Infecciones por hongos invasores en imágenes

Infecciones por hongos invasores en imágenes

Amalia del Palacio

Jefe de Sección del Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

María Soledad Cuétara

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid



Barcelona · Madrid · Buenos Aires · México D.F. · Milán

El Editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivadas de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada por este libro.



Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

© 2009. De los Autores

© 2009. Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.

Passeig de Gràcia 84, 1.ª pl. - 08008 Barcelona (España)

www.ArsXXI.com

ISBN: 978-84-9751-356-2

Depósito Legal: M-7578-2008

Composición y compaginación: JAZ Editors, S.L. Impresión: EGRAF, S.A. – Luis I, 3-5 – Madrid (2008)

Printed in Spain

Prólogo

Los hongos desempeñan una serie de funciones claves en la vida. Es indudable su importancia ecológica por su capacidad para descomponer la materia orgánica y por su relación simbiótica con las plantas, ya que aumentan la superficie de absorción de las raíces. En biotecnología son utilizados por la industria para la fabricación de diferentes productos (vino, cerveza, pan, queso, antibióticos, solventes, condimentos y enzimas). En la alimentación son útiles como fuente de carbohidratos y minerales, y han sido empleados como alucinógenos en rituales por diferentes tribus.

Lamentablemente, algunos hongos tienen capacidad patógena para el hombre, y no nos referimos a la toxicidad que presentan algunas especies, sino a la capacidad infecciosa de ciertas especies microscópicas. Estas especies son responsables de las micosis o infecciones fúngicas, cuya incidencia es desconocida al no ser enfermedades de declaración obligatoria. Las micosis pueden ser superficiales o externas, o bien profundas o sistémicas. Las micosis superficiales o externas son las que afectan a los tejidos queratinizados (capa córnea de la piel, pelos y uñas) y a las mucosas. Éstas son las más frecuentes y menos graves y se transmiten casi siempre por contacto con una persona infectada. Las más importantes por su frecuencia son las dermatofitosis, la pitiriasis versicolor y la candidiasis. Las micosis profundas o sistémicas, que afectan a los tejidos del interior del organismo, son las más graves y de difícil diagnóstico.

La infección fúngica invasora es una de las complicaciones infecciosas de elevada mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años por el incremento del uso de agentes inmunosupresores y quimioterápicos, por el aumento de la esperanza de vida de la población, que conlleva un aumento de la patología oncológica que precisa de estos agentes, y por el incremento del número de trasplantes. Cada vez se describen con mayor frecuencia infecciones causadas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, incluidas algunas especies habitualmente saprofitas, como consecuencia de mejores métodos diagnósticos y del empleo de tratamiento profiláctico con antifúngicos que desplaza al género *Candida*. Estas infecciones presentan manifestaciones clínicas inespecíficas en su comienzo y deben sospecharse en el paciente neutro-

pénico, en tratamiento antibiótico de amplio espectro, con fiebre de más de 5-7 días, sin presencia de foco.

Esta obra se ha centrado en las infecciones fúngicas invasoras y se encuentra dividida en cinco capítulos, en los que se presentan 121 imágenes, correspondientes a *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* spp., mucorales y hongos dematiáceos.

Las levaduras del género *Candida* forman parte de la microbiota saprofita del aparato digestivo, piel, orofaringe y aparato genital. Los pacientes susceptibles o con factores de riesgo se pueden infectar por *Candida* a partir de su propia microbiota (infección endógena). La transmisión exógena de *Candida* es también posible en el contexto del enfermo crítico. Determinados factores han hecho que la incidencia de la candidiasis invasora haya aumentado de forma extraordinaria y que se encuentre en el 80% de las infecciones fúngicas invasoras. Los avances médicos favorecen una mayor supervivencia, pero también estancias más prolongadas en el centro hospitalario, asociadas a una elevada mortalidad y costes económicos. Esto tiene una importante consecuencia: la colonización fúngica por *Candida* está en razón directa del tiempo de estancia, la utilización de catéteres y la nutrición parenteral, los antibióticos de amplio espectro, los corticosteroides, los inmunosupresores, la hemodiálisis, la ventilación mecánica y el aumento de enfermos afectados de mayor edad.

La candidiasis invasora es una enfermedad grave, progresiva y difícil de diagnosticar. Los síntomas clínicos son inespecíficos, de aparición tardía o no existen y, en un porcentaje alto de enfermos críticos, el diagnóstico es necrópsico. La mortalidad atribuida a la candidiasis invasora puede ser hasta del 30%.

Dentro del género *Cryptococcus* existen 19 especies conocidas. *C. neoformans* es la única referida como agente etiológico de criptococosis humana. Ésta es una levadura que pertenece a los basidiomicetos y está rodeada de una cápsula polisacárida considerada responsable de su virulencia.

La criptococosis es una infección exógena, de distribución universal y de evolución subaguda o crónica, que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, ya que se ha registrado hasta en un 13% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se adquiere por inhalación y se disemina por vía hematógena a diferentes órganos y tejidos. Inicialmente puede ser asintomática. La infección del sistema nervioso central es la más frecuente, si bien en ocasiones puede implicar a otros órganos. Aunque se reconoce la criptococosis cutánea primaria por inoculación, es obligatorio descartar siempre una infección sistémica,

pues la criptococosis cutánea también es centinela de la enfermedad meníngea, pulmonar o diseminada.

El género *Aspergillus* está constituido por hongos filamentosos que, normalmente, se reproducen asexualmente por conidios, aunque algunas especies también presentan reproducción sexual. Se encuentra formando parte de la microbiota normal saprofita de orofaringe, fosas nasales, piel y aparato digestivo. Dentro de las más de 180 especies descritas, los responsables más frecuentes de patología humana son *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger* y, con menor frecuencia, *A. terreus* y *A. nidulans*. Los conidios de Aspergillus son ubicuos y, por lo tanto, frecuentes contaminantes. Aspergillus es responsable de infecciones en el ser humano que van desde las formas superficiales (otitis externas fúngicas, onicomicosis, infecciones de quemaduras, etc.) a la aspergilosis profunda invasora, la infección micelial más frecuente en el mundo y una enfermedad con elevada morbimortalidad, debido en parte a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz.

Los zigomicetos son un grupo de hongos filamentosos ubicuos en la naturaleza, normalmente saprofitos, responsables de micosis oportunista. Las esporas permiten la diseminación del hongo en el aire, y así constituyen las partículas infectivas para el hombre. En la clase Zygomycetes tenemos: entomoftorales y mucorales. Los primeros son responsables de infecciones en individuos de áreas tropicales. Los mucorales (géneros Rhizopus, Absidia, Apophysomyces, Mucor y Rhizomucor) suelen afectar a pacientes con factores predisponentes (diabetes mellitus complicada con cetoacidosis, neoplasias, administración de corticosteroides o antibióticos de amplio espectro) capaces de causar infecciones de rápido desarrollo y, a veces, fulminantes en el paciente inmunodeprimido. Las diferentes formas de zigomicosis se clasifican según la localización anatómica implicada, siendo las más comunes la rinoorbitocerebral, en primer lugar, y la pulmonar, en segundo lugar. La zigomicosis cutánea ha emergido como una forma principal en pacientes con alteraciones en la piel como barrera defensiva (cirugía, quemaduras, traumatismos, pinchazos, picaduras de insectos y otros tipos de lesiones cutáneas) o enfermedades de base; en ella, la necrosis es el signo clave que debe alertar al clínico.

La incidencia de zigomicosis parece haber aumentado, quizás a causa de un mayor número de pacientes con factores predisponentes y al mejor conocimiento de la entidad. Por su gravedad, la terapia se debe iniciar lo antes posible.

Los hongos dematiáceos son hongos de distribución universal, saprofitos, que habitan en plantas y en la tierra. Se caracterizan por la producción de esporas resistentes a los cambios ambientales de temperatura, humedad, calor y desecación. La infección se adquiere por inhalación de esporas o por inoculación cutánea.

VIII

Estos hongos pueden causar enfermedad en inmunocompetentes; sin embargo, las infecciones graves se presentan en pacientes inmunodeprimidos y no se incluyen en cuadros clínicos definidos. Existen más de 57 géneros y 104 especies que provocan infecciones en el hombre. Los cuadros más importantes son las cromomicosis y las feohifomicosis.

Esta obra ha sido posible gracias a la dilatada y brillante trayectoria profesional de la Dra. Amalia del Palacio, que le ha permitido disponer de una iconografía excepcional.

La elección de las imágenes ha sido difícil. Se han incluido las que representan las enfermedades más importantes, por su elevada incidencia y por coherencia didáctica.

Finalmente, es destacable la colaboración que con la Dra. del Palacio han tenido las Dras. Cuétara, Ramos y Gómez-Lus.

Nuestro agradecimiento a la *Revista Iberoamericana de Micología*, cuyo director es Guillermo Quindós, por la cesión para la reproducción de algunas de las fotografías contenidas en el texto correspondientes a colaboraciones de la Dra. Amalia del Palacio

José Prieto Prieto

Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Agradecimientos

Muchas personas han contribuido a hacer posible este libro. Queremos agradecer al profesor D. José Prieto, su apoyo, sus enseñanzas y amistad, que nos han estimulado para decidirnos a aceptar este proyecto. Él «nos metió los perros en danza»

A la profesora Dña. M.ª Luisa Gómez-Lus y a la doctora Dña. Carmen Ramos-Tejera queremos agradecerles su participación activa en la ejecución de este libro. El apoyo moral de ambas, así como su amistad, han sido decisivos.

Muy especialmente a Dña. M.ª Luz Santos, por todos los años de dedicación conjunta en el trabajo «del mundo del hongo». Ella y nosotras sabemos que su participación en él ha sido fundamental, así como su colaboración y amistad.

Agradecemos a los profesores D. Guillermo Quindós y D. Josep Guarro, directores ejecutivos de la *Revista Iberoamericana de Micología*, la cesión de algunas figuras editadas por la revista.

A los doctores D. Eugenio Pérez-Blázquez (Servicio de Oftalmología) y D. Francisco López Medrano (Servicio de Infecciosas) del Hospital Universitario 12 de Octubre, les expresamos nuestro agradecimiento por su generosa cesión de alguna iconografía de casos compartidos.

No queremos olvidar al doctor D. Aurelio Velasco, por el soporte mantenido a lo largo de los años en la obtención de imágenes macroscópicas y microscópicas, y por compartir lo que él llama «la manía del hongo».

Queremos expresar nuestro agradecimiento a compañeros de los distintos servicios del Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Severo Ochoa por su participación en el diagnóstico de las micosis.

Finalmente, damos las gracias a nuestras familias, que han soportado nuestras ausencias y han posibilitado que hayamos dispuesto de tiempo adicional para trabajar en esta publicación.

Amalia del Palacio María Soledad Cuétara

Índice de capítulos

Capítulo 1	
Candida spp.	1
Introducción, 1 Visión macroscópica, 2 Procedimientos diagnósticos, 3 Esofagitis candidiásica, 4 Neumonía candidiásica, 5 Tromboflebitis candidiásica, 7 Candidiasis hepática, 8 Candidiasis renal, 9 Coriorretinitis candidiásica, 10 Foliculitis candidiásica, 11	
Capítulo 2	
Cryptococcus neoformans	13
Introducción, 13 Exámenes directos en muestras de <i>Cryptococcus neoformans</i> , 14 Cultivo de <i>Cryptococcus neoformans</i> , 15 Criptococosis pulmonar, 16 Criptococosis articular, 17 Criptococosis cutánea, 18	
Capítulo 3	
Aspergillus spp.	19
Introducción, 19 Visión directa de muestras con Aspergillus spp., 20 Examen macroscópico y microscópico de cultivos de Aspergillus spp., 22 Aspergilosis pulmonar, 26 Aspergilosis diseminada, 31	

Capítulo 4	
Mucorales	33
Introducción, 33 Cultivo de mucorales: examen macroscópico y microscópico, 36 Formas clínicas de zigomicosis, 42 Zigomicosis nasosinuencefálica, 43 Zigomicosis pulmonar, 45 Zigomicosis cutánea, 46	
Capítulo 5	
Hongos dematiáceos	49
Introducción, 49 Cromomicosis, 50 Feohifomicosis, 53 Sporothrix schenckii, 53 Alternaria alternata, 56 Bipolaris australiensis, 61 Neoscytalidium dimidiatum (Scytalidium dimidiatum, Nattrassia mangiferae, Hendersonula toruloidea), 64 Scedosporium (prolificans y apiospermum), 67 Ulocladium atrum, 79	
Bibliografía	81

81

Capítulo 1

Candida spp.

INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Candida* son los hongos que se aíslan con mayor frecuencia en el laboratorio de microbiología clínica. Se trata de especies ubicuas que forman parte de la flora saprofita normal del ser humano, en tegumentos y mucosas del tubo digestivo y genital.

El género *Candida* está constituido por hongos levaduriformes, organismos unicelulares que se reproducen por gemación (fig. 1-1). Si las yemas (blastoconidias) se elongan y permanecen unidas a la célula madre, forman cadenas denominadas pseudohifas (pseudomicelios), algunas especies también pueden producir auténticas hifas y/o clamidiosporas.

Tanto las infecciones superficiales producidas por *Candida* spp., como las profundas, son la infecciones fúngicas más prevalentes.

Se considera que las infecciones profundas son oportunistas y aparecen en sujetos con tratamiento prolongado con antibióticos, corticosteroides e inmunosupresores, así como en relación con catéteres intravasculares y cuerpos extraños.

Son organismos poco exigentes, que crecen con facilidad en 24-48 horas en los medios de cultivo habituales.



Figura 1-1 Visión microscópica (× 1.000) de levadura con tinción azul de algodón, en la que se observa una amplia gemación.

VISIÓN MACROSCÓPICA

En el medio de cultivo clásico de referencia (fig. 1-2) se observan dos morfologías distintas; sin embargo, el empleo de nuevos medios cromogénicos diferenciales facilita la detección de candidiasis con etiología mixta y posibilita una presunción rápida de especie, útil para implantar la terapia antifúngica inicial.



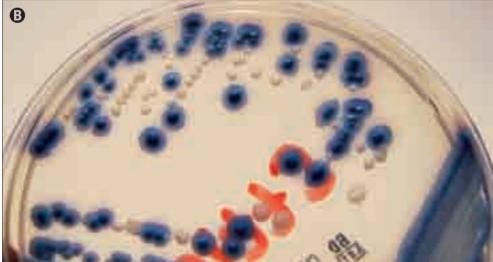


Figura 1-2 Cultivo de una infección mixta (*Candida tropicalis* y *C. parapsilosis*) en agar Sabouraud dextrosa con cloranfenicol (A) y en CHROMagar Candida (B).

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Test de filamentación

De las numerosas especies del género, *Candida albicans* es el principal agente etiológico de micosis. Esta especie puede ser identificada con una prueba rápida (2 horas) conocida como test de filamentación (fig. 1-3). Se basa en la producción de tubos germinales tras incubación de 2 horas en suero a 37 °C.



Figura 1-3
Test de filamentación
positivo en *Candida albicans*. Tinción con azul
algodón de lactofenol
(× 200).

Clamidosporas

La producción de clamidosporas (fig. 1-4) es un procedimiento de diagnóstico lento (4 días) que requiere medios específicos de cultivo para facilitar su producción.

Permite la identificación de *Candida albicans* y de *C. dubliniensis*. La identificación exacta de *Candida* a nivel de especie requiere una batería basada en la asimilación y fermentación de azúcares, otras pruebas bioquímicas y nuevas técnicas de biología molecular.

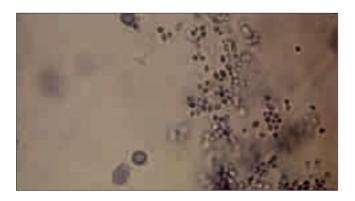


Figura 1-4 Clamidosporas de *Candida albicans* (vesículas de doble pared) (× 400).

ESOFAGITIS CANDIDIÁSICA

Ante un paciente que presenta disfagia, odinofagia y dolor retroesternal solo o combinado, la endoscopia facilita el diagnóstico y permite la presunción de esofagitis candidiásica (fig. 1-5), por la presencia de manchas blanquecinas dispersas sobre la mucosa (que en realidad corresponden a acúmulos de colonias de *Candida*), así como el diagnóstico de confirmación mediante la obtención de cepillados y biopsias esofágicas.

Candida coloniza la totalidad del tubo digestivo. Diversos factores del huésped (diabetes, inmunodepresión) predisponen a que las especies del género (sobre todo *C. albicans*) pasen de simple colonizante a invasor, inicialmente con capacidad de adherirse a la mucosa y ulteriormente de penetrar en la misma (fig. 1-6).



Figura 1-5 Endoscopia de esofagitis candidiásica.



Figura 1-6 Imagen al microscopio electrónico de *Candida albicans* atravesando la mucosa esofágica.

NEUMONÍA CANDIDIÁSICA

La neumonía candidiásica es una forma clínica de candidiasis profunda poco común, que puede aparecer en pacientes oncohematológicos neutropénicos e incluso, aunque más raramente, en pacientes críticos de alto riesgo.

La incorporación de nuevas técnicas de imagen, como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), facilita su diagnóstico, aunque las imágenes son inespecíficas y comunes a las de cualquier proceso neumónico (fig. 1-7).

El diagnóstico de certeza de las micosis profundas exige la obtención de biopsias (fig. 1-8) de tejidos profundos para el estudio combinado histológico y microbiológico (cultivo).

En la práctica clínica, este procedimiento invasivo es de difícil realización debido a la situación comprometida de los enfermos (hipoxia, trombocitopenia, etc.).

En estos últimos años se han desarrollado técnicas no invasivas (detección de antígenos, de anticuerpos y de material genético fúngico) que permiten de una forma incruenta el diagnóstico de infección fúngica invasora en una población seleccio-

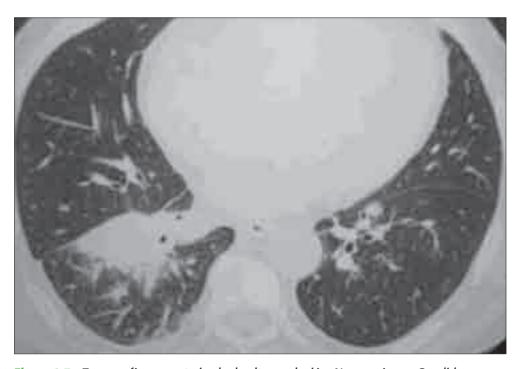


Figura 1-7 Tomografía computarizada de alta resolución. Neumonía por *Candida*. Condensación en base derecha de aspecto inespecífico.

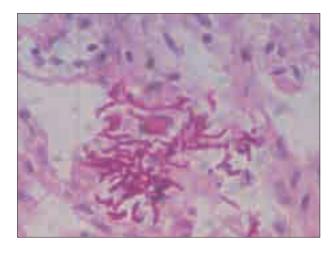


Figura 1-8
Biopsia pulmonar en neumonía candidiásica.
Tinción de PAS (× 400): presencia de numerosas levaduras y pseudomicelios.

nada, como son los pacientes neutropénicos de alto riesgo en los que existe gran angioinvasión con paso al torrente circulatorio de los marcadores mencionados, como por ejemplo el $1-3-\beta-D-glucano$.

TROMBOFLEBITIS CANDIDIÁSICA

Candida puede ocasionar trombosis de grandes vasos y tromboflebitis periféricas (fig. 1-9). Los factores de riesgo de tromboflebitis fúngica incluyen catéteres venosos, antibioterapia y nutrición parenteral prolongados, estancia larga en unidades de cuidados intensivos, cirugía abdominal, quemaduras extensas y corticoides.

Ocasionalmente, las tromboflebitis de grandes vasos pueden cursar de forma asintomática, y la persistencia de hemocultivos positivos con *Candida* tras la retirada de catéteres obliga a descartar la existencia de focos metastáticos.

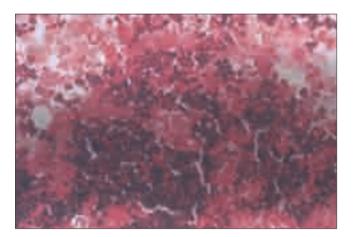


Figura 1-9
Tromboflebitis candidiásica de vena ilíaca.

CANDIDIASIS HEPÁTICA

La candidiasis hepatoesplénica (fig. 1-10) se manifiesta con fiebre, hepatoesplenomegalia dolorosa y colostasis en el 7% de los pacientes oncohematológicos después de la quimioterapia. Al recuperarse de la neutropenia, pueden visualizarse en la tomografía computarizada (TC), lesiones hipodensas en hígado y bazo (microabscesos), y por laparoscopia pueden obtenerse biopsias de las lesiones.

Resulta de mayor rentabilidad diagnóstica la obtención de tejido de la zona periférica de los abscesos que de la zona central necrótica, así como el estudio histológico y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la biopsia, puesto que los cultivos habitualmente son estériles.

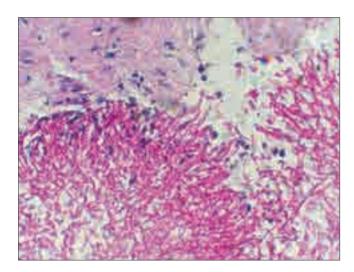


Figura 1-10
Candidiasis hepática
en leucemia aguda
linfoblástica.

CANDIDIASIS RENAL

En el enfermo con candiduria hay que diferenciar si se trata de una infección ascendente del tracto urinario (que puede no necesitar de un tratamiento) o de una infección del parénquima renal, con microabscesos (figs. 1-11 y 1-12). En este último caso habría que instaurar un tratamiento antifúngico sistémico.

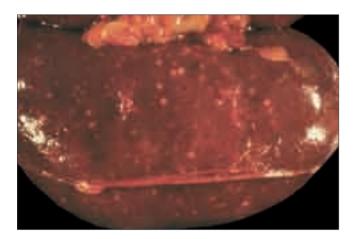


Figura 1-11
Aspecto macroscópico del riñón procedente de un enfermo con candidiasis diseminada por Candida albicans en el que se observan microabscesos.

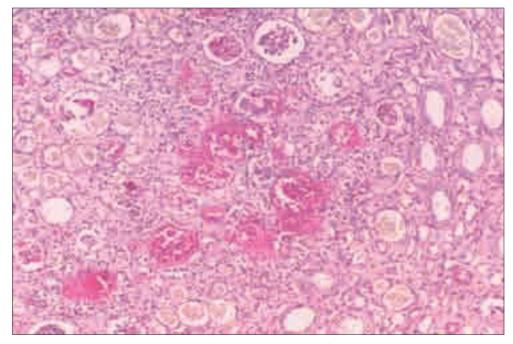


Figura 1-12 Aspecto microscópico de riñón con tinción de PAS (× 40).

CORIORRETINITIS CANDIDIÁSICA

Las endoftalmitis candidiásicas de origen endógeno aparecen en el contexto de la diseminación hematógena (entre el 30-40 % de candidiasis profunda y el 9-37 % de las candidemias).

La exploración del fondo de ojo por el oftalmólogo permite detectar de forma incruenta lesiones incipientes de infección ocular compatibles con *Candida* (fig. 1-13), y se recomienda que se lleve a cabo de forma rutinaria y seriada siempre que se sospeche infección profunda y en situaciones de alto riesgo.

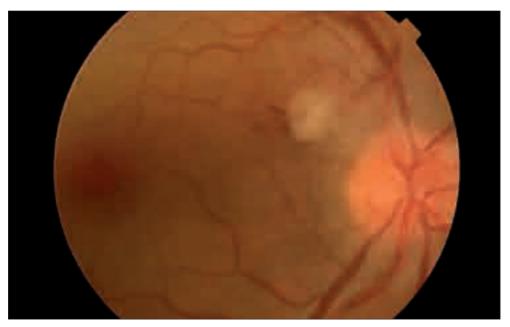


Figura 1-13 Fondo de ojo. Lesión coriorretiniana, blanca grisácea, adyacente a la papila, causada por *Candida albicans*.

FOLICULITIS CANDIDIÁSICA

En la década de 1980 se describió un síndrome asociado a la inyección intravenosa de heroína marrón, consistente en la aparición de lesiones cutáneas (foliculares y nodulares), osteoarticulares y oculares, precedidas por una candidemia transitoria por *C. albicans* (fig. 1-14).

En los últimos años se ha descrito este síndrome en enfermos con carcinomas diseminados, nutrición parenteral prolongada y pancreatitis aguda, entre otras patologías.

Antes de la década de 1980 se afirmaba que *Candida* era incapaz de invadir el pelo, pero con la descripción del síndrome descrito en la **figura 1-14** quedó demostrado que en las foliculitis es posible observar la invasión del pelo por *Candida*, comportándose en realidad como si fuera un dermatofito.



Figura 1-14
Foliculitis candidiásica asociada a la inyección intravenosa de heroína marrón.

En la **figura 1-15** A se observa una afectación del folículo piloso en su parte más profunda, con destrucción de la pared folicular y formación de un absceso.

Con mayor aumento (figs. 1-15 B y C) se aprecia con tinción de PAS la destrucción del epitelio folicular, el acúmulo de polimorfonucleares y la presencia de pseudohifas en la matriz del pelo.

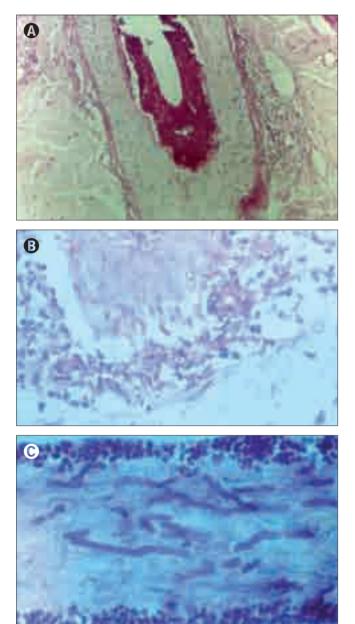


Figura 1-15
Foliculitis candidiásica.
A) Folículo piloso.
B y C) Tinción de PAS.

Capítulo 2

Cryptococcus neoformans

INTRODUCCIÓN

Cryptococcus neoformans es una levadura cuya característica fundamental es que posee una cápsula (importante factor de virulencia y patogenicidad). Es ubicuo, cosmopolita, presente sobre todo en suelos con gran cantidad de deyecciones de palomas. Está disperso en el aire, por lo que la infección se puede adquirir por inhalación y excepcionalmente a través de la piel.

Otras especies del género *Cryptococcus* se consideran no patógenas, aunque cada vez se describen mayor número de infecciones provocadas por estas especies en enfermos muy inmunodeprimidos.

EXÁMENES DIRECTOS EN MUESTRAS DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

La visión directa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (fig. 2-1) en casos de meningoencefalitis tiene una sensibilidad del 80% en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en torno al 50% en otros grupos de pacientes. La detección del antígeno capsular en el líquido cefalorraquídeo tiene una sensibilidad superior al 90%.

En las meningitis criptocócicas en los pacientes con SIDA, los signos meníngeos son leves y las alteraciones bioquímicas escasas, aunque hay que destacar que se observa un elevado número de levaduras en el examen directo; de todos modos, el tamaño capsular suele ser pequeño (fig. 2-2) y en ocasiones induce a error diagnóstico si únicamente se usa el examen directo como criterio diagnóstico.



Figura 2-1
Visión directa con tinta china (× 400) de
Cryptococcus neoformans en sedimento de líquido cefalorraquídeo. Se observan algunas gemaciones únicas. Las cápsulas se aprecian por contraste negativo (espacio claro alrededor de las levaduras).

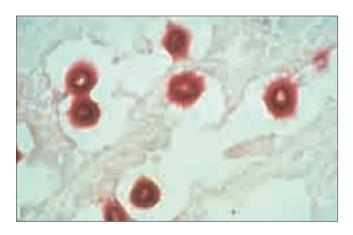


Figura 2-2
Tinción de mucicarmín
(× 400) en tejido. Se
observan las cápsulas
intensamente teñidas en
rojo (el aspecto estrellado
de las mismas se debe al
encogimiento como
consecuencia del
procesamiento tisular).

CULTIVO DE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

El aislamiento de *Cryptococcus neoformans* de tejidos profundos y de líquidos estériles (sangre, líquido articular, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.) tiene valor diagnóstico.

En muestras respiratorias, el cultivo de *Cryptococcus neoformans* tiene valor presuntivo en enfermos con SIDA, siendo necesaria la realización de biopsias pulmonares para establecer un diagnóstico de certeza (fig. 2-3).

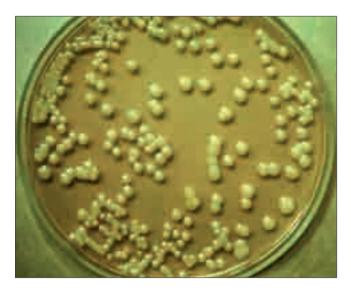


Figura 2-3
Cultivo de *Cryptococcus neoformans* en agar
Sabouraud dextrosa con
cloranfenicol.

CRIPTOCOCOSIS PULMONAR

El pulmón es la puerta de entrada de las infecciones por *C. neoformans*, produciendo una neumonitis primaria subclínica (nódulos pulmonares) que permanece latente en los individuos inmunocompetentes.

En pacientes con inmunodeficiencia celular, como el SIDA, pueden aparecer criptococosis pulmonares (figs. 2-4 y 2-5), aunque sus manifestaciones clínicas (tos y expectoración) y radiológicas no son específicas. Éstas se manifiestan como infiltrado intersticial reticulonodulillar bilateral, observándose con menor frecuencia derrame pleural, consolidación neumónica y cavitación.

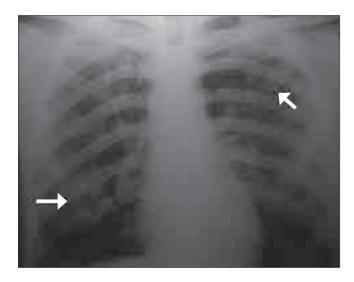


Figura 2-4
Criptococosis pulmonar en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Imagen cavitada en el lóbulo inferior derecho y otra de similares características en la región subclavicular izquierda.

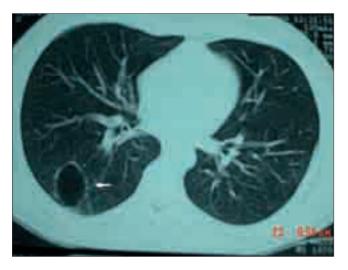


Figura 2-5
Tomografía computarizada de tórax que muestra cavidad de 5 cm de diámetro anteroposterior, localizada en el segmento posterior del lóbulo inferior del pulmón derecho del paciente de la figura 2-4.

CRIPTOCOCOSIS ARTICULAR

En pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, tratamiento con corticosteroides y drogas inmunosupresoras puede producirse la reactivación de los focos latentes pulmonares; de este modo, la infección se propaga por vía hemática y en particular al sistema nervioso central por su marcado neurotropismo, donde provoca meningitis y meningoencefalitis. Puede localizarse también en otros órganos, como hígado, riñón, bazo y ganglios linfáticos y suprarrenales; otras localizaciones (como próstata, piel, huesos y articulaciones) son menos frecuentes (fig. 2-6).



Figura 2-6
Radiografía de rodilla derecha con artritis por *Cryptococcus neoformans* en un paciente receptor de un trasplante renal. Se observa un derrame en la bolsa suprarrotuliana con calcificaciones vasculares.

CRIPTOCOCOSIS CUTÁNEA

Las lesiones cutáneas por diseminación hematógena aparecen en el 10-15 % de los casos de criptococosis diseminadas; en estos casos se observan de forma aislada como nódulos, úlceras o abscesos (fig. 2-7).

La accesibilidad de estas lesiones permite realizar con facilidad biopsias (estudio combinado histológico y microbiológico), las cuales permiten establecer el diagnóstico etiológico.



Figura 2-7
Lesión cutánea debida a
Cryptococcus neoformans en el curso
de una infección diseminada.

Capítulo 3

Aspergillus spp.

INTRODUCCIÓN

El género Aspergillus está constituido por hongos filamentosos que se reproducen asexualmente por conidios (*Deuteromycetes*), aunque algunos de ellos también tienen reproducción sexual (*Ascomycetes*).

Está constituido por más de 180 especies, aunque *A. fumigatus, A. flavus, A. niger* y *A. terreus* son responsables de más del 90% de infecciones en humanos.

Los conidios de *Aspergillus* son ubicuos, de distribución cosmopolita, siendo contaminantes frecuentes de laboratorio; forman parte de la microbiota saprofita orofaríngea, de las fosas nasales, de los tegumentos y del tubo digestivo.

Aspergillus spp. puede provocar un amplio espectro de infecciones en el ser humano, que van desde las formas superficiales (otitis externas, onicomicosis, queratitis, infecciones de heridas y quemaduras) hasta la aspergilosis profunda invasora, cuyo diagnóstico es difícil y plantea serios retos al microbiólogo y al clínico.

La incidencia de la aspergilosis invasora ha aumentado en estos últimos años debido al mayor número de enfermos inmunodeprimidos.

La aspergilosis invasora se adquiere habitualmente por inhalación de conidios, los cuales dan lugar a la afectación pulmonar y menos frecuentemente a la infección de senos y oídos. Como consecuencia de la rotura de barrera, es posible la infección primaria por vía cutánea, aunque esta forma de adquisición es rara.

VISIÓN DIRECTA DE MUESTRAS CON ASPERGILLUS SPP.

Ante la sospecha clínica de aspergilosis pulmonar invasora en pacientes de alto riesgo, es recomendable el examen directo mediante tinciones (Gram, algodón de lactofenol, hidróxido de potasio [KOH]) (figs. 3-1 a 3-3) en muestras respiratorias, preferentemente lavados broncoalveolares.

Se observan hifas tabicadas con ramificaciones, que para distinguirlas de otros posibles patógenos, como los géneros *Fusarium* o *Scedosporium* requieren técnicas de tinción inmunohistoquímicas.

Si bien el valor predictivo positivo del examen directo se correlaciona directamente con la situación de inmunosupresión del enfermo y de sus factores de riesgo, la identificación de la especie fúngica se realiza por cultivo y la confirmación de la invasión por histología.

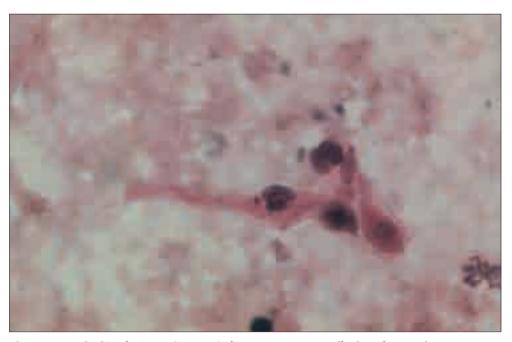


Figura 3-1 Tinción de Gram (× 1.000) de esputo en aspergilosis pulmonar invasora. Se observan hifas tabicadas (septadas) de *Aspergillus fumigatus*.



Figura 3-2 Tinción de algodón de lactofenol (\times 1.000) de esputo en un aspergiloma pulmonar. Se observan micelios tabicados de *Aspergillus fumigatus*.

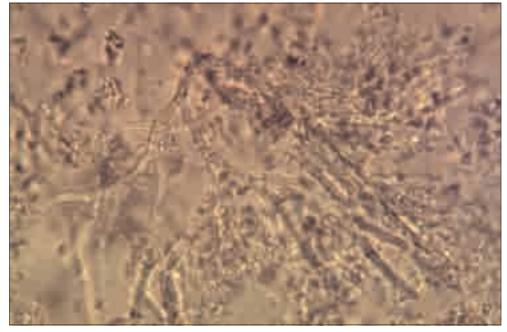


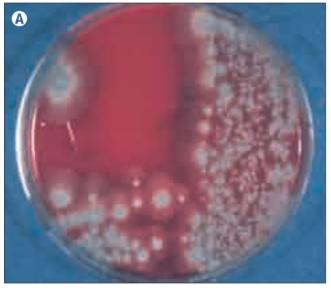
Figura 3-3 Examen directo con KOH (al 30%) (× 400) de lavado broncoalveolar en aspergilosis pulmonar invasora.

EXAMEN MACROSCÓPICO Y MICROSCÓPICO DE CULTIVOS DE ASPERGILLUS SPP.

Los cultivos permiten la identificación de *Aspergillus* spp. a nivel de especie (figs. 3-4 a 3-7), la realización de pruebas de sensibilidad *in vitro* y el estudio epidemiológico por biología molecular.

Un cultivo positivo no diferencia entre contaminación, colonización o invasión.

La identificación de la especie fúngica infectante es importante en la elección del tratamiento antifúngico (p. ej., *A. terreus* y posiblemente también *A. flavus* son resistentes *in vitro* e *in vivo* a la anfotericina B).



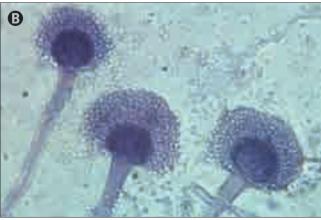


Figura 3-4
Aspergillus fumigatus.
A) Aspecto macroscópico en agar sangre.
B) Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol (× 400).

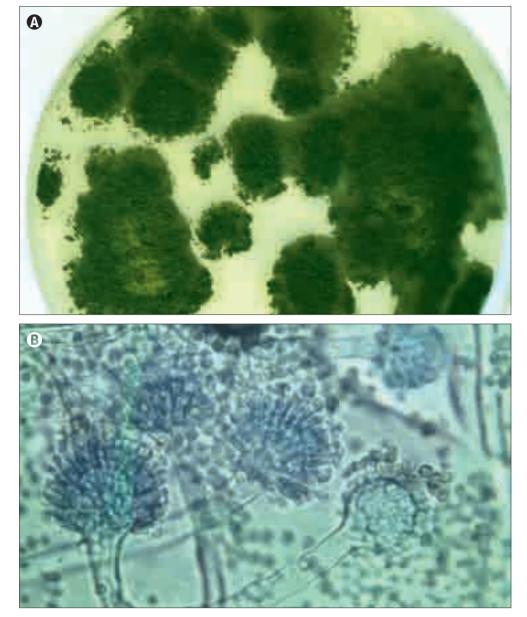


Figura 3-5 Aspergillus flavus. A) Aspecto macroscópico en agar de Czapeck. B) Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol (× 400).

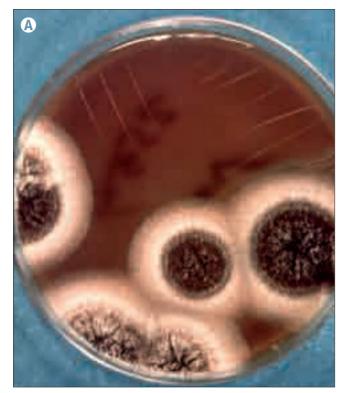
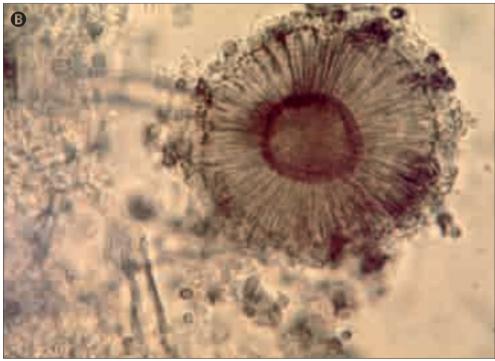


Figura 3-6
Aspergillus niger.
A) Aspecto macroscópico en agar sangre.
B) Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol (× 800).





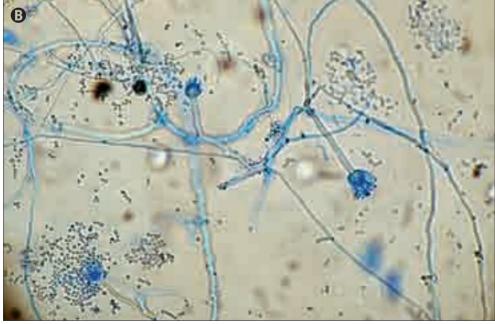


Figura 3-7 *Aspergillus terreus*. A) Aspecto macroscópico en agar Czapeck. B) Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol (× 100).

ASPERGILOSIS PULMONAR

Técnicas de imagen

Las técnicas radiológicas convencionales son de poca utilidad en el diagnóstico temprano de la aspergilosis invasora, por lo que la introducción de la tomografía computarizada (TC) ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz.

Con esta técnica es posible observar las consolidaciones y/o los nódulos con halo en vidrio deslustrado (fig. 3-8), debidos a la visualización de la zona infartada rodeada de una zona edematosa o hemorrágica, respectivamente.

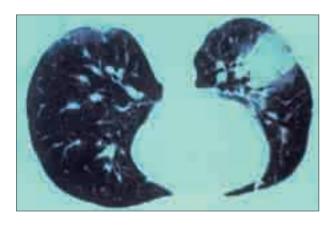


Figura 3-8
Tomografía computarizada torácica en un enfermo neutropénico con aspergilosis pulmonar invasora. Se observa el signo del halo.

Cuando los pacientes hematológicos se recuperan de la neutropenia, estas imágenes evolucionan en una semana a nódulos desprovistos de halo, que posteriormente pueden cavitarse; apareciendo entonces el signo de la media luna o del aire creciente (fig. 3-9).

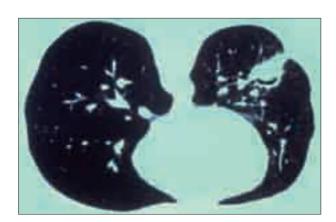


Figura 3-9
Tomografía computarizada torácica del mismo enfermo de la figura 3-8. Se aprecia el signo de la media luna o del aire creciente.

Aspergilosis probada

La aspergilosis invasora se adquiere por inhalación, siendo el principal órgano afectado el pulmón (90% de los casos), seguido de los senos paranasales.

La aspergilosis invasora cutánea primaria se adquiere en pacientes inmunodeprimidos a través de catéteres intravenosos fijados con esparadrapo; es una forma de adquisición poco frecuente (1-2 % de los casos).

La aspergilosis puede diseminarse, y con frecuencia estas formas se diagnostican en necropsia.

El patrón de referencia (gold standard) que permite establecer de forma probada la existencia de micosis invasora requiere la utilización conjunta de la histología (de biopsia de tejidos profundos) (figs. 3-10 y 3-11) y el estudio micológico (cultivos). Dicho patrón implica la necesidad de recurrir a maniobras diagnósticas invasivas difíciles de realizar en la práctica clínica. En enfermos neutropénicos adultos con alto riesgo de aspergilosis invasora, se ha validado en estos últimos años una técnica no cruenta, que consiste en la detección seriada prospectiva de un antígeno aspergilar (el galactomanano) que permite establecer el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora y la anticipación del tratamiento.

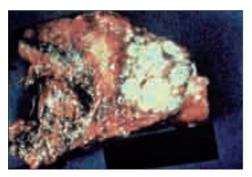


Figura 3-10 Aspergilosis pulmonar invasora. Aspecto macroscópico de pulmón que muestra infarto, necrosis y destrucción pulmonar.

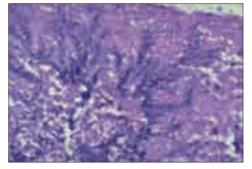


Figura 3-11 Invasión tisular con presencia de micelios tabicados con ramificación en ángulo de 45°. Tinción de PAS (× 400).

Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica

Además de las formas de aspergilosis pulmonares invasivas (con o sin angioinvasión), se han descrito formas crónicas, entre las que destacan: la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica, la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica y la aspergilosis pulmonar fibrótica crónica.

La aspergilosis pulmonar necrotizante crónica consiste en un síndrome complejo con formación de cavidades pulmonares de crecimiento lento y progresivo (figs. 3-12 a 3-14), así como diversos síntomas respiratorios crónicos, presencia de anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus* spp. e invasión del parénquima pulmonar por hifas (figs. 3-15 a 3-16); por consiguiente, se trata de una forma subaguda no angioinvasiva.

La aspergilosis pulmonar cavitaria crónica engloba aquellos casos en los que se forman cavidades pulmonares sin demostración de invasión tisular, mientras que la aspergilosis pulmonar fibrótica crónica se reserva para aquellos casos en los que existe una marcada reacción inflamatoria en las cavidades.

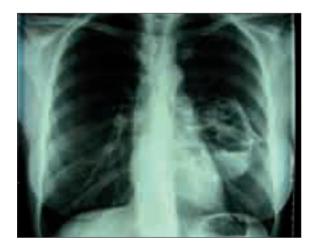


Figura 3-12
Radiografía anteroposterior de tórax. Demuestra la presencia de una cavidad pulmonar izquierda en un paciente con aspergilosis pulmonar necrotizante crónica de 10 años de evolución



Figura 3-13Radiografía lateral de tórax del paciente correspondiente a la figura 3-12.

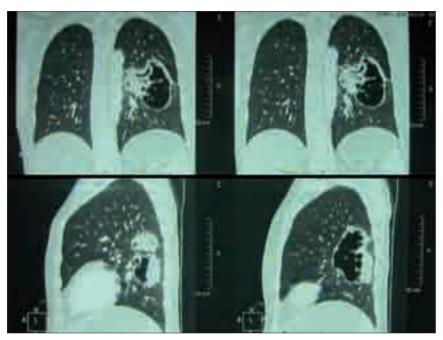


Figura 3-14 Tomografía computarizada del paciente de las figuras 3-12 y 3-13.

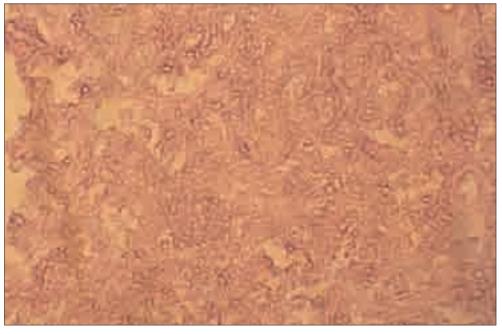


Figura 3-15 Tinción de hematoxilina-eosina (× 400). Infiltración fúngica en la pared pulmonar del paciente de la figura 3-12, aquejado de aspergilosis pulmonar necrotizante crónica.

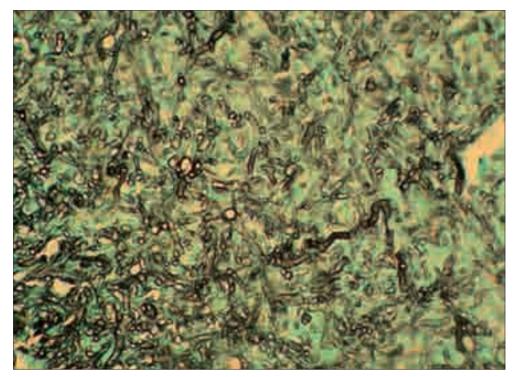


Figura 3-16 Tinción de Grocott (× 400). Infiltración fúngica con hifas septadas y ramificaciones en ángulo agudo en la pared pulmonar del paciente de la figura 3-12.

ASPERGILOSIS DISEMINADA

La aspergilosis diseminada (especialmente en enfermos oncohematológicos neutropénicos) se diagnostica frecuentemente en necropsia. Aunque el cerebro es el órgano más a menudo involucrado, pueden verse afectados una gran variedad de estructuras: huesos, meninges, riñón, endocardio, cuerpo vítreo, hígado, etc. Cuando la piel se ve afectada de forma secundaria a la diseminación hematógena, se facilita el diagnóstico histológico y micológico de la aspergilosis diseminada en vida del paciente, aunque de forma tardía.

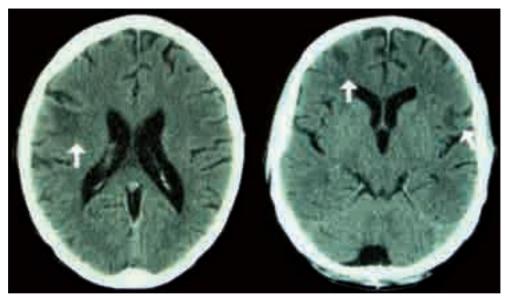


Figura 3-17 Tomografía computarizada de aspergilosis cerebral. Se muestra la presencia de tres lesiones redondeadas hipodensas.

La TC es la base diagnóstica de la aspergilosis cerebral, que muestra la presencia de una o varias lesiones hipodensas (fig. 3-17). El diagnóstico de certeza requiere la biopsia y el cultivo de los abscesos, de todos modos, en pacientes neutropénicos con cefalea y signos neurológicos focales, la presencia de dichas lesiones en la TC debe hacer sospechar la etiología aspergilar, ya que es la más frecuente en este tipo de población.

Capítulo 4

Mucorales

INTRODUCCIÓN

Los zigomicetos son hongos filamentosos cuya característica fundamental es que las hifas (micelios) son anchas (6-15 μ m) y están desprovistas de tabiques. Estos hongos son ubicuos, cosmopolitas y subsisten en materia orgánica descompuesta: sus esporos (conidios) se encuentran dispersos en el aire.

En la práctica clínica habitual, la mayoría de las infecciones están producidas por especies pertenecientes al orden de los mucorales, siendo los organismos más destacados *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Absidia corymbifera*, *Saksenae vasiformis*, *Cokeromyces recurvatus* y *Cunninghamella bertholletiae*.

Los zigomicetos forman parte de la microbiota saprofita normal de piel y mucosas, siendo esta colonización habitualmente transitoria y demostrándose únicamente por técnicas de cultivo, ya que la densidad fúngica es baja.

Cuando los zigomicetos producen infección, la forma clínica depende de la puerta de entrada; una característica común es la presencia de necrosis de los tejidos afectos, debida a angioinvasión y a formación de tromboembolismo. En estos casos, la densidad fúngica es muy elevada y por ello, ante la sospecha clínica de zigomicosis, la visión directa permite hacer un diagnóstico rápido presuntivo (observación de hifas anchas no tabicadas con ramificaciones en ángulo de 90°) (figs. 4-1 a 4-4).

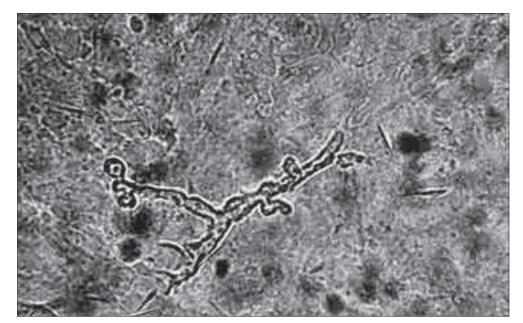


Figura 4-1 Visión directa en fresco de impronta de herida con KOH (30%) (× 300).



Figura 4-2 Visión directa con KOH (30%) (× 400) de secreciones bronquiales.

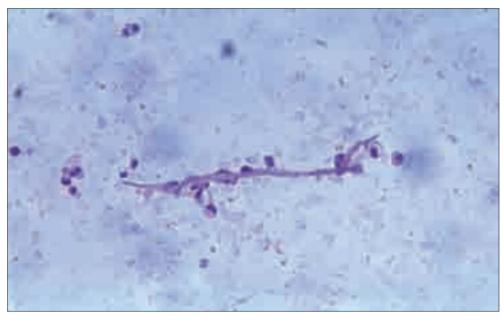


Figura 4-3 Impronta cutánea de zigomicosis rinoorbitaria. Tinción de hematoxilina-eosina (× 400).

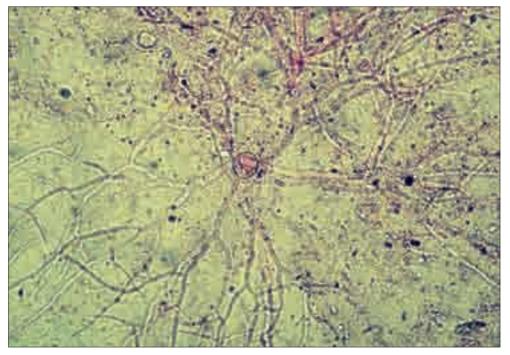


Figura 4-4 Visión directa en fresco con KOH (30%) (\times 200) de impronta de zigomicosis gástrica.

CULTIVO DE MUCORALES: EXAMEN MACROSCÓPICO Y MICROSCÓPICO

El diagnóstico de zigomicosis se basa en la sospecha clínica, y el de confirmación exige la realización de técnicas diagnósticas agresivas (biopsias) para el estudio histológico (infiltración de tejido viable por micelio no septado) y microbiológico (cultivo). Actualmente no existen técnicas microbiológicas de diagnóstico indirecto (detección de antígenos) independientes del cultivo.

Los zigomicetos son organismos poco exigentes, que crecen de forma rápida y abundante (figs. 4-5 a 4-13) en casi todos los medios de cultivo. Un cultivo positivo no diferencia entre contaminación, colonización o infección con invasión.

Para la identificación de las distintas especies, es imprescindible la realización de cultivos. Todos ellos tienen en común la presencia de hifas anchas desprovistas de tabiques; dado que la clasificación taxonómica es muy difícil, se hace necesaria una considerable experiencia para su correcta identificación.



Figura 4-5 Cultivo de *Absidia corymbifera* a las 24 horas de incubación en un paciente con zigomicosis gástrica.

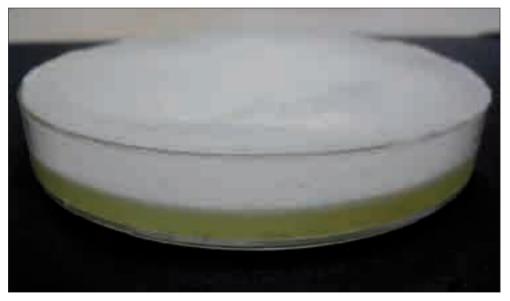


Figura 4-6 Cultivo de *Absidia corymbifera* correspondiente a la figura 4-5 a las 72 horas de incubación.

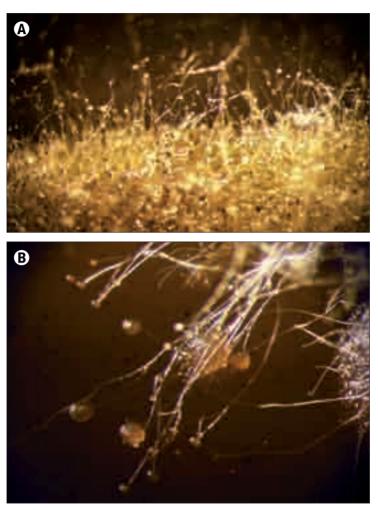


Figura 4-7 A y **B** Visión con lupa correspondiente al cultivo de la figura 4-5. Se observan los esporangios y las hifas.



Figura 4-8 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Mucor circinelloides* (× 400). Se observan esporangióforos recurvados y esporangios.



Figura 4-9 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Rhizopus oryzae* (R. arrhizus) (\times 100). Se observan esporangios, esporangióforos y rizoides.



Figura 4-10 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Rhizopus stolonifer* $(\times 40)$.



Figura 4-11 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Rhizomucor pusillus* (\times 40). Se observan esporangióforos ramificados.



Figura 4-12 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Absidia corymbifera* (× 100).



Figura 4-13 Aspecto microscópico con azul algodón de lactofenol de *Saksenaea* vasiformis (× 400). Los esporangióforos son pigmentados y sostienen esporangios en forma de redoma.

FORMAS CLÍNICAS DE ZIGOMICOSIS

Las formas clínicas de zigomicosis dependen de la puerta de entrada; se han descrito formas nasosinuencefálicas, otitis externas malignas, pulmonares, cutáneas, gastrointestinales y diseminadas.

Aunque excepcionalmente pueden ocurrir formas cutáneas de origen traumático sin factores predisponentes, las zigomicosis aparecen siempre asociadas a diversos factores de riesgo, y en general existe una asociación entre el factor de riesgo y la forma clínica.

Las formas nasosinuencefálicas suelen asociarse a diabetes (mellitus o esteroidea) descompensada; las pulmonares a enfermedad oncohematológica; las cutáneas a quemaduras, a administración de drogas intravenosas y a heridas quirúrgicas, especialmente si coinciden con episodios de acidosis metabólica; las gástricas a malnutrición, y las diseminadas a una importante inmunosupresión, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el tratamiento con alemtuzumab o deferoxamina.

ZIGOMICOSIS NASOSINUENCEFÁLICA

Las formas nasosinuencefálicas se originan por inhalación de los esporos con afectación inicial de los senos maxilar y etmoidal; es característica la progresión clínica rápida con extensión por continuidad y la aparición de lesiones necróticas en el paladar (fig. 4-14), con ulterior afectación orbitaria (figs. 4-15 a 4-17) y encefálica.

Ante pacientes diabéticos con sinusitis refractaria al tratamiento antibiótico, debe descartarse la etiología fúngica e instaurarse un tratamiento precoz con eliminación de los factores de riesgo, control de la enfermedad de base, exéresis quirúrgica y tratamiento antifúngico sistémico.



Figura 4-14
Lesión necrótica en el paladar de un paciente diabético con zigomicosis nasosinuencefálica por Saksenae vasiformis.



Figura 4-15
Afectación orbitaria
y del seno maxilar por
Rhizomucor pusillus en
un paciente diabético con
leucemia mieloide aguda.

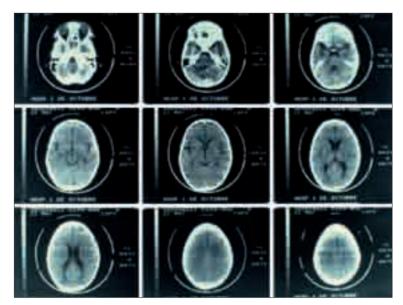


Figura 4-16 Tomografía computarizada del paciente de la figura 4-15, que demuestra afectación orbitaria.



Figura 4-17 Radiografía de senos del paciente de la figura 4-15, que muestra la ocupación del seno maxilar izquierdo.

ZIGOMICOSIS PULMONAR

La zigomicosis pulmonar se adquiere por inhalación y rara vez se diagnostican *pre mortem*, debido a la dificultad de la obtención de biopsias que permitan probar la presencia de micelios no tabicados en el tejido por histología, así como la determinación de la especie infectante por cultivo (fig. 4-18).

Es característico el infarto pulmonar, y puede observarse necrosis con cavitación, erosión de grandes vasos o bronquios y afectación pleural o mediastínica.

Las técnicas de imagen son inespecíficas e indistinguibles de otras micosis (fig. 4-19).

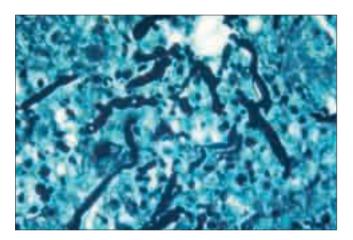


Figura 4-18
Tinción de Grocott (× 400).
Biopsia pulmonar en un
paciente con zigomicosis
por *Rhizomucor pusillus*.
Se observan hifas gruesas
e irregulares con
ramificaciones en 90°.



Figura 4-19
Radiografía anteroposterior de tórax con zigomicosis pulmonar por *Rhizomucor pusillus* en paciente neutropénico tratado con corticosteroides y altas dosis de citarabina.
Se observa consolidación pulmonar bilateral con imagen parcheada con tendencia a confluir.

ZIGOMICOSIS CUTÁNEA

Las formas cutáneas primarias de zigomicosis suelen asentar en heridas quirúrgicas o traumáticas (figs. 4-20 a 4-23) con factores predisponentes. Su evolución clínica es muy rápida y se caracteriza por la aparición de tejido necrótico por invasión vascular. En las raras ocasiones en que aparecen en inmunocompetentes y sin factores de riesgo, su evolución puede ser subaguda y de mejor pronóstico.

Las zigomicosis cutáneas secundarias pueden ser consecuencia de una diseminación hematógena o bien aparecer por infiltración fúngica por continuidad, habitualmente de senos paranasales.



Figura 4-20
Zigomicosis debida a una herida quirúrgica con puerta de entrada cutánea en un paciente con trasplante hepático (por cirrosis alcohólica y pancitopenia por hiperesplenismo) y diabetes mellitus.

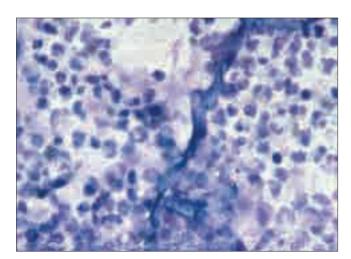


Figura 4-21
Tinción de Giemsa (× 400)
de impronta de herida
quirúrgica. Se observan
micelios no septados de
Absydia corymbifera.

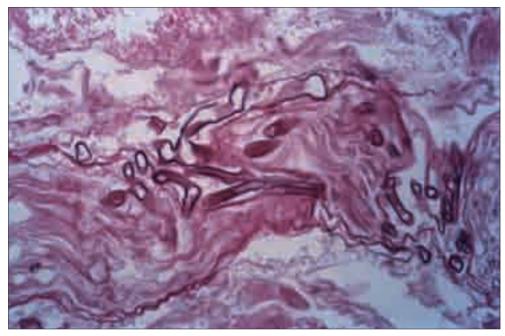


Figura 4-22 Tinción de PAS (\times 400). Se observa infiltración de un nervio por hifas no septadas.

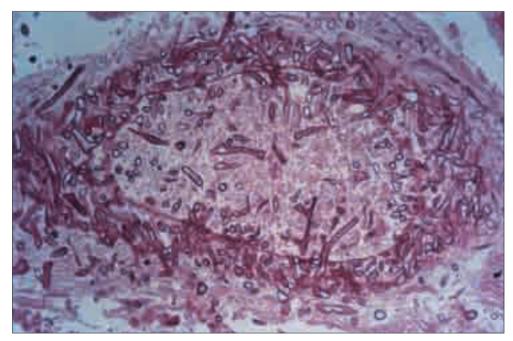


Figura 4-23 Tinción de PAS (\times 200) de la biopsia de una herida; se observa una pared arterial infiltrada con micelios no septados.

Capítulo 5

Hongos dematiáceos

INTRODUCCIÓN

Los hongos dematiáceos incluyen una gran variedad de especies fúngicas, que se caracterizan porque sus conidios y/o células vegetativas tienen coloración negra, oliva, marrón o gris, debido a la presencia de pigmento melánico en sus paredes celulares.

Son hongos telúricos, ubicuos y fitopatógenos; algunas especies tienen repartición geográfica.

Las enfermedades producidas por los hongos dematiáceos se clasifican según su presentación clínica y por la morfología de los organismos fúngicos en los tejidos infectados; así, se puede hablar de cromomicosis, feohifomicosis y micetomas.

CROMOMICOSIS

En la cromomicosis, los organismos fúngicos en los tejidos se observan como estructuras redondeadas de color marrón con uno o dos tabiques (cuerpos escleróticos, fig. 5-1). La infección es crónica, suele afectar al tejido celular subcutáneo de zonas corporales expuestas y clínicamente aparece como nódulos, masas tumorales o lesiones elevadas en forma de coliflor. Las cromomicosis predominan en zonas tropicales y subtropicales, aunque se han descrito casos en zonas templadas, siendo sus principales agentes etiológicos *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea verrucosa*, *Fonsecaea compacta*, *Rhinocladiella aquaspersa* y *Rhinocladiella atrovirens*.

En ocasiones se puede producir infección profunda por estas especies, especialmente en individuos inmunodeprimidos (fig. 5-2).

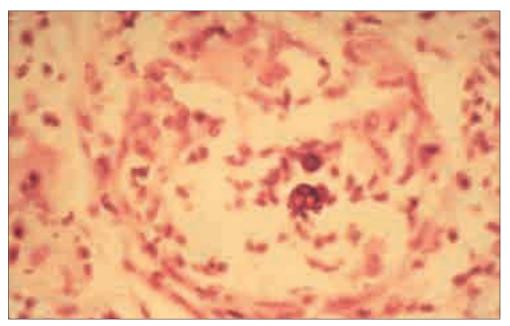


Figura 5-1 Examen directo de pus y raspado cutáneo de cromomicosis (× 400). Se observan cuerpos escleróticos o fumagoides de coloración marrón («monedas de cobre»); su presencia no permite la identificación de la especie causal.



Figura 5-2 Cultivo de *Rhinocladiella atrovirens* de tejido cerebral en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La identificación de los distintos agentes de cromomicosis requiere la realización de cultivos (figs. 5-3 y 5-4).

Es conocido que los hongos dematiáceos son agentes neurotrópicos que producen infecciones del sistema nervioso central (SNC), especialmente en inmunode-primidos o con grave enfermedad de base.

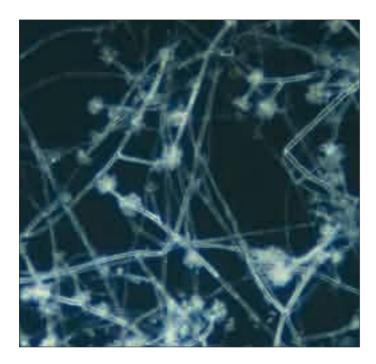


Figura 5-3 Aspecto microscópico con contraste de fases de *Rhinocladiella* atrovirens (× 700).

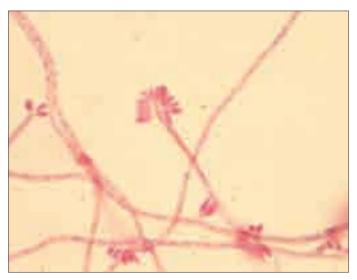


Figura 5-4
Aspecto microscópico de *Rhinocladiella atrovirens* con lactofucsina (× 700). Se observan conidióforos y conidios, con aspecto de escobilla.

FEOHIFOMICOSIS

Los agentes etiológicos aparecen en los tejidos en forma de hifas, pseudohifas o estructuras gemantes de color pardo rodeadas de reacción inflamatoria supurativa o granulomatosa.

Sporothrix schenckii

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica producida por un hongo dimórfico del suelo de distribución cosmopolita, *Sporothrix schenckii*; la prevalencia de esta infección es mayor en zonas tropicales y subtropicales, aunque puede aparecer en zonas templadas. En los tejidos parasitados el hongo aparece en forma de levadura.

Esporotricosis cutaneolinfática

Por lo general, la esporotricosis se adquiere por penetración cutánea como consecuencia de traumatismos con tierra o materia vegetal. Aparece un nódulo primario de implantación y diversos nódulos secundarios satélites, que evolucionan hacia la ulceración y la formación de gomas, siguiendo el trayecto de un tronco linfático principal (fig. 5-5). Cuando la infección cutánea tiene lugar en un sujeto que ha estado en contacto previo con *Sporothrix schenckii*, se produce una esporotricosis cutánea fija, en forma de placa localizada verrucosa de evolución crónica.



Figura 5-5
Esporotricosis
cutaneolinfática en el
brazo de un jardinero.

En las esporotricosis experimentales en animales, la presencia del hongo en el tejido es muy abundante (fig. 5-6).

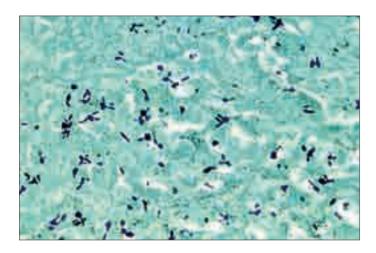


Figura 5-6
Visión microscópica
de tejido de rata tras la
inoculación de material
clínico. Se observan
numerosas células
fúngicas redondeadas,
ovales o elongadas en
forma de puro con
alguna gemación.
Tinción de Grocott
(× 300).

En los cortes histológicos de tejido humano, rara vez se observa la forma levaduriforme; en su lugar pueden visualizarse los llamados cuerpos asteroides (fig. 5-7), formados en su parte central por un elemento levaduriforme con un brote y rodeado por una sustancia radiada eosinofílica a modo de corona. La presencia de cuerpos asteroides es muy variable.

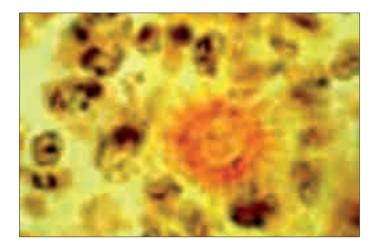


Figura 5-7
Biopsia de piel.
Se observa la presencia de un cuerpo asteroide.
Tinción de hematoxilina-eosina (× 300).

El examen directo de pus, las punciones de nódulos o las biopsias cutáneas suelen ser negativos, dado que son procedimientos diagnósticos muy poco sensibles. El cultivo es el procedimiento diagnóstico de elección (fig. 5-8). *S. schenckii* crece fácilmente en forma micelial cuando se cultiva a 24-28 °C (fig. 5-9).



Figura 5-8Aspecto macroscópico de *Sporothrix schenckii*.



Figura 5-9
Aspecto microscópico de la fase micelial de *Sporothrix schenckii*, con tinción de lactofenol (× 400). Se observan conidióforos con una roseta apical formada por conidios ovales.

Cuando el material clínico se siembra en medios enriquecidos con sangre y se incuba a 37 °C, se aísla el organismo en la fase levaduriforme (fig. 5-10). Para la identificación definitiva de *S. schenckii* se requiere la demostración de su carácter dimórfico o su patogenicidad en animales de laboratorio, como ratas, cobayas o ratones.

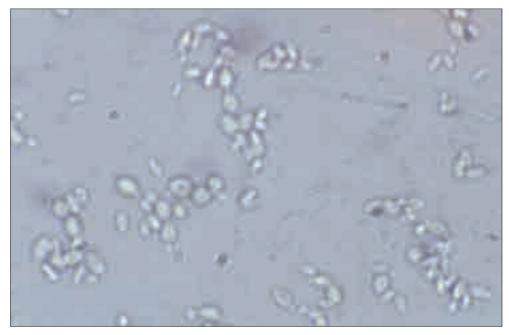


Figura 5-10 Aspecto microscópico de la fase levaduriforme de Sporothrix schenckii.

Alternaria alternata

El género *Alternaria* incluye distintas especies, de distribución universal y ubicuas en tierra, agua y plantas, siendo un importante fitopatógeno.

Alternaria spp. es una causa rara de infección humana, que puede aparecer tanto en sujetos sanos como en inmunocomprometidos.

La mayoría de las infecciones tienen un origen traumático (especialmente con materia vegetal o tierra); las formas clínicas dependen del lugar de inoculación (piel, córnea, uñas, etc.).

En pacientes inmunodeprimidos pueden aparecer infecciones profundas y formas diseminadas.

Alternariosis cutánea

Las infecciones cutáneas causadas por *Alternaria* son las formas clínicas más frecuentes. El síndrome de Cushing es un factor predisponente importante (fig. 5-11), aunque se han descrito otros, como el trasplante renal y hepático, el tratamiento inmunosupresor, la enfermedad oncohematológica, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y el tratamiento con corticosteroides. Sin embargo, en algunos casos, aparentemente no existe ninguno de estos factores.



Figura 5-11
Alternariosis cutánea por Alternaria alternata en un enfermo con síndrome de Cushing.
Se trata de una lesión indolora, indurada y oval, con pápulas y lesiones papulotuberosas en la rodilla derecha.

58

Los exámenes directos de lesiones cutaneomucosas (fig. 5-12), corneales y ungueales permiten visualizar de forma rápida la existencia de micelios tabicados (que pueden ser pigmentados) y ocasionalmente de conidios. Sin embargo, la identificación de la especie infectante requiere su aislamiento en cultivo.

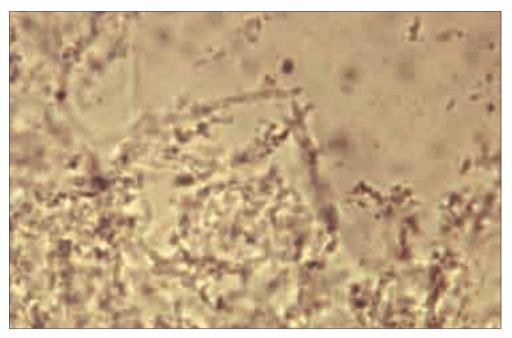


Figura 5-12 Visión directa con KOH (30%) de raspado nasal de lesión ulcerocostrosa por *Alternaria alternata* en un paciente con leucemia mieloide aguda (× 400).

Existen dos tipos de alternariosis cutánea: de tipo epidérmico y de tipo dérmico. En el tipo epidérmico, el hongo aparece localizado en la epidermis sin llegar a invadir la dermis, y predominan las hifas. En el tipo dérmico, aparecen hifas y esporos (semejantes a levaduras) que invaden la capa dérmica. En las **figuras 5-13** y **5-14** se observa el tipo dérmico con infiltrado inflamatorio; la presencia de un artefacto que asemeja a cápsulas refráctiles es común en las biopsias de alternariosis cutáneas teñidas con hematoxilina-eosina, cuando se observan con baja intensidad de luz.

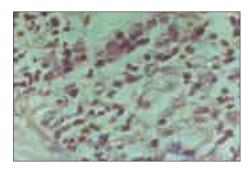


Figura 5-13
Biopsia cutánea correspondiente a la figura 5-11. Tinción con hematoxilina-eosina (× 320). Se observan hifas septadas y conidios con artefacto capsular intensamente refráctil.

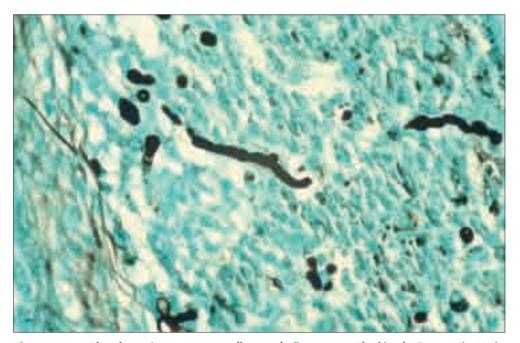


Figura 5-14 Biopsia cutánea correspondiente a la figura 5-11. Tinción de Grocott (× 320).

60

Las colonias aparecen pigmentadas por la presencia de melanina en los micelios y en los conidios (fig. 5-15).

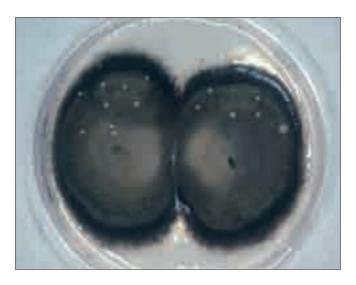


Figura 5-15
Aspecto macroscópico
de *Alternaria alternata*.

Las características microscópicas de los cultivos son indispensables para la identificación de especie, como en el caso de la muestra de *Alternaria alternata* de la **figura 5-16**.



Figura 5-16 Aspecto microscópico de *Alternaria alternata* con azul algodón de lactofenol (× 400).

Bipolaris australiensis

El género *Bipolaris* es ubicuo en el suelo y materia vegetal, tiene distribución cosmopolita y es un agente poco frecuente de feohifomicosis.

En el ser humano, las infecciones producidas por *Bipolaris* spp. pueden ser no invasivas, es decir, pueden colonizar heridas, piel o mucosas sin invadir tejido viable, o bien pueden ser invasivas y diseminadas en el caso de inmunocomprometidos. Se han descrito sinusitis alérgica, infección ocular, peritonitis en enfermos con diálisis peritoneal ambulatoria, meningoencefalitis, endarteritis, endocarditis valvular y osteomielitis.

Queratitis y endoftalmitis por Bipolaris australiensis

El diagnóstico etiológico de las queratitis (fig. 5-17) exige realizar raspados corneales (fig. 5-18) (preferentemente del borde de la úlcera) para efectuar el examen directo y los cultivos bacteriano, viral y fúngico. Sin este requisito no se puede establecer el tratamiento específico y adecuado.



Figura 5-17
Queratitis y endoftalmitis por Bipolaris australiensis en un agricultor diabético con historia de trauma ocular. Se observa la presencia de hiperemia conjuntival extensa, una úlcera corneal con bordes no levantados en el cuadrante inferior, con el estroma corneal adelgazado en el centro de la úlcera y por detrás de la misma, y absceso en la cámara anterior.

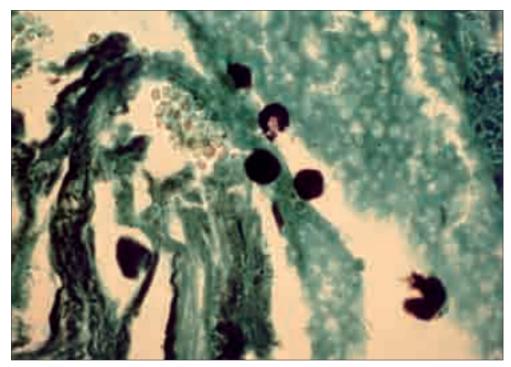


Figura 5-18 Examen anatomopatológico de la córnea en ojo eviscerado del paciente de la figura 5-17 con tinción de Grocott. Se observa la presencia de elementos fúngicos en el borde corneal.

Sinusitis alérgica crónica por Bipolaris australiensis

La sinusitis alérgica es una enfermedad resultante de diversas reacciones de hipersensibilidad del huésped frente a hongos filamentosos que colonizan los senos paranasales (fig. 5-19).

Figura 5-19
Radiografía de los senos maxilares de un paciente con sinusitis alérgica crónica por *Bipolaris australiensis*. Se observa opacidad parcial unilateral.



Clínicamente cursan con congestión nasal, cefaleas, pólipos nasales e historia de asma. Es una forma no invasiva que se manifiesta como la forma broncopulmonar alérgica aspergilar. *Bipolaris* spp. es el agente etiológico más frecuente (figs. 5-20 y 5-21), seguido de otras especies de hongos dematiáceos afines (*Dreschlera* spp., *Curvularia* spp. y *Exserohilum* spp.).



Figura 5-20
Aspecto macroscópico
de *Bipolaris australiensis*.
Se observan colonias
aterciopeladas con micelio
aéreo negro.



Figura 5-21 Aspecto microscópico de *Bipolaris australiensis* con azul algodón de lactofenol (× 400). Se observan conidióforos marrones con conidios redondeados con tres o cuatro septos.

Neoscytalidium dimidiatum (= Scytalidium dimidiatum, Nattrassia mangiferae, Hendersonula toruloidea)

Neoscytalidium dimidiatum es un hongo dematiáceo fitopatógeno de las zonas tropicales y semitropicales, como Sudamérica, el Sudeste Asiático, la India, el Caribe y el África occidental. En zonas templadas aparece en inmigrantes procedentes de las zonas endémicas.

La mayor parte de las infecciones en el ser humano son superficiales, y afectan la piel de las palmas, las plantas y los espacios interdigitales, con o sin afectación de la unidad ungueal; las lesiones son indistinguibles clínicamente de las infecciones producidas por hongos dermatófitos (*Trichophyton rubrum*), y en zonas endémicas la infección puede ser mixta.

Infección subcutánea y onicomicosis por Neoscytalidium dimidiatum

Las infecciones invasivas por *Neoscytalidium dimidiatum* aparecen en individuos inmunocomprometidos, y se han descrito infecciones subcutáneas (figs. 5-22 y 5-23), abscesos, micetomas, sinusitis invasoras y fungemias e infecciones diseminadas en enfermos neutropénicos. Las lesiones subcutáneas y los micetomas se adquieren tras una inoculación traumática con tierra o vegetales.



Figura 5-22 Infección subcutánea y onicomicosis por *Neoscytalidium dimidiatum* en un paciente receptor de un trasplante renal. Se observan lesiones maculopustulosas induradas, que drenan material purulento sin granos, y uñas con hiperqueratosis subungueales.

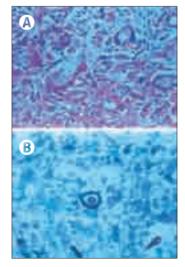


Figura 5-23 Biopsia de piel del paciente de la figura 5-22. Tinciones de PAS (A) y metenaminaplata (B) (× 400). Se observa una reacción granulomatosa supurativa superficial y profunda, y se visualizan elementos fúngicos redondeados con artefacto capsular y micelios.

Morfológicamente, *N. dimidiatum* y dermatofitos son difíciles de distinguir en el examen directo de las muestras superficiales. Las hifas de *N. dimidiatum* son sinuosas, con anchura variable y no uniforme (fig. 5-24). Ocasionalmente se pueden encontrar hifas pigmentadas e incluso acúmulos de artroconidios marrones en el material ungueal.

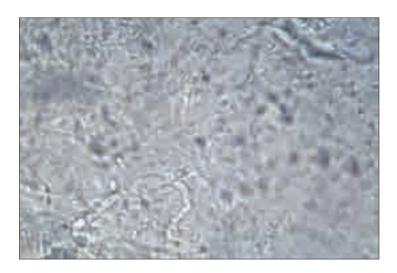


Figura 5-24
Visión directa con
KOH (30%) de
onicomicosis del
paciente de
la figura 5-22
(× 400). Se
observan hifas
hialinas, sinuosas y
no uniformes.

Las infecciones superficiales y profundas producidas por *N. dimidiatum* requieren para su diagnóstico el cultivo en medios no inhibitorios; como el agar de Sabouraud con cloranfenicol (figs. 5-25 y 5-26).



Figura 5-25
Aspecto
macroscópico de
Neoscytalidium
dimidiatum en
medio de agar de
Sabouraud con
cloranfenicol.

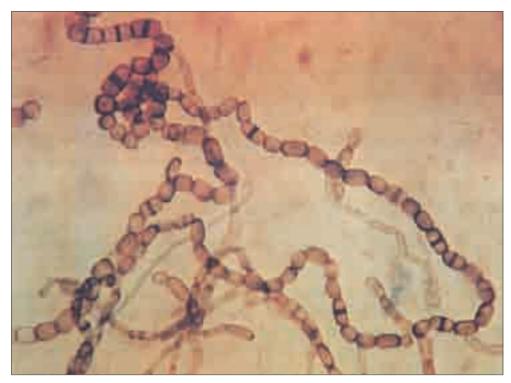


Figura 5-26 Aspecto microscópico de *Neoscytalidium dimidiatum* con azul algodón de lactofenol (× 400). Destacan numerosos artroconidios pigmentados y la anchura variable de las hifas.

Scedosporium (prolificans y apiospermum)

Los hongos del género *Scedosporium* son hongos filamentosos asexuados (forma anamorfa) que engloban dos especies: *S. prolificans* (= *S. inflatum*) y *S. apiospermum* (= *Monosporium apiospermum*).

Las formas sexuadas (formas teleomorfas) de ambas especies son *Petriella* spp. y *Pseudoallescheria boydii*, respectivamente.

Ocasionalmente se puede aislar en cultivo una forma asexual distinta, la forma sinanamorfa, denominado *Graphium* spp.

Scedosporium prolificans (= Scedosporium inflatum)

El hábitat natural de *Scedosporium prolificans* ha sido poco estudiado, aunque se considera saprofito del suelo. *S. prolificans* puede ser patógeno para el ser humano, y se han descrito colonizaciones asintomáticas (del conducto auditivo, los senos y las secreciones respiratorias), infecciones invasivas locales (especialmente de huesos y articulaciones) precedidas de traumatismo en individuos inmunocompetentes, e infecciones diseminadas, la mayoría de ellas en enfermos neutropénicos y en receptores de un trasplante de órgano sólido.

Esta especie es resistente a la mayoría de los antifúngicos disponibles.

En el enfermo oncohematológico con neutropenia (fig. 5-27 A y B), *S. prolificans* produce infección diseminada (casi el 60 % de los casos cursan con hemocultivos positivos), a diferencia de las infecciones por *S. apiospermum* en pacientes trasplantados, en los que su aislamiento en sangre es menos común.





Figura 5-27 A y B Tinciones de Gram de hemocultivo (× 1.000) en un paciente con leucemia aguda mieloblástica. Se observan hifas y conidios de *Scedosporium prolificans*.

68

Se requiere considerable experiencia morfológica para diferenciar morfológicamente *S. prolificans* de *Candida* spp. en una tinción de Gram de un hemocultivo.

En aquellos pacientes con un alto riesgo de infección fúngica invasora con sepsis, la presencia de nódulos cutáneos permite la realización de punciones con aguja fina que posibilitan la identificación del agente etiológico por visión directa (figs. 5-28 a 5-30) y el diagnóstico rápido de presunción.



Figura 5-28 Tinción de Gram (× 1.000) del aspirado de un nódulo cutáneo del paciente de la figura 5-27. Se observan conidios.

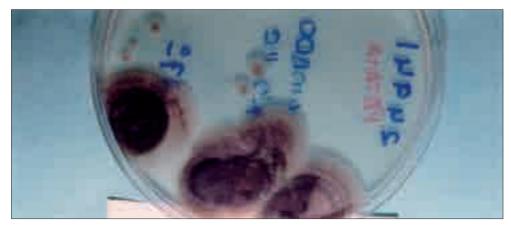


Figura 5-29 Aspecto macroscópico de *Scedosporium prolificans* en un medio de agar de patata, procedente del exudado del nódulo del paciente de la figura 5-27.

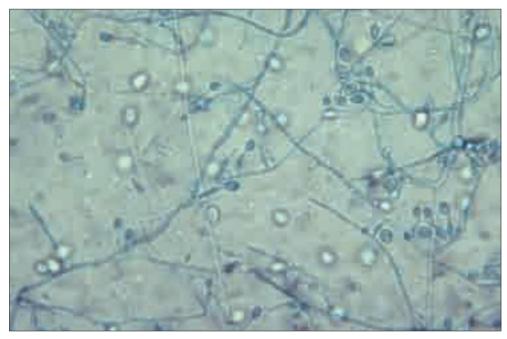


Figura 5-30 Aspecto microscópico de *Scedosporium prolificans* con azul algodón de lactofenol (× 400). Se observan hifas septadas, células conidiógenas hinchadas y cortas (fiálides) con cuello elongado, y aneloconidios.

Scedosporium apiospermum (= Monosporium apiospermum, Pseudallescheria boydii)

Es un hongo filamentoso ubicuo y telúrico, aislado en el suelo, en el agua (ríos, acequias, charcas, alcantarillas) y en materia en descomposición.

Las infecciones en el ser humano por *Scedosporium apiospermum* dan lugar a un espectro clínico muy amplio, que recuerda a las infecciones producidas por *Aspergillus*.

Las queratitis, las infecciones cutáneas (sin granos), micetomas (con granos) y las infecciones osteoarticulares se adquieren por inoculación traumática, habitualmente con tierra, materia vegetal o agua contaminada.

Las localizaciones pulmonares y de senos paranasales se adquieren habitualmente por inhalación. Aquellos individuos con antecedentes de ahogamiento pueden adquirir infecciones del sistema nervioso central así como infecciones pulmonares.

Queratitis por Scedosporium apiospermum

Las queratitis por *S. apiospermum* (fig. 5-31) son secundarias a traumatismos oculares con tierra o materia vegetal; en general tienen un pronóstico adverso por su frecuente evolución a endoftalmitis.

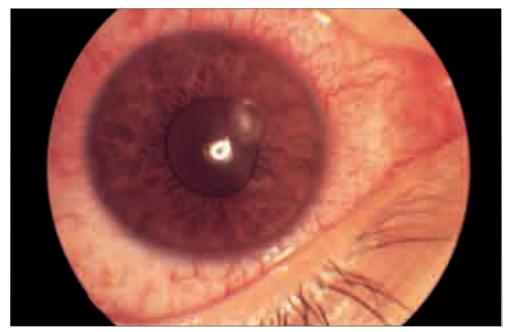


Figura 5-31 Queratitis por *Scedosporium apiospermum*. Úlcera paracentral de 2 mm de anchura con bordes elevados con infiltración de hifas ramificadas con aspecto de pluma.

Su diagnóstico exige la realización de raspados corneales, que permiten efectuar el examen directo y el cultivo. La visualización de hifas en el examen directo (fig. 5-32) establece de forma rápida la etiología fúngica del proceso. Es imprescindible la realización del cultivo para identificar el agente etiológico de la infección y para llevar a cabo un tratamiento correcto (fig. 5-33).

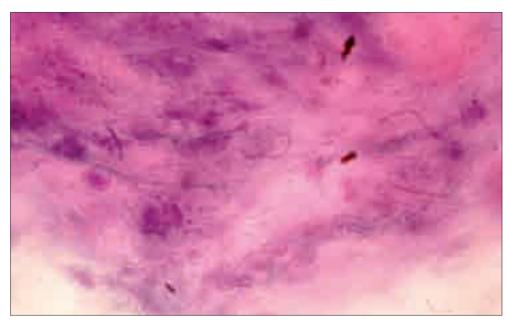


Figura 5-32 Tinción de Papanicolaou del raspado de una úlcera corneal por *Scedosporium apiospermum.* Se observa infiltrado inflamatorio y la presencia de un micelio tabicado.



Figura 5-33 Aspecto microscópico de *Graphium* spp. (sinanamorfo de *Scedosporium apiospermum*) con azul algodón de lactofenol (× 400). Se observan manojos de hifas y conidios cilíndricos y clavados.

Otitis externa invasiva maligna por Scedosporium apiospermum

La otitis externa invasiva maligna (necrotizante, invasiva u osteomielitis de la base del cráneo) es una forma agresiva de otitis externa que aparece en diabéticos (el 90% de los casos de otitis externa maligna) o en inmunodeprimidos.

Aunque el principal agente etiológico de otitis externa maligna es *Pseudomonas aeruqinosa*, cada vez se describen más casos debidos a hongos filamentosos.

Clínicamente, la otitis externa maligna se caracteriza por celulitis progresiva, condritis y osteomielitis del canal auditivo y de la base del cráneo (figs. 5-34 a 5-36). Otras características presentes incluyen otalgia grave, otorrea e inflamación del meato auditivo.

La progresión ósea (osteomielitis) y la extensión a lo largo de la base subtemporal del cráneo (fascitis) pueden comprometer los pares craneales cercanos (VII, IX, X y XI). Otras complicaciones más graves y potencialmente letales resultarían de la diseminación al SNC (meningitis) o el sistema vascular (tromboflebitis).



Figura 5-34 Pabellón auricular de una paciente diabética con parálisis del nervio facial y con otitis externa maligna debida a *Scedosporium apiospermum*. Se observa un pabellón auricular tumefacto como consecuencia de la pericondritis, con la típica imagen de «oreja en coliflor».

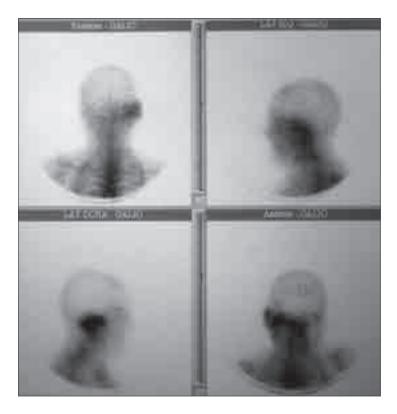


Figura 5-35
Gammagrafía
con Galio
correspondiente
a la paciente de
la figura 5-34. Se
evidencia captación
patológica en el
peñasco derecho y
en el ala mayor del
esfenoides.

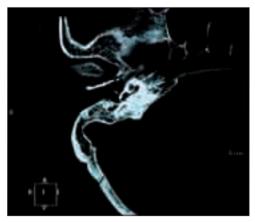




Figura 5-36 Imágenes correspondientes a tomografía computarizada del paciente de la figura 5-34. Se evidencia una ocupación completa del oído medio y de la mastoides derecha, así como una desmineralización ósea del canal del facial y del estribo. Se trata de imágenes compatibles con una otomastoiditis agresiva.

74

El diagnóstico de la otitis externa invasiva requiere el estudio micológico (figs. 5-37 y 5-38) e histológico. El examen histológico demuestra invasión por micelios tabicados.



Figura 5-37
Aspecto macroscópico de cultivo de *Scedosporium* apiospermum en agar de Sabouraud dextrosa.



Figura 5-38 Aspecto microscópico de *Scedosporium apiospermum* con azul algodón de lactofenol (× 400). Se observan conidios en conidióforos largos.

Rinosinusitis con abscesos cerebrales por Scedosporium apiospermum

Los senos paranasales y el tabique nasal (fig. 5-39) pueden ser la puerta de entrada de infecciones causadas por *S. apiospermum*. Se adquieren generalmente por inhalación.

Existen tres tipos de sinusitis fúngica: la crónica no invasiva («pelota fúngica») clínicamente indistinguible de las sinusitis de etiología anaerobia, y la sinusitis invasiva, que a su vez puede seguir un curso crónico, o agudo y fulminante, dependiendo de la situación del paciente.



Figura 5-39 Tomografía computarizada de los senos paranasales de un paciente diabético con artritis reumatoide en tratamiento con prednisona e imurel. Se aprecia absceso en el tabique nasal y la rotura bilateral de la lámina cribosa.

Las sinusitis invasivas agudas y fulminantes (fig. 5-40) aparecen en individuos inmunodeprimidos, con diabetes descompensada, neutropenia grave y déficit de linfocitos T, así como en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Diversas especies fúngicas (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., diversas especies de hongos dematiáceos y zigomicetos) pueden ser responsables de este cuadro. Se requiere la realización de cultivos y de estudios histológicos para establecer el diagnóstico etiológico.



Figura 5-40 Resonancia magnética craneal. Área de cerebritis con dos abscesos en la base de los lóbulos frontales y sinusitis nasal con absceso del tabique.

Fungoma pulmonar por Pseudallescheria boydii(= Scedosporium apiospermum)

Pseudallescheria boydii, anteriormente conocido como Petriellidium boydii y Allescheria boydii, es la forma sexuada (teleomorfa) de Scedosporium apiospermum.

La infección pulmonar tiene un amplio espectro clínico de presentación, que varía desde formas asintomáticas, como la colonización bronquial y pulmonar (fibrosis quística), a formas más graves, como el fungoma («bola fúngica») y la neumonía invasora.

La formación de fungoma viene determinada por la presencia de cavidades pulmonares preexistentes (tuberculosis, sarcoidosis, bronquiectasias y pulmón poliquístico) colonizadas por conidios del hongo adquiridos por inhalación o aspiración de agua contaminada.

El fungoma pulmonar da lugar a una imagen radiológica característica (fig. 5-41) y puede acompañarse de tos, expectoración y hemoptisis.

El diagnóstico presuntivo de fungoma pulmonar se lleva a cabo por técnicas de imagen (fig. 5-42) y estudio anatomopatológico.



Figura 5-41 Radiografía de tórax anteroposterior que muestra una cavitación en el lóbulo superior derecho.



Figura 5-42 Tomografía computarizada del paciente de la figura 5-41 que muestra una lesión cavitada con lesiones nodulares en el lóbulo superior derecho. Se trata de un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio C3 con antecedentes de tuberculosis previa.

El diagnóstico de certeza de fungoma pulmonar se basa en el aislamiento por cultivo del agente etiológico (fig. 5-43).

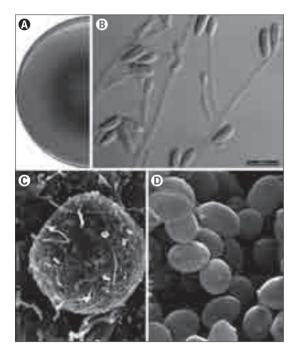


Figura 5-43
Pseudallescheria boydii.
A) Aspecto macroscópico a los
15 días en agar de harina de avena
a 25 °C. B) Aspecto microscópico
que muestra células conidiógenas
y conidios de Scedosporium
apiospermum (forma asexual).
C) Ascoma. 3D) Ascosporas.

Ulocladium atrum

El género *Ulocladium* es saprofito, ubicuo y dematiáceo. Es un contaminante frecuente en el laboratorio.

Ulocladium atrum es un patógeno excepcional en el ser humano, y sólo se han descrito dos casos de queratitis. El caso de la **figura 5-44** corresponde a un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio C3 con un trasplante de córnea, en tratamiento de mantenimiento con dexametasona y antibióticos tópicos.



Figura 5-44
Absceso corneal sobre la sutura de un trasplante de córnea con atalamia por Ulocladium atrum

Su morfología macroscópica (fig. 5-45) y microscópica (fig. 5-46) es muy similar a la de *Alternaria* spp., por lo que se requiere la secuenciación del ácido desoxirribonucleico para su diferenciación definitiva.



Figura 5-45Aspecto macroscópico de cultivo de *Ulocladium atrum*.

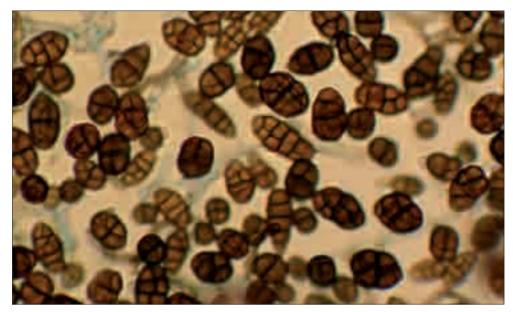


Figura 5-46 Aspecto microscópico de *Ulocladium atrum* con azul algodón de lactofenol $(\times 400)$.

Bibliografía

- De How GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. Reus: Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, y Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, 2005.
- Del Palacio A, Pontón J. Candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. Rev Iberoam de Micol, 2006; 23: 1-63.
- Del Palacio A, Pontón J, Guarro J, Quindós G. Guía de bolsillo de las zigomicosis invasoras. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología, 2008.
- Pontón J. Guía de bolsillo de la aspergilosis invasora. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología, 2003.