxanograma automatizado (Vitek, Biomerieux, Francia) y por crecimiento en agar Staib y agar glicina-canavanina azul de bromotimol.

Resultados

En total se detectaron 136 micosis sistémicas. De ellas, 101 fueron causadas por hongos filamentosos y 35 por levaduras del género *Cryptococcus* (Tabla 1). Las hifomicosis más frecuentes fueron la mucormicosis rinocerebral con 52 casos, se logró identificar al agente en 22 pacientes (*Rhizopus* sp. 16; *Mucor* sp. 4 y un caso de *Syncephalastrum* sp.). En un paciente con mucormicosis, además del hongo, en tejidos profundos se observó la presencia de *Demodex folliculorum*, ácaro que habita en los folículos pilosos y que forma parte de la biota normal de la piel y del folículo piloso (Figura 1).

De acuerdo con la morfología microscópica de los filamentos observados en examen directo, frotis y estudios

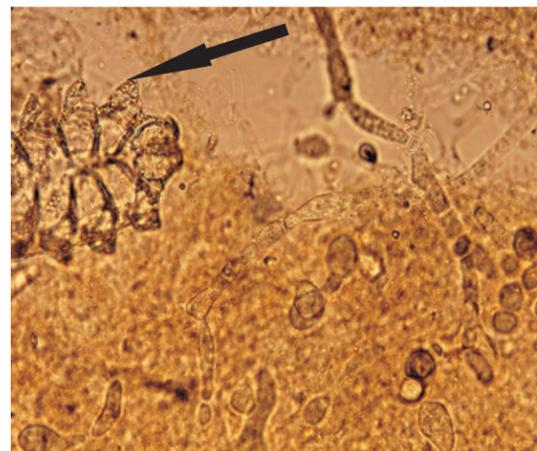


Figura 1. Examen directo con KOH al 15% del material necrótico de un caso de mucormicosis. Se observan filamentos gruesos, cenocíticos característicos de esta infección y del lado izquierdo parte del cuerpo de un *Demodex follicularum* (flecha) (1000 x).

Tabla 1. Micosis diagnosticadas de enero de 1996 a diciembre de 2006, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Micosis	Año de registro											Total
	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	
Mucormicosis	4	7	4	5	6	6	5	7	3	3	2	52
Criptococosis	2	7	3	1	5	6	4	1	3	1	2	35
Aspergilosis	2	3	2	3	11	1	2	4	1		3	32
Histoplasmosis	1		2		1		2	4	4			14
Alternariosis							1					1
Scedosporiosis							1					1
Coccidioidomicosis											1	1
TOTAL	9	17	11	9	23	13	15	16	11	4	8	136

histológicos, se diagnosticaron 32 casos de aspergilosis; de éstos, se logró aislar al agente en 20: *Aspergillus fumigatus* 16; *A. flavus* 2 y *A. niger* 2. La histoplasmosis se presentó en 14 pacientes, todos con SIDA con cuentas de CD4 por debajo de 300/mm³. El cultivo a partir de aspirado de médula ósea se logró en 10 pacientes (71.4%) que no habían recibido tratamiento; los otros 4 habían sido tratados previamente con itraconazol o anfotericina B.

Mediante examen directo y cultivo, se diagnosticó un caso de alternariosis pulmonar (Figura 2), un caso de scedosporiosis y uno de coccidioidomicosis que como dato notable de este último es que el diámetro de las endosporas en el interior de la esférula era aproximadamente de 10 µm que es mucho mayor al tamaño habitual de 3 µm [9] (Figura 3).

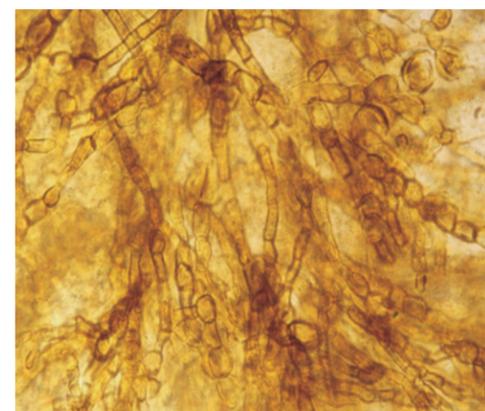


Figura 2. Examen directo con KOH al 15% del aspirado bronquial de un paciente trasplantado de médula ósea, con neumonía bilateral, donde se observan filamentos pigmentados, septados, algunos con células globosas, con diámetro entre 4 a 8 µm. (1000 x).



Figura 3. Examen directo con KOH al 15% del material purulento de lesiones cutáneas de un paciente con coccidioidomicosis. En el interior de las esférulas se observan endosporas (flecha) de diámetro aproximado de 10 µm (400 x).



Figura 4. Nódulos ulcerados en un paciente con criptococosis y VIH. En la tinción negativa con tinta china se observaron levaduras con cápsula.

Discusión

Mundialmente el número de micosis detectadas se ha incrementado, esto se debe al aumento de factores causantes de inmunosupresión como: cáncer de diversas localizaciones, tratamientos con anti-inflamatorios esteroides, cirugías, diabetes o infecciones como el SIDA [7, 12]. También es importante reconocer el aumento en la esperanza de vida, que en México en el año 2010 será de 80 años en mujeres y 76 en hombres [1]; aunque éste es un logro médico deseable, este incremento en la longevidad también favorece una debilidad generalizada y en consecuencia las infecciones fúngicas.

Las micosis detectadas en este periodo de 11 años, muestran algunos cambios importantes que reflejan modificaciones del entorno social y médico de los pacientes que acuden a solicitar atención médica en el HE-CMN. En primer lugar la mortalidad causada por la mucormicosis ha disminuido en comparación con los datos publicados por López-Martínez [6] de la década de los 70s, cuando el 80% de los enfermos morían, mientras que ahora fallecen menos del 40% a pesar del incremento en el número de pacientes

mexicanos diabéticos que se calcula en 13% de la población [4, 13].

Los 32 casos de aspergilosis detectados en esta casuística, aunque pueden parecer pocos, tienen gran importancia si consideramos que 20 de ellos se presentaron en pacientes con trasplante ocasionando la muerte del receptor y la pérdida del órgano donado por un individuo sano. La etiología en estos casos no presentó cambios en relación a la casuística mundial donde *A. fumigatus* se encuentra en primer lugar de frecuencia [5]. Como se observa en la Tabla 1, el mayor número de casos anual se presentó en el 2000 y coincidió con trabajos de remodelación del nosocomio, lo que refleja la importancia de la contaminación ambiental con partículas fúngicas en la incidencia de esta micosis, por lo que es necesario tener aire filtrado con controles precisos en las áreas de pacientes con trasplantes de cualquier órgano [10].

La histoplasmosis que en el siglo pasado se presentaba principalmente en pacientes que por actividad profesional o recreativa entraban a minas o cavernas abandonadas [3], actualmente se asocia a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida [15]. En los últimos siete años, en los hospitales de especialidades donde se dispone de métodos de diagnóstico y tratamiento para el VIH, asociado al tratamiento antifúngico preventivo, la frecuencia de esta micosis ha disminuido; este hecho se corrobora en la presente casuística donde observamos que durante 2005 y 2006 en el HE-CMN, no se diagnosticó ningún caso [14] (Tabla 1).

En relación a la criptococosis, aunque hay un franco predominio etiológico de *C. neoformans* (31 casos), detectamos también dos casos causados por *C. laurentii* y uno por *C. terreus*, todos ellos en pacientes con SIDA. Este hecho refleja que estas levaduras, pese a su bajo potencial patógeno incluyendo una cápsula muy delgada, son capaces de adaptarse a las condiciones micro-ambientales del hospedero como lo hace *C. neoformans* que generalmente tiene una cápsula muy gruesa y que ha demostrado ser un

factor de virulencia de este agente [11].

La coccidioidomicosis detectada, se presentó en un paciente con aparente inmunidad normal; sin embargo, requirió 6 g totales de anfotericina B para su curación cuando la dosis habitual es de 2 a 4 g. A pesar de este tratamiento el paciente presentó meningitis que dejó secuelas motoras incapacitantes.

Los datos aquí expuestos, demuestran la importancia de los hongos causantes de micosis sistémicas en la morbi-mortalidad de pacientes con inmunosupresión severa, por lo tanto es necesario que el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas micosis sean considerados como prioritarios en hospitales de alta especialidad.

Literatura citada

1. CONAPO, 1998. La situación demográfica en México. México. Ed Consejo Nacional de Población. Ciudad de México.
2. García-Fontgivell, J.F., E. Mayayo-Artal, 2006. Prevalence of fungal infections detected from biopsies and autopsies in the past 11 years at the University Hospital Joan XXIII in Tarragona, Spain. Revista Iberoamericana de Micología 23: 201-208.
3. González-Ochoa, A., 1963. Relationship between the bat's habitat and *Histoplasma capsulatum*. Revista del Instituto de
4. Salubridad y Enfermedades Tropicales 23: 81-86.
4. González-Villalpando, C., M.P. Stern, E. Villalpando, 1992. Prevalencia de Diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en la población urbana de nivel socioeconómico bajo. Revista de Investigación Clínica 44:321-328.
5. Latge, J.P., 1999. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clinical Microbiology Reviews 12: 310-350.
6. López-Martínez, R., 1974. Infección micótica en el paciente diabético. Revista Médica del IMSS 13: 245-250.
7. Manzoni, P., D. Farina, M. Leonessa, E. A. d'Oulx, P. Galletto, M. Mostert, R. Miniero, G. Gomirato, 2006. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. Pediatrics 118:2359-2364.
8. Méndez-Tovar L.J., R. López-Martínez, E. Macotela-Ruiz, P. Manzano-Gayosso, L. Serrano-Jaén, A. Carmona-Castañón, R. Mondragón-González, 1999. Variación de frecuencia de micosis en México. Revista Argentina de Microbiología 31: 107-113.
9. Pappagianis, D., 1998. *Coccidioides immitis*. In: Microbiology and Microbial Infections. Collier, L., A. Balows, M. Sussman. Vol. IV (Ed. Ajello L., R Hay.) Arnold, London. pp. 357-371.
10. Raviv, Y., M.R. Kramer, A. Amital, B. Rubinovitch, J. Bishara, D. Shitrit, 2007. Outbreak of aspergillosis infections among lung transplant recipients. Transplant International 20: 135-140.
11. Richarson, M.D., L.J. White, I. C. McKay, G.S. Shankland, 1993. Differential binding of acapsulated strains of *Cryptococcus neoformans* to human neutrophils. Journal of Medical & Veterinary Mycology 31: 189-199.
12. Rippon, W.P., 1988. Tratado de Micología Médica. Interamericana-McGraw-Hill, México D. F.
13. Sepúlveda, J., R. Tapia, J. Rulí, 1993. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. Dirección General de Epidemiología, SSA. México, D.F.
14. Wheat, J., 1995. Endemic mycoses in AIDS: Clinical review. Clinical Microbiology Reviews 8: 146-159.
15. Wheat, L.J., M.D. Kauffman, 2003. Histoplasmosis. Infectious Disease Clinics of North America 17: 1-19.