

Micología médica: el reino invisible que enferma

Pedro Sebastián Espinoza Guamán
Juan José Espinosa Guamán
Carina Alexandra Serpa Andrade

Micología médica: el reino invisible que enferma

Pedro Sebastián Espinoza Guamán
Juan José Espinosa Guamán
Carina Alexandra Serpa Andrade



© **Pedro Sebastián Espinoza Guamán**

Univesidad Técnica de Machala

<https://orcid.org/0000-0003-0226-4520>

psespinoza@utmachala.edu.ec

Juan José Espinosa Guamán

eldrpeg@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-5936-3051>

Carina Alexandra Serpa Andrade

<https://orcid.org/0000-0002-3208-3133>

Primera edición, 6/11/2025

ISBN: 978-9942-53-056-1

DOI: <http://doi.org/10.48190/9789942530561>

Distribución online

 Acceso abierto

Cita

Espinoza, P., Esiponsa, J., Serpa, C. (2025) Micología médica: el reino invisible que enferma. Editorial Grupo Compás

Este libro es parte de la colección de la Univesidad Técnica de Machala y ha sido debidamente examinado y valorado en la modalidad doble par ciego con fin de garantizar la calidad de la publicación. El copyright estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la transmisión de la misma por cualquiera de sus medios, tanto si es electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

Prefacio

El Reino Fungi, históricamente relegado a un segundo plano frente a bacterias y virus en los programas de formación médica, ha emergido en las últimas décadas como un protagonista silencioso y muchas veces, letal. El reino invisible que enferma nace de la necesidad urgente de comprender la complejidad de los hongos patógenos y su impacto en la salud humana; lejos de ser meros contaminantes ambientales, los hongos han demostrado una capacidad extraordinaria para adaptarse, invadir y resistir, poniendo a prueba tanto al sistema inmunitario como a la farmacología actual. Este libro constituye una guía diseñada para estudiantes de medicina, profesionales de la salud y curiosos del mundo invisible que buscan una comprensión sólida, clara y clínicamente relevante de las micosis; a través de un lenguaje accesible, pero científicamente riguroso, se abordan los principales agentes fúngicos responsables de enfermedades humanas, sus mecanismos de patogenicidad, las respuestas del hospedero, los retos diagnósticos y las limitaciones del tratamiento antifúngico. A lo largo de sus capítulos, el lector descubrirá que los hongos no solo son oportunistas: en muchas regiones del mundo, son responsables de enfermedades endémicas devastadoras que desafían la atención primaria y especializada; se exploran entidades clínicas como la histoplasmosis, la paracoccidioidomicosis, la criptococosis o la aspergilosis invasora, sin dejar de lado aspectos esenciales como la interacción con el sistema inmune, las estrategias de evasión fúngica, las infecciones asociadas a biofilms y los nuevos horizontes terapéuticos. El Reino que Enferma también se ha nutrido de herramientas educativas innovadoras, como simulaciones interactivas y videojuegos clínicos, con el objetivo de facilitar el aprendizaje de un campo complejo pero fascinante; porque entender a los hongos es también entender las fronteras del conocimiento médico moderno. Este libro es una invitación a mirar con nuevos ojos a un grupo de organismos que, aunque invisibles al ojo desnudo, están profundamente presentes en la práctica médica cotidiana. ¡Que esta lectura despierte en cada lector no solo el interés científico, sino también la conciencia clínica frente a un reino que, sin duda, enferma!

Los autores

Descargue la mascota y disfrute del libro de Micología Médica “El reino invisible que enferma”

<https://drive.google.com/file/d/1Z0xS2vUt83MtRAP8EQNrQ5O860E9ugwl/view?usp=sharing>

Introducción

La micología médica es una disciplina que ha cobrado creciente relevancia en el contexto de la medicina moderna, particularmente ante el incremento global de enfermedades fúngicas oportunistas y endémicas; en las últimas décadas, los hongos patógenos han dejado de ser actores secundarios en la patología humana para convertirse en agentes etiológicos de infecciones graves, muchas veces subdiagnosticadas, infravaloradas y de manejo clínico complejo. Esta situación ha sido favorecida por múltiples factores: la expansión de poblaciones inmunosuprimidas, el uso extendido de terapias inmunomoduladoras, el aumento de procedimientos invasivos, el envejecimiento poblacional y las limitaciones inherentes a las estrategias terapéuticas antifúngicas actuales.

El reino invisible que enferma, ha sido concebido como una obra de referencia introductoria, formativa y aplicada, dirigida principalmente a estudiantes de medicina, médicos generales y profesionales de la salud interesados en comprender los fundamentos clínicos, inmunológicos, microbiológicos y diagnósticos de las micosis humanas; lejos de limitarse a una revisión taxonómica, este libro propone un abordaje integral del fenómeno patológico desde la perspectiva de la interacción biológica entre el hongo y el hospedero, explorando los determinantes moleculares de virulencia, los mecanismos de evasión inmunológica y las herramientas diagnósticas y terapéuticas actualmente disponibles.

El Capítulo I, introduce al lector en el mundo de los hongos desde una perspectiva biológica y clínica; se presentan los principales grupos fúngicos de relevancia médica, sus características morfológicas, reproductivas y estructurales, así como su clasificación taxonómica básica. Se discute también la particularidad del reino Fungi en comparación con otros microorganismos patógenos, destacando su eucarioticidad, la complejidad de sus ciclos de vida, la producción de estructuras de resistencia y la formación de biopelículas; se enfatiza la relevancia de entender estas generalidades para interpretar adecuadamente su comportamiento patogénico y su respuesta a tratamientos antifúngicos.

En el Capítulo II, se analiza cómo ciertos hongos, mayoritariamente comensales u oportunistas, adquieren capacidad de causar enfermedad; se abordan los factores que influyen en la patogénesis micótica, tales como la termo y osmotolerancia, la producción de enzimas hidrolíticas, la capacidad de formación de filamentos, la variación fenotípica y la adaptación metabólica a condiciones adversas. Este capítulo también

explora la producción de melanina, sideróforos y la regulación génica en ambientes hostiles, elementos cruciales en la supervivencia y diseminación de los hongos en tejidos humanos.

El Capítulo III, un juego de equilibrio que conduce a la enfermedad está dedicado al estudio de la respuesta inmunitaria frente a hongos; se detalla cómo el sistema inmune innato reconoce patrones moleculares fúngicos a través de receptores como Dectin-1, TLR2/TLR4 y cómo se activan rutas inflamatorias cruciales en la contención de la infección. También se discuten los defectos inmunológicos que predisponen al desarrollo de micosis graves, como la neutropenia, la disfunción de fagocitos y la inmunodepresión inducida farmacológicamente; el capítulo ofrece un análisis de la delgada línea entre colonización, infección controlada e infección invasiva, resaltando la plasticidad del sistema inmune frente a estos patógenos.

El Capítulo IV, proporciona una visión crítica y actualizada de las herramientas diagnósticas disponibles; se revisan los métodos tradicionales como el examen microscópico directo, cultivo micológico y estudios histopatológicos, así como los avances en técnicas inmunológicas (inmunodifusión, ELISA, pruebas de detección de antígenos como galactomanano y glucano 1,3- β) y moleculares (PCR, secuenciación, MALDI-TOF); se discute la sensibilidad, especificidad y aplicabilidad clínica de estas pruebas, así como los retos diagnósticos que plantea la baja carga fúngica en ciertos tejidos, la contaminación ambiental y la sobreposición clínica con otras infecciones.

El Capítulo V, clasifica las infecciones fúngicas en función de su presentación clínica: superficiales, subcutáneas, oportunistas y sistémicas endémicas; se hace énfasis en las micosis más prevalentes y de mayor impacto en salud pública, como la aspergilosis pulmonar, la criptococosis meníngea y las infecciones por dermatofitos. Cada entidad es abordada desde su etiología, factores predisponentes, presentación clínica, hallazgos de laboratorio y principios básicos de tratamiento, con un enfoque práctico para el razonamiento clínico.

Finalmente, el Capítulo VI, se enfoca en las micosis endémicas de América Latina y otras regiones, como la histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis y blastomicosis; se analiza el comportamiento epidemiológico de estos hongos dimorfos, su patogenia única relacionada con la conversión térmica, las manifestaciones clínicas multisistémicas, el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades granulomatosas y la importancia del tratamiento antifúngico prolongado. Se presentan también aspectos relevantes de la inmunología regional, la coinfección con VIH y

los desafíos que enfrentan los sistemas de salud para el manejo adecuado de estas entidades.

Este libro se sustenta en la necesidad de dotar a los futuros médicos de herramientas conceptuales y clínicas que les permitan identificar, diagnosticar y tratar oportunamente las infecciones fúngicas, muchas veces ignoradas en los planes curriculares tradicionales; a lo largo de sus páginas, se intenta desmontar la idea de que los hongos son patógenos menores y se enfatiza su capacidad para generar cuadros infecciosos graves, persistentes y de difícil tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables.

A través de un enfoque integrador y didáctico, el reino invisible que enferma aspira a consolidar los conocimientos fundamentales en micología médica, promover una visión crítica sobre el abordaje clínico de las micosis; y, sobre todo, contribuir a la formación de profesionales de la salud capaces de enfrentarse con solvencia a un reino microscópico, pero profundamente relevante en la medicina del siglo XXI.

Índice

CAPITULO I	10
GENERALIDADES DE MICOLOGÍA	10
Clasificación de las micosis que causan enfermedad	25
ACTIVIDADES	29
CAPITULO II	36
CLAVES EN LA PATOGÉNESIS MICÓTICA	36
ACTIVIDADES	60
CAPÍTULO III	69
INTERACCIÓN FÚNGICA Y SISTEMA INMUNOLÓGICO: UN JUEGO DE EQUILIBRIO QUE CONDUCE A LA ENFERMEDAD	69
ACTIVIDADES	84
CAPÍTULO IV	89
PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS MICOSIS	89
ACTIVIDADES	115
CAPITULO V	119
MICOSIS DE IMPORTANCIA MÉDICA	119
Micosis superficiales	119
Malassezia furfur	120
Agente etiológico	122
Clasificación	125
Clínica	125
Diagnóstico de laboratorio	128
Tratamiento	132
Piedras	134
Piedra blanca y Piedra negra	136
Clínica y diagnóstico	137
Tratamiento	140
Feohifomicosis superficial o Tiña Negra	142
Etiología	143
Diagnóstico	145
Tratamiento	148
Micosis ótica	150
Etiología y patogenia	152
Diagnóstico	155

Tratamiento	157
Micosis Cutáneas	159
Diagnóstico	159
Ecología	160
Tratamiento	160
Micosis Subcutáneas	161
Micetoma	161
Etiología y patogenia	164
Clínica	167
Diagnóstico	169
Tratamiento	173
Lacaziosis	176
Cromoblastomicosis	178
Agente etiológico y epidemiología	179
Clínica	183
Diagnóstico	185
Tratamiento	188
Esporotricosis	191
Etiología y patogenia	192
Clínica	196
Diagnóstico	198
Tratamiento	200
ACTIVIDADES	202
CAPÍTULO VI	212
MICOSIS SISTÉMICAS	212
Histoplasmosis	212
Etiología y patogenia	215
Clínica	217
Diagnóstico	219
Tratamiento	221
Blastomicosis	223
Etiología y patogenia	224
Clínica	226
Diagnóstico	227

Tratamiento	229
Coccidioidomicosis	231
Etiología y patogenia	234
Clínica	236
Diagnóstico	238
Tratamiento	239
Paracoccidioidomicosis	241
Etiología y patogenia	243
Clínica	245
Diagnóstico	247
Tratamiento	249
ACTIVIDADES	250
BIBLIOGRAFÍA	253

CAPITULO I

GENERALIDADES DE MICOLOGÍA

Los hongos constituyen un grupo diverso y omnipresente de organismos eucariotas que desempeñan un papel esencial en los ecosistemas al descomponer materia orgánica, su modo de vida heterótrofo se manifiesta en diversas formas, es así que, pueden manifestarse como saprobiontes al obtener nutrientes de materia orgánica en descomposición; simbioses al establecer relaciones mutuamente beneficiosas con otros organismos, como en el caso de los líquenes; comensales si viven en asociación estrecha con un huésped, beneficiándose sin causar daño ni beneficio al otro; y, parásitos, si se alimentan a expensas de un huésped, a menudo causando enfermedades. En las últimas décadas, se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones fúngicas en humanos, especialmente en individuos con sistemas inmunológicos comprometidos, como pacientes con VIH/SIDA, receptores de trasplantes, personas sometidas a quimioterapia o aquellos con enfermedades crónicas graves, en estos casos, los hongos actúan como patógenos oportunistas, aprovechando la debilidad del sistema inmunológico para establecer infecciones que pueden ser graves y en ocasiones, mortales. Este aumento en las micosis invasoras también se relaciona con procedimientos médicos invasivos y el uso de terapias inmunosupresoras, la creciente prevalencia de estas infecciones resalta la importancia de la vigilancia médica y el desarrollo de estrategias efectivas para su prevención, diagnóstico y tratamiento (Murray et al., 2021).

Los hongos, integrantes del reino Fungi, son organismos eucariotas que se distinguen por su pared celular compuesta principalmente de quitina, glucanos y por la presencia de ergosterol en su membrana plasmática, en lugar del colesterol que se encuentra en las células animales; tradicionalmente, la clasificación de los hongos se ha basado en características morfológicas y en la forma de reproducción de sus esporas, sin embargo, los avances en técnicas moleculares, como la secuenciación rápida de ADN, han permitido una taxonomía más precisa basada en análisis filogenéticos, lo que ha llevado a redefinir especies fúngicas como grupos de organismos que comparten múltiples secuencias génicas, más allá de similitudes morfológicas o capacidad de apareamiento. Morfológicamente, los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares, las levaduras representan la forma unicelular, reproduciéndose asexualmente por gemación o fisión, algunas levaduras pueden formar cadenas de células conectadas llamadas pseudohifas (Murray et al., 2021).

Los mohos, por otro lado, son hongos multicelulares compuestos por hifas, estructuras filamentosas que se entrelazan formando un micelio, las hifas pueden ser septadas, con divisiones internas llamadas septos, o cenocíticas, sin divisiones internas. Algunos hongos presentan dimorfismo, es decir, la capacidad de existir en dos formas diferentes según las condiciones ambientales, por ejemplo, pueden crecer como mohos a temperaturas ambientales y transformarse en levaduras a temperaturas más altas, como las del cuerpo humano. En efecto, los hongos son organismos eucariotas con una estructura y reproducción diversas, cuya clasificación ha evolucionado gracias a los avances en la biología molecular, permitiendo una comprensión más profunda de su diversidad y funciones (Murray et al., 2021).

Una característica fundamental de algunos hongos es su respiración aeróbica, aunque algunos pueden sobrevivir por periodos de tiempo sin oxígeno, lo que les convierte en anaerobios facultativos o incluso requerir ambientes sin oxígeno para su desarrollo, transformándolos en anaerobios estrictos. Desde el punto de vista metabólico, son heterótrofos, lo que significa que obtienen su energía y carbono de compuestos orgánicos, su versatilidad bioquímica les permite producir metabolitos primarios, como ácido cítrico, etanol y glicerol, esenciales para su crecimiento, así como metabolitos secundarios, como penicilina y aflatoxinas, que no son esenciales para su desarrollo, pero pueden tener efectos significativos en otros organismos; en contraste con las bacterias, los hongos presentan características específicas como por ejemplo su crecimiento lento, con tiempos de duplicación celular variable en concordancia con la especie (Murray et al., 2021).

Aunque se estima que existen cientos de miles de especies de hongos, solo alrededor de 200 se conocen por causar enfermedades en humanos, los hongos se reproducen mediante la formación de esporas, que pueden ser sexuales o asexuales, las esporas sexuales se producen tras la fusión de dos células compatibles y la posterior meiosis; mientras que, las esporas asexuales se forman por mitosis sin necesidad de fusión celular. En la reproducción sexual, el estado del hongo se denomina teleomorfo, mientras que en la reproducción asexual se le llama anamorfo. Tradicionalmente, estas dos formas podían tener nombres diferentes, lo que generaba confusión, sin embargo, actualmente se ha adoptado una política de un hongo, un nombre, permitiendo que se utilice un solo nombre para ambas formas, generalmente el del anamorfo si es la forma más comúnmente observada en cultivo. Las esporas asexuales incluyen esporangiosporas, que se forman dentro de una estructura cerrada llamada esporangio; y, conidios, que se desarrollan en estructuras

especializadas sin envoltura, los conidios son comunes en géneros como *Aspergillus* y *Penicillium*, así como en dermatofitos. En efecto, los hongos son organismos heterótrofos con una notable diversidad metabólica y mecanismos de reproducción complejos, que incluyen tanto formas sexuales como asexuales, su capacidad para producir una variedad de metabolitos y esporas les permite adaptarse a diferentes ambientes y desempeñar roles importantes en la ecología y la medicina (Murray et al., 2021).

En biología evolutiva, es ampliamente aceptado que la diversidad de la vida puede agruparse en grandes unidades que reflejan extensas distancias filogenéticas, conocidas comúnmente como reinos, sin embargo, para que estas categorías tengan un verdadero valor científico, deben corresponder a linajes evolutivos que hayan experimentado radiaciones significativas impulsadas por adaptaciones derivadas únicas; si no existen tales características evolutivas compartidas, cualquier clasificación en reinos pierde fundamento biológico y se convierte en una construcción arbitraria. Los cinco reinos tradicionalmente reconocidos, plantas; animales; hongos; protistas y procariotas; provienen de una propuesta de Whittaker que, aunque ampliamente difundida, no se basaba en criterios de monofilia, sino en aspectos como el tipo celular como procariota o eucariota, la organización multicelular y la función trófica, es decir productores, consumidores o descomponedores. Desde entonces, las clasificaciones se han afinado mediante criterios filogenéticos más sólidos, aunque aún no existe un consenso universal respecto a cuántos reinos hay, cómo deben llamarse o cuáles son sus rasgos diagnósticos principales. La delimitación de grandes grupos de biodiversidad, como los reinos, sigue siendo un proceso sujeto a interpretaciones diversas, debido a la falta de normas estrictas para establecerlos, de hecho, algunos investigadores han optado por prescindir por completo de términos como reino, a esto se suma la dificultad de mapear rasgos evolutivos sobre árboles filogenéticos en constante revisión: a medida que se incorporan nuevos datos, tanto las relaciones evolutivas como la distribución de caracteres deben reanalizarse; esta inestabilidad genera incertidumbre, especialmente para aquellos organismos que se encuentran cerca de los límites entre grupos mayores. Tomando como ejemplo los tres principales reinos eucariotas monofiléticos: Archaeplastida (plantas), Metazoa (animales) y Fungi (hongos), observamos que solo las Archaeplastida parecen tener un rasgo evolutivo claro y exclusivo: el plastidio primario, adquirido mediante endosimbiosis con una cianobacteria. No obstante, incluso este rasgo no es completamente exclusivo, como lo demuestra el caso del protista *Paulinella*, que también alberga un simbiote

cianobacteriano con características organelares; en el caso de los animales y los hongos, la distinción con respecto a sus parientes protistas es menos nítida, por ejemplo, varios mecanismos celulares que se consideraban distintivos de la multicelularidad animal han sido encontrados en protistas emparentados, lo que ha obligado a reconsiderar qué define realmente al reino Metazoa; en cuanto a los hongos, su separación histórica de los protistas ha sido debatida y algunos autores no los han considerado como un grupo independiente. A continuación, nos enfocaremos específicamente en los hongos y en el desafío de establecer sus límites taxonómicos, no obstante, más allá de dónde se trace esa frontera o de cómo decidamos definir al grupo, lo esencial es comprender los cambios evolutivos que permitieron su diversificación, este enfoque resulta ser no solo el más relevante desde una perspectiva científica, sino también el más fascinante en el estudio de la evolución fúngica (Richards et al., 2017).

Es interesante plantear la siguiente pregunta: ¿Es posible encontrar una sinapomorfía fúngica?; numerosos estudios han intentado identificar un rasgo molecular, genético o celular que sirva como sello distintivo del reino Fungi, es decir, una sinapomorfía que delimite de forma clara y consistente este grupo con respecto al resto de los seres vivos, para que un carácter pueda ser considerado una sinapomorfía válida, debe estar presente de manera uniforme en los organismos que conforman el grupo y estar ausente en otros linajes del árbol de la vida; aunque se permite la pérdida secundaria de dicho rasgo dentro del grupo, este tipo de excepciones puede dificultar su aplicación práctica como marcador evolutivo confiable. A lo largo del tiempo, varios candidatos han sido propuestos como posibles sinapomorfías de los hongos, pero hasta ahora, todos han mostrado limitaciones significativas, para ello se revisan dos ejemplos ampliamente estudiados que, pese a su atractivo inicial, han sido descartados como rasgos diagnósticos exclusivos de Fungi. La ruta del α -aminoácido en la síntesis de lisina, durante décadas, se consideró que la vía biosintética del α -aminoácido, implicada en la producción del aminoácido lisina, podía representar un rasgo único del linaje fúngico, sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que esta vía también se encuentra en otros organismos eucariotas, como el protista fotosintético *Euglena*, lo que ya generaba dudas sobre su exclusividad. Con la expansión de los datos genómicos disponibles y la aplicación de estudios fisiológicos, se ha comprobado que los genes responsables de esta ruta están distribuidos ampliamente entre eucariotas y también aparecen en varios grupos procariotas, esto descarta su uso como un carácter distintivo de los hongos (Richards et al., 2017).

Otro candidato propuesto ha sido la presencia de ergosterol, un esteroide que forma parte de la membrana celular en muchos hongos, de hecho, este compuesto ha sido empleado como biomarcador para detectar hongos en diversos entornos, como suelos o tejidos vegetales, sin embargo, el panorama es mucho más complejo, debido a que múltiples linajes de hongos carecen de la capacidad de sintetizar ergosterol o directamente no lo presentan en cantidades detectables, más aún, varios organismos fuera del reino Fungi, incluyendo protistas como los tripanosomátidos, *Euglena*, *Chlorella*, *Chlamydomonas* y *Acanthamoeba*, también sintetizan ergosterol, lo que evidencia que esta molécula no es exclusiva del linaje fúngico. La amplia distribución de ergosterol a lo largo del dominio eucariota sugiere que esta característica bioquímica tiene un origen antiguo, probablemente anterior a la diversificación principal de los eucariotas; como consecuencia, no puede considerarse una sinapomorfía fúngica válida, además, el uso del ergosterol como biomarcador en estudios ecológicos o ambientales se vuelve problemático, debido a que su detección no necesariamente implica la presencia de hongos, incluso en entornos donde se ha usado rutinariamente como suelos o tejidos vegetales coexisten otros eucariotas productores de ergosterol. Por tanto, confiar en la detección de ergosterol como una medida de abundancia o presencia fúngica resulta engañoso si no se complementa con herramientas adicionales, como análisis de ADN ambiental o enfoques cuantitativos más precisos, de hecho, estas metodologías más modernas superan con creces al ergosterol como marcador, relegando su uso a un recurso redundante y potencialmente confuso (Richards et al., 2017).

Estableciendo continuidad en este análisis es factible plantear la interrogante, si la pared celular fúngica constituye: ¿una sinapomorfía descartada?; durante mucho tiempo, se consideró que la composición de la pared celular de los hongos, en particular su contenido de carbohidratos, podría ofrecer pistas diagnósticas útiles para definir al grupo, en 1968, Bartnicki-García señalaba que uno de los logros más fructíferos en la investigación de las paredes celulares fúngicas era la correspondencia entre su composición química y los grupos taxonómicos delineados mediante criterios morfológicos, su trabajo reveló que los distintos linajes principales dentro del reino Fungi presentan perfiles químicos diferenciados en sus paredes celulares, lo cual fue una observación avanzada para la época y aportó una base bioquímica a la clasificación morfológica tradicional, sin embargo, más que aportar un rasgo unificador para todos los hongos, estos estudios demostraron que la diversidad en la composición de la pared celular se alinea mejor con clados específicos dentro del reino, no con el grupo como un todo. A esto se suma el hallazgo

de que incluso la síntesis de quitina como uno de los componentes más emblemáticos de la pared celular fúngica, se ha perdido en algunos hongos, como es el caso de *Pneumocystis*, un ascomiceto que carece de este polisacárido, además, ciertos hongos, como muchas zoosporas, carecen completamente de pared celular en algunas etapas de su ciclo de vida o la modifican considerablemente dependiendo del contexto celular o ambiental. La complejidad aumenta cuando consideramos organismos que históricamente fueron clasificados como hongos, por ejemplo, los oomicetos y hifomitriomicetos, pero que investigaciones posteriores ubicaron dentro del grupo de los stramenopiles; paradójicamente, se ha confirmado que estos organismos también producen quitina en sus paredes celulares. Pero no son los únicos: diversos eucariotas, que no están emparentados filogenéticamente con los hongos, también sintetizan o incorporan quitina en sus estructuras celulares, esto incluye a protistas como *Entamoeba*, *Trichomonas*, y *Plasmodiophora*, además de algas como *Chlorella*, en las que se ha sugerido que la capacidad de producir quitina puede haber llegado por transferencia horizontal de genes, aunque sigue sin explicarse completamente la extensión y profundidad evolutiva de esta distribución (Richards et al., 2017).

En este sentido, cuando se examina la presencia de genes clave involucrados en la síntesis y remodelación de la quitina, como quitina sintasas de varios tipos, quitinasas y desacetilasas en el contexto de la filogenia eucariota, queda claro que estas enzimas están distribuidas de forma mucho más amplia que el reino Fungi. Aunque es posible que algunas de estas distribuciones sean el resultado de transferencia horizontal, parece improbable que tal fenómeno haya ocurrido de manera tan recurrente y a tan gran escala entre divisiones principales de los eucariotas. Todo esto apunta a una conclusión clara: la capacidad de sintetizar quitina y su incorporación en la pared celular no surgió con los hongos, sino que antecede a su aparición como grupo, en consecuencia, ni la síntesis de quitina ni la pared celular compuesta por este polisacárido pueden ser consideradas como sinapomorfías útiles para definir al reino Fungi, ni tampoco a subgrupos dentro de él (Richards et al., 2017)

Para complejizar aún más el sueño de la sinapomorfía fúngica, se convoca a los β -glucanos y la ilusión de una pared celular fúngica exclusiva, en efecto, se ha planteado que los β -glucanos son componentes esenciales en muchas paredes celulares de hongos, no obstante, investigaciones han evidenciado que estas moléculas también están presentes en una diversidad de protistas que no están relacionados filogenéticamente con los hongos, por ejemplo, los β -glucanos se encuentran en las estructuras

de enquistamiento de *Acanthamoeba*-Amoebozoa, en los ooquistes del parásito *Toxoplasma* y en las hifas de los oomicetos, un grupo perteneciente a los stramenopiles, además, ciertas especies como *Euglena* pueden producir grandes cantidades de β -glucano en forma de paramilón, lo que refuerza la idea de que la biosíntesis de este polisacárido no es exclusiva de los hongos, estos hallazgos, sumados a los relativos a la quitina, demuestran que la denominada pared celular fúngica es un concepto engañoso, en realidad, se trata de un conjunto de rasgos moleculares con una distribución taxonómica amplia y variable, presentes en múltiples linajes eucariotas que no comparten una historia evolutiva directa con los hongos, por tanto, es inapropiado seguir considerando la pared celular como una característica diagnóstica del reino Fungi (Richards et al., 2017).

En base a lo expuesto en párrafos anteriores cabe indicar entonces ¿Existe una sinapomorfía fúngica?, la revisión histórica de las características celulares y bioquímicas que se han propuesto como sinapomorfías del reino Fungi deja claro que no se ha identificado ningún rasgo unificador exclusivo de este grupo, como ha expresado Tom Bruns, destacado micólogo y profesor en la Universidad de California, Berkeley, sobre la dificultad de definir a los hongos mediante una sinapomorfía clara. Esta perspectiva resalta la complejidad inherente a la clasificación taxonómica de los hongos y subraya la necesidad de herramientas más precisas para su identificación, en este contexto, la base de datos UNITE se ha convertido en un recurso esencial para la identificación molecular de hongos, la mencionada base, se centra en la región ITS (espaciador transcrito interno) del ADN nuclear ribosómico, reconocida como el código de barras oficial para hongos, esta base de datos agrupa las secuencias ITS en hipótesis de especies (SH), cada una con un identificador único (DOI), lo que facilita su referencia y seguimiento en estudios científicos, además, herramientas bioinformáticas como QIIME 2 han sido fundamentales para analizar datos de secuenciación de comunidades microbianas, incluyendo hongos, lo que permite a los investigadores realizar análisis reproducibles de datos biológicos a través de diversas interfaces y métodos, integrándose eficazmente con bases de datos como UNITE. La combinación de bases de datos especializadas y herramientas bioinformáticas avanzadas ha mejorado significativamente la precisión taxonómica y la resolución de las hipótesis de especies, facilitando el trabajo de una comunidad científica diversa interesada en el estudio de los hongos, sin embargo, esto no significa que los hongos no formen un grupo evolutivo legítimo; linajes como Dikarya que incluyen a la mayoría de los hongos conocidos, incluyendo ascomicetos y basidiomicetos, constituyen un clado

monofilético bien establecido y altamente exitoso tanto en diversidad como en biomasa, la cuestión clave, entonces, no es encontrar un solo rasgo que defina al reino, sino entender qué transiciones evolutivas ocurrieron en los orígenes de los hongos y cómo estas transiciones favorecieron su expansión y éxito evolutivo (Kõljalg et al., 2013; Richards et al., 2017).

De esta manera, hoy en día, se ha plantado el surgimiento del fenotipo fúngico y las transiciones clave gracias a la tesis planteada por el biólogo Thomas Cavalier-Smith con un modelo interesante para el origen de los hongos, que involucra una serie de cambios funcionales profundos en un ancestro protista, según este enfoque, la transición clave fue el abandono de la fagotrofia, es decir, la alimentación por ingestión de partículas y el reemplazo por la osmotrofia, un modo de nutrición basado en la absorción externa, esta transición se vinculó con el desarrollo de una pared celular estructurada y frecuentemente, con un crecimiento hifal dirigido. Las reconstrucciones filogenéticas posteriores, con mayor cobertura de genes y taxones, han respaldado este escenario general, una de las transformaciones más relevantes fue la pérdida del flagelo, una estructura que estuvo presente en las fases móviles del ancestro común de los hongos, esta pérdida se asocia con la diversificación de los hongos terrestres, en particular con la expansión de Dikarya que constituye un subreino que comprende Ascomycota y Basidiomycota, en general la mayoría de los hongos superiores. Los escritos de Cavalier-Smith describen un conjunto de cuatro transformaciones interrelacionadas que probablemente actuaron de forma sinérgica durante los orígenes del grupo: En primer lugar, el abandono de la fagotrofia, lo que eliminó la necesidad de una membrana celular flexible, permitiendo en su lugar el desarrollo de una superficie rígida y resistente; en segundo lugar, el reforzamiento estructural de la superficie celular, que permitió a las células resistir presiones internas elevadas, lo que favoreció una alta tasa metabólica y la capacidad de ejercer presión mecánica sobre sustratos, crucial para la penetración y el crecimiento invasivo del micelio; en tercer lugar, la evolución de células rígidas capaces de crecimiento polarizado, facilitando el desarrollo de hifas con elongación en la punta; y, en cuarto lugar, la transición hacia una digestión extracelular, es decir, la secreción de enzimas para descomponer compuestos complejos fuera de la célula, seguida por la absorción activa de nutrientes, es decir, el modo de vida osmotrófico característico de los hongos modernos. En definitiva, estas transiciones, más que una única sinapomorfía, constituyen una red de innovaciones evolutivas que definieron lo que se conoce como el fenotipo fúngico, lo que permite abordar el estudio de los hongos desde una

perspectiva funcional y evolutiva más realista, dejando atrás la búsqueda infructuosa de una característica diagnóstica única (Ocaña-Pallarès et al., 2022; Richards et al., 2017).

La evolución de funciones osmotróficas polarizadas y reforzadas ha conferido a los hongos propiedades emergentes que optimizan su nutrición y adaptación ecológica, estos organismos pueden integrar el crecimiento con la detección de nutrientes y el procesamiento de metabolitos, permitiéndoles una utilización más eficiente de los recursos, esta capacidad es especialmente ventajosa en ambientes con estructuras biológicas complejas, donde compuestos como carbono, fósforo y nitrógeno están presentes en formas recalcitrantes que requieren descomposición para su aprovechamiento, por ello, los hongos desempeñan un papel crucial en la descomposición de materia orgánica y en la liberación de nutrientes esenciales para otros organismos, aunque estas características no son exclusivas de los hongos, su estudio comparativo con otros eucariotas proporciona una vía fructífera para comprender su evolución y éxito adaptativo, por ejemplo, transiciones evolutivas similares han ocurrido en linajes que dieron origen a los pseudofungi, como oomicetos e hipoquitriomicetos, y a *Corallochytrium*. La función osmotrófica de los hongos implica el procesamiento de nutrientes en el entorno extracelular, lo que sustenta su rol como simbiontes parásitos y/o mutualistas de otros organismos, esta función es esencial en las asociaciones con plantas terrestres, donde los hongos facilitan la absorción de nutrientes y agua por parte de las plantas, además, la pérdida de la fagotrofia y la diversificación de las funciones osmotróficas han llevado a los hongos a participar en interacciones de bienes públicos, los metabolitos procesados por enzimas secretadas fuera de la célula se vuelven accesibles a otros organismos en el mismo entorno, generando competencias por estos bienes públicos; Los hongos han desarrollado diversas estrategias para maximizar la competencia por los bienes públicos, una de estas estrategias es el crecimiento como redes hifales multicelulares, que permite la colonización del espacio tridimensional y minimiza la pérdida de metabolitos a los competidores, experimentos comparativos han demostrado que las funciones de los bienes públicos impulsan la evolución de la multicelularidad en la levadura para maximizar la utilización de los azúcares hexosa liberados por la función de las enzimas secretadas, las redes hifales permiten a los hongos explorar entornos más amplios, accediendo a fuentes de nutrientes adicionales donde dichas fuentes son irregulares; por lo tanto, las redes fúngicas demuestran las propiedades de una alta capacidad de transporte, estas características también se ven mejoradas por redes más grandes, donde el costo relativo

de dicho desarrollo se reduce al aumentar el tamaño de la red formada; en definitiva, la evolución de funciones osmotróficas en los hongos ha permitido el desarrollo de estrategias adaptativas que optimizan su nutrición y competitividad en diversos entornos ecológicos (Ocaña-Pallarès et al., 2022).

Luego del análisis del comportamiento evolutivo del reino Fungi, es menester iniciar el estudio de las características generales de los hongos Ascomycota, Basidiomycota, Glomeromycota y Microspora. En relación con Ascomycota, el cual representa aproximadamente la mitad de todas las especies de hongos descritas y comprende cerca del 80% de aquellos con importancia médica, su reproducción sexual se caracteriza por la formación de una estructura especializada llamada asco, mientras que la reproducción asexual se realiza mediante la generación de conidios producidos por células conidiógenas; dentro de este filo se reconocen cuatro clases relevantes en el ámbito médico como, Pneumocystidiomycetes, Saccharomycetes, Eurotiomycetes y Sordariomycetes. En lo que respecta a la clase Pneumocystidiomycetes se incluye al género *Pneumocystis*, anteriormente clasificado como protozoo, esta reevaluación taxonómica se fundamentó en estudios de secuenciación genética, que revelaron su estrecha relación con hongos como *Schizosaccharomyces pombe*, más investigaciones moleculares permitieron reclasificar las cepas humanas bajo el nombre *Pneumocystis jirovecii*, que presenta una fase vegetativa trófica que se multiplica por fisión binaria; la unión de tipos sexuales compatibles da lugar a una estructura esférica similar a un quiste, que al madurar contiene ocho esporas. En relación a Saccharomycetes comprende a las levaduras ascomicéticas, agrupadas dentro del orden Saccharomycetales, estas levaduras presentan una morfología unicelular y se reproducen asexualmente por gemación o fisión, muchos representantes tienen una fase anamorfa perteneciente al género *Cándida*, el cual abarca unas 200 especies, sus correspondientes formas sexuales o teleomorfos se encuentran distribuidas en más de diez géneros distintos, entre ellos *Clavispora*, *Debaryomyces*, *Issatchenkia*, *Kluyveromyces* y *Pichia*; con la adopción de la norma taxonómica un hongo, un nombre, se prevé la unificación nomenclatural de estos hongos. En lo referente a Eurotiomycetes, se puede afirmar que su característica es formar ascos de pared delgada que albergan ascosporas haploides como parte de su reproducción sexual, esta clase, compuesta por siete órdenes, incluye varios hongos patógenos humanos, entre los más relevantes se encuentra el orden *Onygenales*, que incluye tanto dermatofitos como hongos dimorfos sistémicos como *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces*

dermatitidis; y, el orden *Eurotiales*, que agrupa a los géneros *Aspergillus* y *Penicillium*, en sus formas teleomorfa o anamorfa. Finalmente, la clase Sordariomycetes, agrupa hongos filamentosos, siendo el orden *Hypocreales* el que contiene los teleomorfos del género anamorfo *Fusarium*, por su parte, el orden *Microascales* incluye los teleomorfos como *Pseudallescheria* del género anamorfo *Scedosporium*; además, esta clase incluye numerosos hongos melanizados dematiáceos de relevancia médica, cuyos teleomorfos se distribuyen en diferentes órdenes dentro de la clase. Es indispensable indicar que las clases de hongos mencionadas pertenecen a la microbiota normal del organismo humano, es así que, Pneumocystidiomycetes, se localiza principalmente en los pulmones; Saccharomycetes, en cavidad oral, intestino y piel; Eurotiomycetes ubicado en pulmón, cavidad oral y piel; y, Sordariomycetes, en intestino y piel (Coker et al., 2019; Murray et al., 2021).

En este sentido es factible mencionar que la microbiota intestinal con el microbioma correspondiente, es el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino, incluyendo bacterias, hongos, virus y otros, este ecosistema microbiano desempeña un papel crucial en la salud digestiva, el sistema inmunológico y la protección contra patógenos; sin embargo, estudios actuales han establecido que la microbiota intestinal puede influir en la aparición y progresión del cáncer colorrectal (CCR), una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Pero, ¿Por qué los hongos intestinales son importantes en el CCR?, aunque los hongos representan menos del 1% de los microorganismos intestinales en términos genómicos y tienen relevancia en la salud intestinal al mantener el equilibrio inmunológico del huésped, es cierto que pueden influir en la respuesta inflamatoria y en la carcinogénesis, investigaciones han identificado diferencias en la composición fúngica en pacientes con adenomas colorrectales, sugiriendo que las poblaciones fúngicas alteradas podrían estar asociadas al desarrollo del CCR, gracias a las técnicas avanzadas de secuenciación metagenómica, se ha podido analizar la composición del micobioma en pacientes con CCR, estudios han demostrado que el perfil fúngico fecal puede predecir la presencia de esta enfermedad, independientemente de las bacterias y otros parámetros clínicos, se han observado interacciones entre hongos y bacterias específicas del CCR, lo que sugiere una red ecológica compleja que influye en la carcinogénesis; la disbiosis fúngica fecal, es decir el desequilibrio en la composición del micobioma intestinal que se detecta específicamente mediante el análisis de muestras de heces, podría ofrecer nuevas oportunidades para la detección temprana del CCR y para el desarrollo de terapias dirigidas que modulen el micobioma intestinal (Coker et al., 2019).

El siguiente grupo de hongos está representado por Basidiomycota (Basidiomycetes), en este sentido, la mayoría de los miembros de la clase presentan una morfología filamentosa con hifas independientes, aunque existen especies levaduriformes; la reproducción sexual culmina en la formación de basidiosporas haploides en el exterior de una célula generativa denominada basidio, el que se encuentra en el himenio de estructuras reproductivas como las setas, en otras palabras, la capa fértil donde se encuentran los basidios que producen las basidiósporas. El ciclo comienza cuando dos hifas de diferentes cepas compatibles se fusionan, formando un micelio dicariótico, es decir, con dos núcleos distintos por célula; dentro del basidio, estos dos núcleos se fusionan en un proceso denominado cariogamia, dando lugar a un núcleo diploide, este núcleo luego experimenta una división reductiva o meiosis, resultando en cuatro núcleos haploides, cada uno de los cuales migrará hacia una estructura alargada llamada esterigma, situada en el extremo del basidio, finalmente, cada esterigma se convertirá en una basidiospora haploide, lista para ser dispersada y germinar en condiciones favorables. El objetivo de este proceso es asegurar una alta variabilidad genética, esencial para la adaptación y supervivencia de la especie, las basidiosporas son liberadas al ambiente y al encontrar un sustrato adecuado, germinan formando nuevas hifas que continuarán el ciclo de vida del hongo. Los principales patógenos humanos de esta clase son levaduras basidiomicetos con fases anamorfos, pertenecientes a los géneros *Cryptococcus*, *Malassezia* y *Trichosporon*; el género *Cryptococcus*, que incluye más de 30 especies, posee teleomorfos (fases sexuadas) asignados a los géneros *Filobasidium* y *Filobasidiella*; los basidiomicetos filamentosos son reconocidos como causas de infecciones micóticas oportunistas, en cultivo, estos microorganismos suelen formar colonias blanquecinas, estériles y de crecimiento rápido, con conexiones en abrazadera, que son excrecencias de hifas que forman una derivación alrededor del tabique para facilitar la migración de un núcleo, mientras que la mayoría de los basidiomicetos filamentosos son hongos de madera en descomposición, la causa más frecuente de infección en humanos es *Schizophyllum commune* (Murray et al., 2021).

Es de utilidad establecer una clasificación taxonómica de los organismos fúngicos, en este sentido, se organizan en filo, orden, género o clase y las infecciones que producen. Al filo Glomeromycota o Mucormycetes pertenecen el orden Mucorales con géneros representativos como *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, *Saksenaea* y las infecciones que producen se conocen con él con el nombre de Mucormicosis caracterizadas por ser oportunistas en pacientes con enfermedades como diabetes, leucemia,

quemaduras graves o malnutrición. A este filo también pertenece el orden Entomophthorales con los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus*; y, las infecciones que provocan son conocidas como Entomofotoromicosis, caracterizadas por micosis subcutáneas y gastrointestinales. En relación al filo Basidiomycota o Basidiomycetes, a este pertenecen teleomorfos de los géneros *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Trichosporon*. El filo Ascomycota, conocido como hongos ascomicetos (hongos de saco), se clasifica de acuerdo a características morfológicas y genéticas en tres subfilos principales: Taphrinomycotina, Saccharomycotina y Pezizomycotina. El subfilo Taphrinomycotina constituye el más primitivo e incluye hongos que pueden ser unicelulares o filamentosos y presentan una diversidad de formas de vida y presenta las siguientes clases: a) Neoelectomycetes que incluye hongos que forman estructuras fructíferas simples; b) Pneumocystidomycetes que contiene especies como *Pneumocystis jirovecii*, causante de neumonía; c) Schizosaccharomycetes que forman levaduras que se reproducen por fisión, como por ejemplo *Schizosaccharomyces pombe*; d) Taphrinomycetes que incluye hongos que parasitan plantas, causando deformaciones en hojas y flores. En relación al subfilo Saccharomycotina agrupa a las levaduras verdaderas, que son hongos unicelulares, a este pertenece la clase Saccharomycetes con su orden *Saccharomycetales*, que incluye géneros como *Saccharomyces* utilizado en la fermentación de pan y cerveza y *Cándida* con algunas especies causantes de infecciones en humanos. Finalmente, el subfilo más diverso está representado por Pezizomycotina que incluye hongos filamentosos que forman estructuras fructíferas visibles, entre las clases se pueden citar: a) Arthoniomycetes con el orden *Arthoniales*, que incluye hongos liquenizados; b) Dothideomycetes con los órdenes *Capnodiales*, *Dothideales*, *Pleosporales*, entre otros; muchos de los cuales son patógenos de plantas; c) Eurotiomycetes con los órdenes *Eurotiales* (*Aspergillus* y *Penicillium*), *Onygenales*, *Chaetothyriales*; d) Geoglossomycetes con el orden *Geoglossales*, conocidos como lenguas de tierra; e) Laboulbeniomycetes con el orden *Laboulbeniales*, hongos que se caracterizan por parasitar insectos; f) Lecanoromycetes con los órdenes *Lecanorales*, *Peltigerales*, *Teloschistales*, entre otros; en los que predominan los hongos liquenizados; g) Leotiomyces con los órdenes *Helotiales*, *Erysiphales* (mildius polvorientos), *Thelebolales*; h) Lichinomycetes con la orden *Lichinales*, hongos caracterizados por ser liquenizados y asociados con cianobacterias; i) Orbiliomycetes con la orden *Orbiliales*, constituidos por hongos con cuerpos fructíferos pequeños y discoides; j) Pezizomycetes con la orden *Pezizales* que incluye hongos como las trufas y colmenillas; k) Sordariomycetes con los órdenes

Hypocreales, *Sordariales*, *Xylariales*, entre otros; muchos de los cuales son descomponedores o patógenos (Murray et al., 2021).

La clase *Glomeromycota*, anteriormente conocida como *Zygomycota*, agrupa a hongos que se distinguen por sus hifas anchas, cenocíticas y multinucleadas, esta clase se subdivide en dos subfilos: a) *Mucoromycotina*, que incluye el orden *Mucorales*, y b) *Entomophthoromycotina*, que abarca el orden *Entomophthorales*; los hongos de estos grupos producen esporas sexuales denominadas cigosporas, formadas tras la fusión de dos tipos compatibles, en cuanto a la reproducción asexual, los miembros del orden *Mucorales* generan esporas dentro de esporangios que se liberan cuando estos se rompen, los esporangios están ubicados en esporangiolos que terminan en una estructura bulbosa llamada columela, la presencia de rizoides, estructuras radicales especializadas, es útil para identificar géneros específicos dentro del orden *Mucorales*. Desde el punto de vista clínico, el orden *Mucorales* es el más relevante e incluye géneros como *Lichtheimia* (anteriormente denominado *Absidia*), *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*; por otro lado, el orden *Entomophthorales* es menos frecuente y comprende géneros como *Basidiobolus* y *Conidiobolus*, que son responsables de mucormicosis subcutánea tropical. Las esporas asexuales de estos hongos se transportan una a una sobre esporóforos cortos y se expulsan de manera forzada cuando están maduras. En este contexto es posible analizar algunas características de los *Mucorales* como el género *Lichtheimia* pertenece a la familia *Lichtheimiaceae*, una de las más primitivas dentro del orden *Mucorales*, actualmente, se reconocen seis especies: *L. corymbifera*, *L. ramosa*, *L. ornata*, *L. hyalospora*, *L. sphaerocystis* y *L. brasiliensis*, todas las especies de *Lichtheimia* crecen adecuadamente en medios artificiales, con un rango óptimo de temperatura entre 30 °C y 37 °C. Los hongos del orden *Mucorales* son saprófitos ubicuos, distribuidos globalmente, el suelo es el hábitat principal de la mayoría de estos hongos, aunque también se encuentran en vegetación en descomposición y frutos en descomposición, especies de *Lichtheimia* se han aislado de diversos sustratos, incluyendo productos agrícolas como heno y paja, así como en productos alimenticios procesados y sin procesar como harina y soja fermentada. A diferencia de las especies de *Rhizopus*, que son la principal causa de mucormicosis a nivel mundial, la frecuencia de infecciones por *Lichtheimia* varía significativamente entre regiones geográficas, en una encuesta mundial y en un estudio de los EE. UU., las especies de *Lichtheimia* representaron el 5 % de todas las mucormicosis, por el contrario, en estudios recientes de Europa, las especies de *Lichtheimia* se identificaron como la segunda causa más común de mucormicosis, causando el 19-29 % de los casos, la mayoría

de estos casos parecen estar causados por *L. corymbifera*, debido a que el 84 % de todos los aislamientos de *Lichtheimia* en un estudio europeo se identificaron como *L. corymbifera*, además, *L. corymbifera* es la única especie de *Lichtheimia* aislada de pacientes en los EE. UU, sin embargo, dado que *L. ramosa* y *L. corymbifera* se usaron como sinónimos durante mucho tiempo y que *L. ornata* obtuvo recientemente el estatus de especie, resulta difícil evaluar correctamente su frecuencia. De hecho, un estudio reciente reveló que una proporción significativa de las infecciones humanas originalmente asignadas a *L. corymbifera* fueron, de hecho, causadas por *L. ramosa*; si bien el potencial patógeno tanto de *L. corymbifera* como de *L. ramosa* está bien documentado con casos humanos, solo se ha descrito un aislado clínico de *L. ornata* y hasta la fecha, no se han reportado infecciones con *L. hyalospora* ni *L. sphaerocystis*, en efecto, experimentos de infección en embriones de pollo mostraron un menor potencial de virulencia de *L. hyalospora* y *L. sphaerocystis*. Se cree que la inhalación de esporas asexuales es decir esporangiosporas, es la principal vía de infección por mucormicetos y por lo tanto, la infección se manifiesta comúnmente en el tracto respiratorio, se han notificado infecciones pulmonares por *L. corymbifera* en pacientes con diferentes enfermedades subyacentes, como trasplante de médula ósea y órganos sólidos, diabetes no controlada y leucemia, los síntomas observados son generalmente inespecíficos, como disnea, inflamación pulmonar y ocasionalmente, pleuritis. Otra manifestación clínica común causada por las especies de *Lichtheimia* son las infecciones cutáneas y subcutáneas (Murray et al., 2021; Schwartze & Jacobsen, 2014).

Los microsporidios por otra parte, son organismos eucariotas unicelulares que se caracterizan por formar esporas y por su naturaleza de parásitos intracelulares obligados, inicialmente fueron clasificados como protistas, pero estudios filogenéticos recientes han ubicado a los microsporidios dentro del reino *Fungi*, sugiriendo que descienden de un ancestro quitridio endoparasitario en las primeras ramificaciones del árbol filogenético micótico, en efecto, presentan características estructurales como la presencia de quitina en la pared de la espora, núcleos eucariotas y placas fusiformes electrodensas asociadas a la envoltura nuclear, lo que refuerza su relación con los hongos. El ciclo vital de los microsporidios difiere de otras especies de hongos, se han identificado aproximadamente 160 géneros y 1.300 especies de microsporidios que son patógenas en animales, en humanos, se han implicado nueve géneros representados por *Anncaliia*, *Encephalitozoon*, *Endoreticulatus*, *Enterocytozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Tubulinosema* y *Trachipleistophora*, así como algunos microsporidios no clasificados que se han asignado al grupo

general de *Microsporidium*. En efecto, *Anncaliia algerae*, por ejemplo, es un microsporidio acuático unicelular que tradicionalmente infecta insectos, como los mosquitos, sin embargo, se ha reconocido como un patógeno emergente en humanos, especialmente en personas con sistemas inmunitarios comprometidos, la infección humana por *A. algerae* se ha asociado principalmente con miositis, una inflamación muscular que puede ser grave y potencialmente fatal, los tratamientos han incluido medicamentos antiparasitarios como albendazol, aunque la eficacia puede variar y depende del estado inmunológico del paciente, la identificación temprana y el tratamiento oportuno son cruciales debido al alto riesgo de mortalidad asociado con esta infección (C. Liu et al., 2022; Murray et al., 2021).

Clasificación de las micosis que causan enfermedad

Las micosis humanas se agrupan según el tipo de tejido afectado y las características específicas de los hongos involucrados, esta clasificación incluye micosis superficiales, cutáneas, subcutáneas, endémicas y oportunistas. En relación a las micosis superficiales, es factible afirmar que afectan las capas más externas de la piel y el cabello, sin causar daño profundo, su relevancia clínica es principalmente estética; en este grupo de enfermedades se incluyen la Pitiriasis versicolor, causada por *Malassezia furfur*, que se manifiesta como manchas decoloradas en la piel; la Tiña negra, provocada por *Hortaea werneckii*, que se caracteriza principalmente por manchas oscuras en las palmas de las manos; Piedra negra y blanca, infecciones del cabello causadas por *Piedraia hortae* y *Trichosporon spp.*, respectivamente. En lo que respecta a las micosis cutáneas, estas infecciones se limitan a la capa queratinizada de la piel y faneras, pueden causar síntomas como prurito, descamación y cambios en el color o grosor de las uñas; los dermatofitos como *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* son los principales causantes, por ejemplo, la tiña ungueal afecta las uñas de los pies. En relación a las micosis subcutáneas, son infecciones que comprometen las capas más profundas de la piel, como el tejido subcutáneo, músculos y tejido conectivo, generalmente, entran al organismo a través de heridas traumáticas y permanecen localizadas, ejemplos de estas enfermedades incluyen la Esporotricosis, causada por *Sporothrix schenckii*, que se asocia principalmente con lesiones nodulares; Micetoma, que constituye una infección crónica que puede causar deformidad en diferentes grados; Cromoblastomycosis, causada por hongos como *Fonsecaea* y *Phialophora*, se caracteriza por lesiones verrugosas; Feohifomicosis, debida a hongos pigmentados como *Exophiala*, se presenta con lesiones nodulares. En referencia a las micosis endémicas, es necesario indicar que estas infecciones son causadas por

hongos dimórficos que presentan dos formas morfológicas dependiendo de la temperatura a la que se exponen, están restringidas a ciertas regiones geográficas y pueden afectar a personas sanas; los representantes de estas micosis están en relación con la Histoplasmosis, causada por *Histoplasma capsulatum*, que afecta principalmente los pulmones pero que tiene la capacidad de diseminarse; Coccidioidomicosis, causada por *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*, que afecta principalmente los pulmones; Paracoccidioidomicosis, causada por *Paracoccidioides brasiliensis*, que afecta a hombres jóvenes en América Latina; Peniciliosis, con su agente causal *Talaromyces marneffe*, que provoca enfermedad en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Finalmente, las micosis oportunistas, son infecciones provocadas por hongos que normalmente no son patógenos, pero pueden causar enfermedades en personas con sistemas inmunitarios debilitados; en este grupo se incluyen la Candidiasis, causada por especies de *Candida*, que afecta a las mucosas y piel; Aspergilosis, con agentes etiológicos de *Aspergillus spp.*, que pueden afectar los pulmones y otros órganos; Fusariosis, causada por *Fusarium spp.*, que se limitan principalmente a personas inmunodeprimidas; Pneumocistosis, provocada por *Pneumocystis jirovecii*, causante de enfermedad principalmente en pacientes con VIH/SIDA. Es importante destacar que la clasificación de las micosis puede variar según diferentes fuentes y criterios, esta información proporciona una visión general de las principales categorías y ejemplos de infecciones micóticas en humanos (Murray et al., 2021).

Con la finalidad de consolidar el contenido del capítulo, es necesario puntualizar en ciertos detalles; es así que, los hongos son organismos eucariotas fundamentales en los ecosistemas debido a su capacidad para descomponer materia orgánica y reciclar nutrientes esenciales, su modo de vida heterótrofo se manifiesta en diversas formas como saprobiontes, simbioses, comensales o parásitos; en las últimas décadas, se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones fúngicas en humanos, especialmente en individuos con sistemas inmunológicos comprometidos, como pacientes con VIH/SIDA, receptores de trasplantes, personas sometidas a quimioterapia o aquellos con enfermedades crónicas graves, en estos casos, los hongos actúan como patógenos oportunistas, aprovechando la debilidad del sistema inmunológico para establecer infecciones que pueden ser graves y, en ocasiones, mortales, la creciente prevalencia de estas infecciones resalta la importancia de la vigilancia médica y el desarrollo de estrategias efectivas para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Los hongos, integrantes del reino Fungi, se distinguen por su pared celular compuesta principalmente de quitina y glucanos y por la presencia de ergosterol en su membrana

plasmática, en lugar del colesterol que se encuentra en las células animales, tradicionalmente, la clasificación de los hongos se ha basado en características morfológicas y en la forma de reproducción de sus esporas, sin embargo, los avances en técnicas moleculares, como la secuenciación rápida de ADN, han permitido una taxonomía más precisa basada en análisis filogenéticos, lo que ha llevado a redefinir especies fúngicas como grupos de organismos que comparten múltiples secuencias génicas, más allá de similitudes morfológicas o capacidad de apareamiento. Morfológicamente, los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares, las levaduras representan la forma unicelular, reproduciéndose asexualmente por gemación o fisión, los hongos multicelulares, como los mohos y las setas, presentan una estructura filamentosa compuesta por hifas que forman una red llamada micelio. El biólogo Thomas Cavalier-Smith propuso una hipótesis sobre el origen de los hongos a partir de un ancestro protista, destacando una serie de transformaciones funcionales que dieron lugar al fenotipo fúngico actual, estas transformaciones incluyen el abandono de la fagotrofia, refuerzo estructural de la superficie celular, crecimiento polarizado de células rígidas y transición hacia la digestión extracelular, estas innovaciones evolutivas no solo definieron el fenotipo fúngico, sino que también optimizaron su nutrición y adaptación ecológica, los hongos pueden integrar el crecimiento con la detección de nutrientes y el procesamiento de metabolitos, permitiéndoles una utilización más eficiente de los recursos, especialmente en ambientes con estructuras biológicas complejas, además, la pérdida del flagelo, presente en las fases móviles del ancestro común de los hongos, se asocia con la diversificación de los hongos terrestres, en particular con la expansión de Dikarya, que comprende Ascomycota y Basidiomycota, la mayoría de los hongos superiores. La función osmotrófica de los hongos implica el procesamiento de nutrientes en el entorno extracelular, lo que sustenta su rol como simbiontes parásitos y/o mutualistas de otros organismos, esta función es esencial en las asociaciones con plantas terrestres, donde los hongos facilitan la absorción de nutrientes y agua por parte de las plantas; las transiciones evolutivas propuestas por Cavalier-Smith, respaldadas por estudios posteriores, han sido fundamentales en la definición del fenotipo fúngico y en la comprensión de la evolución y éxito adaptativo de los hongos en diversos entornos ecológicos. La clasificación taxonómica de los hongos patógenos es esencial para comprender las infecciones que causan; el filo Glomeromycota incluye el orden Mucorales, con géneros como *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* y *Saksenaea*, responsables de mucormicosis, una infección oportunista que afecta a pacientes con diabetes, leucemia, quemaduras graves o malnutrición; el orden

Entomophthorales, dentro del mismo filo, comprende géneros como *Basidiobolus* y *Conidiobolus*, que causan entomofotoromicosis, caracterizadas por micosis subcutáneas y gastrointestinales; el filo Basidiomycota incluye géneros como *Cryptococcus*, *Malassezia* y *Trichosporon*, asociados a infecciones humanas. Por su parte, el filo Ascomycota se divide en tres subfilos: Taphrinomycotina, que incluye hongos unicelulares o filamentosos como *Pneumocystis jirovecii*, causante de neumonía; Saccharomycotina, que agrupa a las levaduras verdaderas como *Saccharomyces* y *Candida*; y Pezizomycotina, el subfilo más diverso, que comprende hongos filamentosos con estructuras fructíferas visibles, incluyendo géneros como *Aspergillus* y *Penicillium*. En particular, el género *Lichtheimia*, anteriormente conocido como *Absidia*, es relevante en el contexto clínico por su asociación con la mucormicosis, este género incluye especies como *L. corymbifera* y *L. ramosa*, que han sido identificadas en casos de infecciones humanas, especialmente en Europa, donde representan una proporción significativa de los casos de mucormicosis. Estas especies se encuentran comúnmente en el suelo y en materiales en descomposición y su principal vía de infección es la inhalación de esporas, afectando principalmente al tracto respiratorio, aunque también pueden causar infecciones cutáneas y subcutáneas. Las micosis humanas también se clasifican según la profundidad del tejido afectado y las características del hongo en cinco categorías principales: las micosis superficiales afectan las capas externas de la piel y el cabello sin causar daño profundo, siendo ejemplos la pitiriasis versicolor por *Malassezia furfur*, la tiña negra por *Hortaea werneckii*; y, las piedras negra y blanca causadas por *Piedraia hortae* y *Trichosporon* spp., respectivamente; las micosis cutáneas comprometen la capa queratinizada de la piel, cabello y uñas, provocando síntomas como prurito y descamación, y son causadas principalmente por dermatofitos de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*; las micosis subcutáneas afectan capas más profundas de la piel y tejidos subyacentes, ingresando generalmente por traumatismos, con ejemplos como la esporotricosis por *Sporothrix schenckii*, el micetoma, la cromoblastomicosis por *Fonsecaea* y *Phialophora*, y la feohifomicosis por *Exophiala*; las micosis endémicas son causadas por hongos dimórficos que presentan diferentes formas según la temperatura y están restringidas a ciertas regiones geográficas, afectando incluso a personas sanas, como la histoplasmosis por *Histoplasma capsulatum*, la coccidioidomicosis por *Coccidioides* spp., la paracoccidioidomicosis por *Paracoccidioides brasiliensis* y la peniciliosis por *Talaromyces marneffeii*; finalmente, las micosis oportunistas son infecciones por hongos que normalmente no son patógenos pero que pueden causar enfermedades en personas

inmunodeprimidas, incluyendo la candidiasis por *Candida* spp., la aspergilosis por *Aspergillus* spp., la fusariosis por *Fusarium* spp. y la neumocistosis por *Pneumocystis jirovecii*.

ACTIVIDADES

Actividad 1

Utilizando la plataforma Wisc-Online, establecer grupos de tres estudiantes para realizar el ejercicio interactivo, donde deben competir en el juego: “El Reino Fungi”. El estudiante debe contestar las preguntas en el menor tiempo para declararse ganador. Esta actividad permite reforzar el conocimiento sobre las características clínicas y microbiológicas de las infecciones fúngicas.

Instrucciones

- Para realizar la actividad, visite el siguiente enlace:

<https://www.wisc-online.com/arcade/games/natural-science/science-biology/31554/el-reino-fungi>

Actividad 2

Una vez estudiado el contenido del capítulo, utilice la plataforma Wisc-Online, para resolver la actividad interactiva.

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:

<https://www.wisc-online.com/users/pedroespinoza/games/234078/micologia>

- Realice un mapa conceptual con la justificación de las respuestas correctas.

Actividad 3

Realice un repaso de los contenidos del capítulo utilizando tarjetas interactivas de memoria utilizando la herramienta brainscape, con la finalidad de consolidar el conocimiento adquirido.

Instrucciones

- Elija un compañero de clase y visiten el siguiente enlace:

<https://www.brainscape.com/p/6P1J1-LH-DOD4E>

- Intercambien preguntas y respuestas

Actividad 4

Realice una lectura comprensiva del artículo: “Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches”

Instrucciones

- Para obtener el artículo, visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7657095/>
- Una vez terminada la lectura, responda las siguientes preguntas en el siguiente vínculo:

<https://quizizz.com/join?gc=197092&source=liveDashboard>

Actividad 5

Realice la lectura crítica y resumen del artículo científico “Coccidioidomycosis: a growing global concern”, estudio enfocado al análisis de la necesidad apremiante de perfeccionar los diagnósticos y tratamientos, el objetivo de la revisión es desarrollar habilidades para identificar y sintetizar información clave en un artículo científico.

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11908537/>
- Elabore un resumen que incluya:
 1. Objetivo del estudio.
 2. Metodología empleada.
 3. Principales hallazgos y conclusiones.
 4. Relevancia clínica de los resultados.
 5. Identifique y discuta cualquier limitación del estudio mencionada por los autores.

Actividad 6

Realice la lectura comprensiva del artículo científico “Aspergillus Mycotoxins: The Major Food Contaminants”, revisión que ofrece métodos avanzados para identificar de manera precisa y soluciones innovadoras para mitigar la contaminación alimentaria global por micotoxinas producidas por *Aspergillus*.

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11884562/>
- Una vez finalizada la lectura, conteste las siguientes preguntas:
 1. ¿Cuál de las siguientes especies de *Aspergillus* es conocida por ser un patógeno oportunista en humanos, especialmente en personas con sistemas inmunitarios comprometidos?
 - a) *Aspergillus niger*
 - b) *Aspergillus fumigatus*
 - c) *Aspergillus flavus*
 - d) *Aspergillus parasiticus*
 2. ¿Qué enfermedad grave puede causar *Aspergillus fumigatus* en pacientes inmunodeprimidos?
 - a) Aspergilosis invasiva
 - b) Aflatoxicosis
 - c) Nefropatía endémica
 - d) Podredumbre azul del moho
 3. ¿Qué micotoxina producida por *Aspergillus flavus* es conocida por su potencial carcinogénico y puede contaminar alimentos como maíz y cacahuetes?
 - a) Ocratoxina A
 - b) Patulina
 - c) Aflatoxina
 - d) Tricoteceno
 4. Las micotoxinas pueden causar efectos a corto plazo como daño hepático o renal. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas se asocia principalmente con daño renal?
 - a) Aflatoxina
 - b) Ocratoxina A
 - c) Patulina
 - d) Tricoteceno
 5. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas es conocida por su genotoxicidad y potencial carcinogénico, especialmente en el hígado humano?
 - a) Ocratoxina A
 - b) Aflatoxina
 - c) Patulina
 - d) Tricoteceno
 6. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas es producida principalmente por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* y se caracteriza por sus

propiedades cancerígenas, inmunosupresoras, genotóxicas y mutagénicas?

- a) Ocratoxina A
- b) Fumonisina B1
- c) Aflatoxina B1
- d) Patulina

7. ¿Qué micotoxina, producida por especies como *Aspergillus ochraceus* y *Aspergillus niger*, se clasifica como posible carcinógeno humano (Grupo 2B) y es conocida por su toxicidad renal?

- a) Aflatoxina B1
- b) Ocratoxina A
- c) Fumonisina B1
- d) Patulina

8. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas es producida por *Aspergillus niger* y se ha relacionado con efectos tóxicos en el sistema nervioso, incluyendo convulsiones y daño al ADN en el cerebro, los riñones y el hígado?

- a) Aflatoxina B1
- b) Ocratoxina A
- c) Fumonisina B1
- d) Patulina

9. ¿Qué micotoxina, producida por *Aspergillus niger*, *Fusarium* spp. y otras especies, se ha relacionado con el cáncer de esófago en humanos y con la toxicidad hepática y renal en animales?

- a) Aflatoxina B1
- b) Ocratoxina A
- c) Fumonisina B1
- d) Patulina

10. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas se encuentra con frecuencia en productos derivados de la manzana, especialmente en zumos de manzana no fermentados, y puede causar efectos adversos como náuseas, trastornos gastrointestinales y vómitos?

- a) Aflatoxina B1
- b) Ocratoxina A
- c) Fumonisina B1
- d) Patulina

11. ¿Cuál es el principal órgano afectado por la aflatoxina B1 (AFB1) en humanos y animales?

- a) Corazón
- b) Hígado
- c) Riñón
- d) Pulmones

12. ¿Qué enfermedad se asocia con la exposición crónica a fumonisina B1 (FB1) en caballos?
- a) Leucoencefalomalacia equina
 - b) Edema pulmonar porcino
 - c) Nefropatía endémica de los Balcanes
 - d) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
13. ¿Qué efecto se ha observado en cerdos expuestos a fumonisina B1 (FB1)?
- a) Hipertensión pulmonar
 - b) Pérdida de peso
 - c) Hipoglucemia
 - d) Hipotermia
14. ¿Cuál es el principal efecto de la ocratoxina A (OTA) en cerdos?
- a) Hepatotoxicidad
 - b) Nefrotoxicidad
 - c) Neurotoxicidad
 - d) Cardiotoxicidad
15. ¿Qué efecto se ha observado en animales al consumir alimentos contaminados con patulina?
- a) Daño al ADN
 - b) Hepatotoxicidad
 - c) Daño renal
 - d) Hipertensión
16. ¿Qué micotoxina se ha clasificado como carcinógena del Grupo 2B por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer?
- a) Aflatoxina B1
 - b) Ocratoxina A
 - c) Fumonisina B1
 - d) Patulina
17. ¿Cuál es la temperatura óptima para el crecimiento de *Aspergillus flavus*?
- a) 10-12 °C
 - b) 20-30 °C
 - c) 33 °C
 - d) 36-38 °C
18. ¿Qué micotoxina se asocia principalmente con *Aspergillus flavus*?
- a) Ocratoxina A
 - b) Fumonisina
 - c) Aflatoxina B1
 - d) Zearalenona

19. ¿En qué condiciones climáticas se ha observado una mayor contaminación por aflatoxinas en el norte de Italia?
- Alta humedad y temperaturas bajas
 - Sequía y aumento de temperaturas
 - Alta humedad y temperaturas altas
 - Sequía y temperaturas moderadas
20. ¿Cuál es la temperatura óptima para la producción de fumonisina por *Fusarium verticillioides*?
- 15 °C
 - 20 °C
 - 25 °C
 - 30 °C
21. ¿Qué factor ambiental influye en la expresión de genes biosintéticos de micotoxinas en hongos?
- La temperatura
 - La actividad de agua
 - La combinación de temperatura y actividad de agua
 - La luz solar

Actividad 7

Realice la lectura crítica y resumen del artículo científico “Characteristics of *Malassezia furfur* at various pH and effects of *Malassezia* lipids on skin cells”, estudio que establece la importancia de comprender cómo las variaciones en el pH pueden influir en la función de la microbiota cutánea, el objetivo de la revisión es desarrollar habilidades para identificar y sintetizar información clave en un artículo científico.

Instrucciones

- Para realizar la actividad, visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11374913/>
- Elabore un resumen que incluya:
 - Objetivo del estudio.
 - Metodología empleada.
 - Principales hallazgos y conclusiones.
 - Relevancia clínica de los resultados.
 - Identifique y discuta cualquier limitación del estudio mencionada por los autores.

Actividad 8

Elabore un mapa conceptual interactivo con el apoyo de la herramienta MindMeister o Canva que contenga los tipos de micosis revisadas en el capítulo, con el objetivo de fomentar la comprensión y organización de la información sobre las micosis.

Instrucciones

- Cada estudiante estructurará un mapa conceptual que clasifique las micosis en superficiales, cutáneas, subcutáneas, endémicas y oportunistas, incluyendo ejemplos y características principales de cada tipo.

Actividad 9

Elabore una infografía educativa sobre micosis endémicas con la utilización de la herramienta Canva, con el objetivo de visualizar y sintetizar información clave sobre micosis endémicas.

Instrucciones

- Cada estudiante diseñará una infografía que detalle las micosis endémicas, sus agentes causales, síntomas y regiones geográficas afectadas.

Actividad 10

Repase aspectos clave de las micosis, utilizando Flashcards de micosis

Instrucciones

- Para realizar la actividad visite el siguiente enlace:
<https://www.udocz.com/flashcards/document/604031>

CAPITULO II

CLAVES EN LA PATOGÉNESIS MICÓTICA

A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares y genéticos que subyacen a la patogenia de enfermedades bacterianas y virales, el conocimiento sobre la patogenia de las infecciones fúngicas sigue siendo limitado, solo un número reducido de hongos poseen la virulencia suficiente para ser considerados patógenos primarios, estos hongos tienen la capacidad de iniciar una infección en un huésped aparentemente sano e inmunocompetente, para lograrlo, pueden colonizar al hospedador, encontrar un nicho ecológico adecuado con recursos suficientes para evadir o alterar los mecanismos normales de defensa y posteriormente, multiplicarse en él; entre los patógenos fúngicos primarios conocidos se encuentran cuatro ascomicetos dimórficos endémicos: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum*; y, *Paracoccidioides brasiliensis*. Cada uno de estos hongos posee factores de virulencia que les permiten atravesar las defensas del huésped que normalmente impedirían la invasión por otros microorganismos; cuando una persona inhala una gran cantidad de conidios de cualquiera de estas especies, incluso si es un individuo sano e inmunocompetente, suele contraer la infección, en la cual ocurren procesos de colonización, invasión tisular y diseminación sistémica del patógeno (Murray et al., 2021).

Al igual que la mayoría de los patógenos microbianos primarios, estos hongos también actúan como patógenos oportunistas, las formas más graves de cada micosis se observan con mayor frecuencia en individuos con deficiencias en sus defensas inmunitarias innatas y/o adquiridas; en individuos inmunocompetentes, la resistencia innata a las micosis es notable, a pesar de la exposición constante a formas infecciosas de diversos hongos presentes en la flora comensal normal, es decir endógena o en su entorno natural, exógena, esta protección se debe a la integridad de las barreras físicas, como la piel y las mucosas y a una respuesta inmune eficaz; sin embargo, los hongos patógenos oportunistas, como los géneros *Candida*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus*, generalmente solo producen infecciones en individuos con alteraciones en estas barreras protectoras o con deficiencias en el sistema inmunitario, secundarias a enfermedades subyacentes, tratamientos inmunosupresores o procedimientos médicos invasivos; en efecto, los hongos pueden atravesar las defensas del huésped, colonizar y reproducirse en los tejidos, llevando a infecciones que van desde localizadas hasta sistémicas, con potenciales consecuencias graves. Incluso en el caso de hongos patógenos oportunistas, existen factores inherentes al microorganismo que influyen en su

capacidad para inducir enfermedad, estos factores de virulencia son características biológicas específicas que permiten al hongo adherirse, invadir tejidos, evadir el sistema inmunológico del huésped y causar daño tisular, por ejemplo, *Candida albicans* posee adhesinas que facilitan su adherencia a las células del huésped, proteasas que degradan componentes celulares y fosfolipasas que alteran las membranas celulares, estas propiedades contribuyen a su capacidad para colonizar y causar infecciones en diversos tejidos; de la misma manera, *Cryptococcus neoformans* produce una cápsula que le permite resistir la fagocitosis y sobrevivir en ambientes hostiles dentro del huésped; por su parte, *Aspergillus fumigatus* secreta micotoxinas como la aflatoxina y la gliotoxina, que tienen efectos inmunosupresores y pueden inducir apoptosis en células del sistema inmune, facilitando la persistencia y diseminación del hongo; estos factores de virulencia son determinantes clave en la patogénesis de las infecciones fúngicas, independientemente del estado inmunológico del huésped. De igual manera, cabe destacar que los procesos de inflamación infecciosa son complejos e involucran una interacción dinámica entre el sistema inmunológico y los patógenos, en este contexto, los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares PMN, desempeñan un papel crucial como primera línea de defensa contra infecciones bacterianas y fúngicas, una de sus estrategias efectivas es la formación de trampas extracelulares de neutrófilos denominados NET, que son estructuras compuestas por ADN, proteínas antimicrobianas y componentes citoplasmáticos que se liberan al espacio extracelular para capturar y neutralizar patógenos. La formación de esta estructura de red fibrosa o NET, puede ocurrir de dos maneras principales: una forma clásica que implica la muerte celular y una forma alternativa llamada NETosis vital, donde los neutrófilos liberan su material genético sin perder su viabilidad celular; esta capacidad de liberar NET es esencial para la respuesta inmune innata, debido a que permite a los neutrófilos atacar patógenos que no pueden ser fagocitados debido a su tamaño o estructura (Jing et al., 2024; Murray et al., 2021).

En el caso de infecciones mixtas por *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*, ambos patógenos pueden inducir la formación de NET, sin embargo, *S. aureus* ha desarrollado mecanismos para evadir la acción de NET, gracias a la producción de nucleasas que degradan el ADN de NET y proteínas de adhesión que interfieren con su formación; por otro lado, *C. albicans* puede inhibir la liberación de NET en su fase de biofilm, lo que le permite evadir la respuesta inmune. La interacción entre *C. albicans* y *S. aureus* en una infección mixta puede resultar en la formación de biopelículas mixtas, donde *S. aureus* se adhiere a las hifas de *C. albicans*, creando una estructura que dificulta la acción de NET y favorece la supervivencia de ambos patógenos, este fenómeno resalta la complejidad de las infecciones polimicrobianas y la

necesidad de comprender los mecanismos de evasión inmunológica para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas; en definitiva, la formación de NET es una respuesta inmunológica clave en la defensa contra infecciones, sin embargo, los patógenos han evolucionado diversas estrategias para evadir esta defensa, lo que subraya la importancia de investigar estos mecanismos para mejorar el tratamiento de infecciones complejas (Jing et al., 2024; Murray et al., 2021).

Para comprender la patogenia de los hongos, es de utilidad dividir los agentes infecciosos en dos grupos: a) Patógenos fúngicos primarios; y, b) Patógenos oportunistas; en relación al primer grupo, es factible afirmar que *Blastomyces dermatitidis*, son capaces de causar infecciones respiratorias incluso en individuos inmunocompetentes, estos hongos no son parásitos obligados, lo que significa que pueden vivir en el ambiente sin necesidad de un huésped, en su fase saprobia o ambiental, crecen como mohos con hifas tabicadas en su estructura y se encuentran comúnmente en suelos húmedos o materia orgánica en descomposición, desde allí, liberan esporas microscópicas denominadas conidios, que se dispersan por el aire y pueden ser inhaladas, una vez inhalados, los conidios alcanzan los alvéolos pulmonares, donde se transforman en levaduras de mayor tamaño de aproximadamente 8 a 30 μm mediante dimorfismo térmico, esta transformación les permite resistir la fagocitosis por parte de células inmunitarias como neutrófilos y macrófagos; en este sentido, las levaduras modifican su pared celular para evitar ser reconocidas por el sistema inmunológico del huésped, estas adaptaciones permiten al hongo colonizar los tejidos del huésped y diseminarse a través del torrente sanguíneo. La infección inicial suele presentarse como una neumonía febril con síntomas como tos, fiebre, diaforesis nocturna, dolor torácico y fatiga, en casos graves o no tratados, la infección puede diseminarse a otros órganos, como la piel, huesos, articulaciones y más raramente, al sistema nervioso central. La blastomycosis es endémica en ciertas regiones de América del Norte, especialmente en áreas con suelos húmedos y ácidos ricos en materia orgánica en descomposición, la infección se adquiere principalmente por inhalación de conidios del hongo, aunque puede afectar a individuos inmunocompetentes, es más común y grave en personas inmunodeficientes; el diagnóstico se basa en la evaluación clínica y se confirma mediante la identificación del hongo en pruebas de laboratorio; para la infección grave, el tratamiento se inicia con una formulación lipídica de anfotericina B y una vez confirmada la mejoría clínica, puede cambiarse el tratamiento a itraconazol; entre tanto que, para la enfermedad leve a moderada que no compromete el sistema nervioso central y no requiere hospitalización, el itraconazol es el tratamiento recomendado (Murray et al., 2021; Zhou et al., 2025)

Se ha demostrado que existe una interacción significativa entre las levaduras y el sistema inmunológico del huésped, en el caso de *Blastomyces dermatitidis*, las células en su fase de levadura presentan en su superficie una glucoproteína inmunorreactiva de 120 kDa llamada WI-1, que cumple un papel clave en el desarrollo de la enfermedad, esta molécula facilita la adhesión de las levaduras a los macrófagos y estimula tanto la inmunidad celular como humoral; las cepas virulentas de *B. dermatitidis* expresan WI-1 en su superficie, mientras que las cepas no virulentas muestran niveles más altos de esta proteína, lo que las vuelve más susceptibles a ser fagocitadas y eliminadas por el sistema inmune, curiosamente, las cepas virulentas pueden disminuir la expresión de WI-1 durante su replicación para evitar ser detectadas por el sistema inmune, la cantidad de WI-1 en la superficie está influenciada por la composición de carbohidratos en la pared celular, en especial por el 1,3- α -glucano, este polisacárido, presente en mayor cantidad en las cepas virulentas, oculta la WI-1, reduciendo su detección y favoreciendo la liberación de un antígeno modificado de 85 kDa en el sitio de infección, este mecanismo permite al hongo evadir la inmunidad del hospedero al interferir con el reconocimiento por macrófagos y promover su diseminación a través del torrente sanguíneo. El antígeno liberado puede unirse a anticuerpos y componentes del sistema del complemento, neutralizándolos y debilitando la respuesta defensiva, la inmunidad mediada por células T, especialmente por los linfocitos CD4+, es fundamental en el control de la infección, estos pueden diferenciarse en células TH1 o TH2, que secretan diferentes citocinas; en modelos murinos, la respuesta TH1 que incluye producción de IL-2 e IFN- γ ha demostrado ser más efectiva en combatir *B. dermatitidis* y en mejorar la eficacia de los antifúngicos, mientras que una respuesta TH2, que promueve la activación de linfocitos B y producción de IgE, puede no ser útil o incluso agravar la enfermedad, es posible que la liberación de fragmentos de WI-1 de 85 kDa por las levaduras puede alterar la respuesta inmune al suprimir la producción de TNF- α por los fagocitos, facilitando así la progresión de la infección pulmonar. En este sentido, *Blastomyces dermatitidis* es un hongo que libera conidios al aire, que son las principales partículas infecciosas cuando su colonia es alterada o perturbada, que al ser inhalados, pueden llegar a las vías respiratorias inferiores, donde en algunos casos son eliminados por las defensas del organismo, como los neutrófilos y macrófagos, lo que impide que se desarrolle la enfermedad, sin embargo, si el hongo cambia a su forma de levadura, adquiere una pared celular gruesa que lo protege de la destrucción por parte del sistema inmunológico, permitiendo que cause una infección pulmonar; además, gracias a la glucoproteína WI-1, puede adherirse a los macrófagos y diseminarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre y la linfa, la blastomycosis, se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa, con

acumulación de células inmunes como neutrófilos-macrófagos y la formación de granulomas (Zhou et al., 2025).

Otros hongos patógenos primarios que causan diversas enfermedades, principalmente en regiones desérticas del sudoeste de Estados Unidos están representados por *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*, estos hongos tienen fases saprobia y parasitaria con morfologías distintas, siendo sus conidios infecciosos muy resistentes a la destrucción por parte del sistema inmunitario, en parte debido a una capa hidrófoba rica en proteínas llamadas hidrofobinas que dificultan la fagocitosis, además, *C. immitis* induce una respuesta inmunitaria tipo TH2, que es ineficaz para eliminar la infección y puede empeorar la enfermedad, mientras que una respuesta TH1 está relacionada con la resolución del cuadro; un factor clave en su patogenicidad es la producción de ureasa, una enzima que genera amoníaco y crea un microambiente alcalino alrededor de las esporas, ayudando a su supervivencia dentro de los macrófagos alveolares y contribuyendo a la progresión de la infección; en conjunto, estas características permiten a *C. immitis* evadir las defensas del huésped y establecer infecciones persistentes y graves. *Coccidioides immitis*, en su fase saprobia, forma hifas tabicadas que se fragmentan en artroconidios cilíndricos muy hidrofóbicos, capaces de dispersarse fácilmente por el aire y alcanzar los alvéolos pulmonares debido a su pequeño tamaño, estos conidios poseen una pared celular compuesta mayormente por proteínas, especialmente hidrofobinas, lípidos, carbohidratos y un pigmento no identificado, lo que les confiere propiedades que dificultan su fagocitosis; aunque la eliminación de esta capa externa incrementa la capacidad de los neutrófilos para fagocitarlos, no se logra su destrucción eficaz, indicando que los conidios cuentan con mecanismos activos y pasivos de defensa frente al sistema inmune. *C. immitis* puede inducir una respuesta inmunitaria de tipo TH2, la cual resulta ineficiente para controlar la infección, a diferencia de la respuesta TH1 que está relacionada con la resolución del proceso, este sesgo hacia TH2 parece estar mediado por antígenos como la glucoproteína SOWgp (Spherule Outer Wall glycoprotein) y se asocia con niveles elevados de IL-4 e IL-10, lo que puede agravar la enfermedad; en efecto, esta glucoproteína se encuentra en la capa externa de la pared celular de la esférula y se trata de una proteína con cadenas de carbohidratos unidas covalentemente que contribuye a la adhesión del hongo a las células del hospedador, participa en la evasión del sistema inmunológico ayudando al evitar su destrucción por macrófagos, es altamente inmunogénica, lo que significa que estimula una respuesta inmune significativa como se ha demostrado en los pacientes con coccidioidomicosis que generan anticuerpos contra SOWgp. Otro factor de virulencia importante es la producción de ureasa, una enzima que transforma la urea en amoníaco, generando un

entorno alcalino que favorece la supervivencia del hongo dentro de los macrófagos, protegiéndolo de su destrucción; finalmente, *C. immitis* también secreta proteinasas extracelulares que podrían facilitar la invasión de tejidos, eludir barreras inmunológicas, atravesar el endotelio y permitir la diseminación del hongo hacia diferentes órganos del cuerpo, contribuyendo así a su capacidad patógena (Murray et al., 2021)

Coccidioides immitis como hongo patógeno primario tiene la capacidad de atravesar las barreras mucosas del tracto respiratorio, acceder al sistema linfático o sanguíneo y propagarse hacia diversos órganos del cuerpo; a lo largo de su ciclo de vida, tanto en su fase saprobia en forma de conidios; y, en su fase parasitaria, el microorganismo sintetiza diversas proteinasas, en su forma conidial, secreta una enzima extracelular de 36 kDa con capacidad para degradar componentes estructurales humanos, incluidos colágeno, elastina, hemoglobina e inmunoglobulinas como IgG e IgA, lo que podría favorecer su adherencia y colonización de las mucosas respiratorias; del mismo modo, se ha descrito una proteasa de 66 kDa asociada a la destrucción de proteínas del tejido pulmonar durante el proceso infeccioso, esta enzima genera una respuesta inmunológica específica en pacientes con coccidioidomicosis, lo que sugiere un papel relevante en la invasión de tejidos por parte de las esférulas y endosporas del hongo. Adicionalmente, *C. immitis* emplea mecanismos de mimetismo molecular, mediante los cuales produce moléculas que imitan estructural, antigénica o funcionalmente a componentes del hospedador, esta estrategia puede inducir respuestas autoinmunes como resultado de reacciones cruzadas de los anticuerpos generados durante la infección, en particular, se ha identificado una proteína con capacidad de unión a estrógenos y se ha observado que hormonas como la progesterona y el 17 β -estradiol, en concentraciones fisiológicas, promueven tanto el crecimiento del hongo como la liberación de endosporas, este hallazgo podría explicar por qué el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, constituye un factor de riesgo significativo para la aparición de formas diseminadas de coccidioidomicosis. (Gallardo-Huizar et al., 2024)

En ocasiones, las esférulas pueden migrar fuera del pulmón y causar infecciones en otros órganos en individuos vulnerables, esta diseminación suele ocurrir a través del movimiento de macrófagos que transportan esférulas o endosporas, en este sentido, en pacientes con coccidioidomicosis extrapulmonar, es común observar linfadenopatía en el mediastino. Los análisis histopatológicos de los tejidos afectados revelan un proceso mixto de inflamación aguda y crónica, con la presencia de neutrófilos y eosinófilos en el sitio de infección, especialmente tras la ruptura de esférulas que liberan endosporas; por otro lado, cuando se encuentran esférulas intactas en los

tejidos, suele tratarse de una infección granulomatosa crónica, lo cual indica que el sistema inmune ha logrado contener al hongo. La respuesta inmunitaria contra *Coccidioides* depende principalmente de los linfocitos T, particularmente los cooperadores tipo 2 o Th2, cuya deficiencia o mal funcionamiento se ha vinculado con casos de diseminación extrapulmonar, la inmunidad innata también juega un papel en las etapas iniciales de la infección, especialmente cuando los artroconidios llegan a los bronquiolos terminales o al comenzar la liberación de endosporas; sin embargo, esta defensa pierde eficacia a medida que las esférulas crecen, volviendo menos efectivas a células como neutrófilos, monocitos y células Natural Killer (Estes et al., 2024; Gallardo-Huizar et al., 2024)

Investigaciones han demostrado que cerca de un tercio de los casos de infección por *Coccidioides* que llegan a atención médica se manifiestan como un síndrome pulmonar, generalmente acompañado de síntomas reumatológicos, erupciones cutáneas y una fatiga intensa, en zonas endémicas, se estima que hasta el 25 % de las neumonías adquiridas en la comunidad pueden atribuirse a esta micosis; aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad sigue un curso autolimitado, con duración de varias semanas a meses, aproximadamente el 0,5 % evoluciona hacia una forma diseminada mediante diseminación hematógena, afectando tejidos más allá del aparato respiratorio. Esta forma diseminada se caracteriza por lesiones destructivas en la piel, las meninges o el sistema musculoesquelético, si bien los pacientes inmunocomprometidos presentan mayor susceptibilidad, muchos de los afectados no muestran una inmunodeficiencia evidente, lo que sugiere la influencia de factores inmunogenéticos específicos; las manifestaciones musculoesqueléticas pueden incluir osteomielitis, tenosinovitis, artritis séptica y abscesos musculares, siendo las localizaciones más comunes la rodilla y la columna vertebral, aunque también pueden comprometer el pie, tobillo, hombro, muñeca y, en casos poco frecuentes, huesos craneofaciales o médula ósea, estas lesiones, que pueden presentar secreción purulenta y trayectos fistulosos, suelen confundirse con patologías no infecciosas como neoplasias, tendinitis u osteoartritis, lo cual complica su diagnóstico clínico (Estes et al., 2024).

Es de conocimiento que la coccidioidomicosis afecta principalmente a personas que residen o han viajado a regiones endémicas, siendo más frecuente en trabajadores agrícolas o de la construcción durante la transición estacional entre el verano y el invierno, cuando disminuyen las lluvias y se intensifican los vientos, la infección primaria suele localizarse en los pulmones y se manifiesta entre 7 y 21 días después de la exposición, con síntomas como tos, fatiga, disnea, fiebre, dolor torácico, cefalea y mialgias; en investigaciones recientes, se ha evidenciado que aproximadamente el 0,6 % de los casos

pueden diseminarse por vía hematógena o linfática hasta el sistema nervioso central, provocando meningitis coccidioidea, una forma grave y potencialmente mortal que afecta principalmente las meninges basales y en ocasiones, los ventrículos cerebrales. Esta complicación se presenta con cefalea persistente, fotofobia, náuseas, vómitos, alteraciones cognitivas y lumbalgia; además, puede acompañarse de déficit neurológicos focales o manifestaciones parkinsonianas debido al compromiso de los ganglios basales, llama la atención que los signos meníngeos clásicos, como la rigidez de nuca y los signos de Kernig y Brudzinski, pueden estar ausentes, al igual que los síntomas respiratorios, lo que dificultaría el diagnóstico; entre las complicaciones más graves se incluyen hidrocefalia, infartos cerebrales, aracnoiditis, abscesos, aneurismas múltiples, vasoespasmos y siringomielia, todos ellos vinculados a una inflamación de vasos cerebrales de pequeño y mediano calibre, que puede culminar en trombosis y déficits neurológicos similares a los de un accidente cerebrovascular (Sim et al., 2024).

Por otra parte, la coccidioidomicosis cutánea primaria es una manifestación infrecuente de esta micosis, provocada por la inoculación directa del hongo en la piel a través de heridas o traumatismos, es tan infrecuente que se han reportado menos de 100 casos en la literatura médica, su presentación clínica es variable, aunque comúnmente se manifiesta como nódulos no ulcerados que emergen entre dos y tres semanas después del contacto inicial, desde el punto de vista histopatológico, estas lesiones suelen evidenciar hiperplasia pseudoepiteliomatosa, una proliferación reactiva de la epidermis que también se observa en otras infecciones, acompañada de inflamación granulomatosa con supuración aguda. Los elementos fúngicos, por lo general, se encuentran en las capas superficiales de la lesión y su densidad puede variar considerablemente, para su detección, se utilizan técnicas de tinción como hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata metenamina de Gomori (GMS), que permiten observar con claridad las esférulas en el interior de los granulomas. Tal como se ha indicado previamente, cerca del 40 % de los individuos infectados con *Coccidioides* desarrollan síntomas respiratorios como tos, fiebre, dolor torácico y eritema nodoso; sin embargo, en algunos casos la enfermedad puede afectar también la piel, es así que, en las etapas iniciales, el examen histológico revela una infiltración intensa de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas; en fases más avanzadas, es característico el desarrollo de granulomas epitelioides que contienen esférulas de doble pared, con diámetros que van de 10 a 80 micrómetros, cargadas de endosporas; en ciertos casos, se han observado granulomas similares a los sarcoideos en la dermis profunda y en el tejido subcutáneo, sin evidenciar alteraciones epidérmicas como la hiperplasia

pseudoepiteliomatosa, lo cual sugiere una forma inusual de presentación de esta infección cutánea (Seely et al., 2025).

Otro representante de los patógenos fúngicos primarios es el *Histoplasma capsulatum*; se trata de un hongo dimórfico que, al ser inhalado en forma de conidios presentes en el ambiente por lo general en suelos contaminados con excremento de aves o murciélagos, puede causar infección respiratoria. En la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la infección transcurre de forma asintomática o con síntomas leves y suele resolverse espontáneamente sin la necesidad de antifúngicos específicos; sin embargo, en personas con compromiso inmunológico, como aquellas con VIH/SIDA, receptores de trasplantes o bajo tratamiento inmunosupresor, pueden presentarse reactivaciones de histoplasmosis previamente contenida, tanto en forma pulmonar como extrapulmonar, debido a una diseminación latente del hongo que no fue eliminada completamente por el sistema inmune. El proceso infeccioso inicia cuando los conidios, tras ser inhalados, eluden los mecanismos de limpieza del epitelio respiratorio, especialmente el sistema mucociliar y alcanzan los alvéolos pulmonares, allí, en respuesta a las condiciones internas del hospedador, los conidios se transforman en células de tipo levaduriforme que constituye la forma patógena intracelular del hongo, esta conversión es crítica, debido a que permite la evasión de la respuesta inmune innata y facilita la supervivencia del microorganismo; las levaduras son fagocitadas por macrófagos alveolares, donde pueden resistir la destrucción y continuar su replicación o permanecer en estado de latencia dentro de los fagolisosomas modificados. Una característica distintiva de *H. capsulatum* es su tropismo por el sistema mononuclear fagocítico; reside y se multiplica predominantemente dentro de macrófagos, tanto pulmonares como sistémicos, esta relación simbiótica le permite dispersarse por vía linfática y hematógena hacia otros órganos, como el hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso central, lo cual es especialmente preocupante en los casos de histoplasmosis diseminada. Aunque teóricamente un solo conidio inhalado puede iniciar una infección, se acepta que, en personas con sistemas inmunológicos intactos, una infección diseminada requiere una carga fúngica significativamente elevada, los fagocitos que llegan al sitio de infección destruyen eficazmente los conidios; sin embargo, su eficiencia disminuye considerablemente cuando se enfrentan a las levaduras, las cuales están mejor adaptadas para resistir los mecanismos microbicidas del hospedador. Se ha identificado que *H. capsulatum* manipula la respuesta inmune a su favor, produce moléculas que actúan como señales quimiotácticas, lo que atrae a macrófagos a la zona de infección para facilitar su propia internalización, este proceso, en lugar de ser un mecanismo de defensa del hospedador, es explotado por el hongo para establecerse intracelularmente; a pesar de los

avances en la comprensión de esta interacción, los mecanismos moleculares detallados mediante los cuales *H. capsulatum* evade la destrucción intracelular y modula la respuesta inmune aún no se conocen completamente; en definitiva, este patógeno fúngico, ha desarrollado estrategias altamente eficientes para sobrevivir y replicarse dentro del hospedador, aprovechando las propias defensas del organismo para establecer una infección persistente o diseminada, particularmente en huéspedes inmunodeprimidos (Bento et al., 2025).

De lo anteriormente mencionado, se establece que, la histoplasmosis es una infección sistémica causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, un patógeno de distribución mundial que destaca por su capacidad dimórfica; este dimorfismo está estrechamente vinculado a los cambios de temperatura durante el crecimiento, lo que le permite alternar entre una fase micelial o filamentosa y una fase levaduriforme o unicelular, esta transición no solo modifica la morfología celular, sino también la composición de la pared celular, aspectos fundamentales para su virulencia. En el ambiente, *H. capsulatum* se presenta en su forma micelial como un moho que produce microconidios de paredes lisas y tamaños de entre 2 y 4 micras, estos conidios son los principales elementos infecciosos que, al ser inhalados, inician el proceso de infección, una vez dentro del huésped y bajo condiciones fisiológicas adecuadas, el hongo adopta su forma parasitaria como levadura ovalada de similares dimensiones, la cual prolifera principalmente dentro de macrófagos e histiocitos, permitiendo su persistencia y diseminación intracelular; clásicamente, *H. capsulatum* se clasificaba en tres variedades: *var. capsulatum*, *var. duboisii* y *var. farciminosum*, no obstante, los avances en genómica han demostrado una notable diversidad genética dentro de la variedad *capsulatum*, lo que ha llevado a una reclasificación en al menos cuatro especies diferentes: *H. capsulatum sensu stricto* (linaje Panamá o H81), *H. mississippiense* (clados norteamericanos - NAm1), *H. ohioense* (clados norteamericanos-NAm2) e *H. suramericanum* (clados latinoamericanos- LAmA-LAmB). La conversión del moho ambiental a la levadura intracelular es un proceso clave para la patogénesis de este hongo, se ha comprobado experimentalmente que este cambio morfológico es indispensable para el desarrollo de la infección, debido a que implica una alteración en la estructura de la pared celular, caracterizada por un aumento en la cantidad de α -(1,3)-glucano, un polisacárido que actúa como factor de virulencia, la enzima responsable de su biosíntesis, α -(1,3)-glucano sintasa (AGS1), es esencial para la supervivencia del hongo dentro de macrófagos in vitro y para la colonización de los pulmones en modelos animales, además, la levadura expresa proteínas como CBP1 (que favorece la proliferación intracelular) y Yps3, ambas asociadas a la virulencia; el α -(1,3)-glucano también facilita la evasión del sistema

inmunológico al ocultar los patrones moleculares reconocidos por los receptores del huésped (Bento et al., 2025).

De lo anteriormente descrito, inicialmente, se pensaba que el hongo *Histoplasma capsulatum* se dividía en tres subespecies, una asociada a infecciones humanas pulmonares clásicas (*H. capsulatum* var. *capsulatum*), otra con afectación cutánea y ósea más leve (var. *duboisii*); y, una tercera que infectaba mulas y caballos (var. *farciminosum*), sin embargo, estudios moleculares posteriores demostraron que esta clasificación no reflejaba su verdadera historia evolutiva, la dificultad para reproducir su etapa sexual en laboratorio limitó durante años su estudio, pero el uso de técnicas de filogenética con marcadores moleculares reveló que existían al menos ocho linajes genéticos distintos, es decir, se descubrió que la presencia o ausencia del polisacárido α -(1,3)-glucano en la pared celular permitía distinguir entre cepas rugosas (quimiotipo 2) y lisas (quimiotipo 1), lo que también está relacionado con su virulencia; con la secuenciación genómica completa, se confirmó la existencia de siete especies filogenéticas claramente diferenciadas, incluyendo *H. ohiense*, *H. mississippiense*, *H. capsulatum sensu stricto*, *H. suramericanum*, un linaje africano, uno del subcontinente indio y otro del sur de Brasil, las cuales divergieron hace más de 1,5 millones de años; estas especies muestran diferencias genéticas significativas y escaso intercambio genético entre sí, aunque puede ocurrir cierta hibridación. A pesar de los avances genéticos, no se había evaluado sistemáticamente si existían diferencias físicas entre estas especies, investigaciones han abordado esa brecha, analizando cuatro rasgos fenotípicos en cultivos de levadura, encontrando características diagnósticas claras para tres especies, mientras que las otras dos podían distinguirse combinando varios rasgos, por medio de pruebas moleculares basadas en PCR y enzimas de restricción se ha discriminado entre todas las especies, sentando así las bases para una revisión taxonómica más precisa y útil tanto para la investigación clínica como evolutiva (Sepúlveda et al., 2024)

En personas con sistemas inmunológicos competentes, la infección suele cursar de forma asintomática o leve, sin embargo, en individuos inmunosuprimidos como es el caso de receptores de trasplantes, pacientes en tratamiento con inmunosupresores o personas con VIH/SIDA, el riesgo de formas diseminadas y graves es considerablemente mayor; es así que, en Estados Unidos, entre 2002 y 2017, la mortalidad asociada a histoplasmosis en pacientes con VIH fue cercana al 37%, las manifestaciones clínicas pueden variar desde una histoplasmosis pulmonar aguda o crónica cavitaria, hasta formas más complejas como mediastinitis granulomatosa, fibrosis mediastínica e incluso pericarditis con síntomas que incluyen fiebre, cefalea, debilidad

generalizada, dolor torácico subesternal y tos seca. Se ha establecido que los murciélagos desempeñan un papel clave como reservorios naturales de *H. capsulatum*, debido a que se infectan al inhalar esporas presentes en su hábitat y pueden diseminar el hongo por vía sistémica, eliminándolo incluso a través de las heces, en este sentido, el guano de murciélago, rico en nitrógeno, crea un ambiente propicio para la proliferación del hongo y actúa como fuente de infección para otros animales y humanos. Estudios han documentado casos de infección diseminada en murciélagos capturados aleatoriamente, con cultivos positivos en órganos como el hígado y el bazo, estos animales pueden transportar esporas fuera de las cuevas, contaminando nuevos ambientes, la inhalación de microconidios suspendidos en el aire, especialmente tras la remoción de suelos contaminados con guano, permite que las esporas alcancen los alvéolos pulmonares, donde se transforman en levaduras patógenas; a diferencia de las aves, que son resistentes a la infección, los murciélagos son susceptibles, lo que facilita la expansión del hongo a nuevos nichos ecológicos, se han registrado brotes de histoplasmosis relacionados con la exposición a guano de murciélago, especialmente en personas que realizan labores de limpieza o demolición de edificaciones infestadas, así como en turistas que visitan cuevas habitadas por grandes colonias de estos mamíferos; pese a la relevancia de los murciélagos en la epidemiología de la histoplasmosis, pocos estudios han abordado su papel como reservorios y hasta el momento no se han realizado análisis en especies particulares, dado su papel crucial en la transmisión de la enfermedad, es prioritario investigar la presencia de *H. capsulatum* en muestras de guano provenientes de distintas especies de murciélagos (Bento et al., 2025).

Otro patógeno fúngico primario está representado por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, la infección ocurre al inhalar sus conidios, los cuales llegan a los pulmones y desde allí pueden diseminarse a casi cualquier parte del cuerpo a través del sistema sanguíneo o linfático, a diferencia de otras micosis endémicas, esta infección suele producir lesiones en la mucosa oral, nasal y en el tracto digestivo, la pared celular de la fase de levadura del hongo contiene una gran cantidad de 1,3 α -glucano, esencial para su supervivencia, este compuesto, que protege al hongo del sistema inmunitario, está relacionado con su virulencia, debido a que las cepas que no lo producen son menos patógenas y más vulnerables a los neutrófilos, cuando disminuye el 1,3 α -glucano, se expone el 1,3 β -glucano, que genera una fuerte respuesta inflamatoria, por ello, la proporción entre ambos polisacáridos en la pared celular podría ser más determinante en la patogenia que cada componente por separado. Este patrón también se observa en otras micosis como la histoplasmosis y la blastomycosis, donde una mayor presencia de 1,3 α -glucano se asocia a una mayor virulencia, además, aunque los macrófagos pueden

contener la infección, no suelen destruir completamente las levaduras, las cuales pueden permanecer latentes durante décadas y causar recaídas incluso 40 años después, de igual forma, factores hormonales también influyen significativamente en la evolución de la enfermedad, a pesar de que hombres y mujeres en zonas endémicas se infectan con frecuencia similar, los hombres presentan la enfermedad clínica con mucha mayor frecuencia, el estrógeno inhibe la conversión de conidios a levaduras, lo que protege a las mujeres, mientras que las hormonas masculinas podrían facilitar la infección al debilitar la respuesta inmunitaria. La pared celular de *P. brasiliensis* incluye galactomanano, quitina, 1,3 α -glucano y 1,3 β -glucano, siendo el primero fundamental en la fase de levadura y en la capacidad del hongo para persistir en el organismo; por otro lado, la levadura secreta una glicoproteína llamada gp43, un antígeno inmunodominante que actúa como marcador serológico y posible factor de virulencia al facilitar la adhesión del hongo a las células del hospedador, además de inducir fuertes respuestas inmunitarias. La defensa contra esta infección depende sobre todo de la inmunidad celular; y, una respuesta inadecuada, especialmente de tipo TH2, podría explicar la mayor gravedad en algunos pacientes, un fenómeno también observado en otras micosis sistémicas como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis (Murray et al., 2021).

La paracoccidioidomicosis es reconocida como la micosis sistémica de mayor relevancia en Brasil, con un impacto considerable en la morbimortalidad; tradicionalmente vinculada a actividades rurales, recientes cambios epidemiológicos han evidenciado la presencia de casos en zonas urbanas, especialmente en el estado de Río de Janeiro, al sureste del país. En 2017, un brote agudo de la enfermedad fue registrado tras la construcción de una carretera en dicha región, identificándose como agentes etiológicos a *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* y *Paracoccidioides americana*, lo que indica la coexistencia de ambas especies en esa área, paralelamente, se ha documentado una expansión geográfica de la enfermedad hacia el norte del país, fenómeno asociado principalmente con la deforestación y los cambios en el uso del suelo con fines agrícolas, entre los principales factores de riesgo destacan el sexo masculino en edad media, el hábito de fumar y la exposición laboral al medio rural. La infección se contrae al inhalar conidios u otras formas infectantes del hongo *Paracoccidioides spp.*, que al llegar a los alvéolos pulmonares se transforman en levaduras, siendo fagocitadas por células del sistema fagocítico mononuclear, formando el complejo pulmonar primario, el desarrollo posterior de la enfermedad dependerá del estado inmunológico del individuo, la cantidad de inóculo y la virulencia de la cepa, lo que puede derivar en la resolución del proceso, una infección latente o la progresión hacia una forma clínica activa mediante diseminación linfohematógena. Por esta

razón, la paracoccidioidomicosis se clasifica en infección subclínica, enfermedad (formas aguda o crónica) y manifestaciones residuales; la forma crónica es la más común, afecta principalmente a adultos con exposición prolongada a suelos contaminados y compromete principalmente el sistema respiratorio y mucosas oral y faríngea, en tanto que, la forma aguda es más frecuente en personas jóvenes con predisposición genética y una respuesta inmunitaria humoral insuficiente, desarrollando rápidamente una enfermedad sistémica con afectación ganglionar, hepática y esplénica (Motta et al., 2025).

El diagnóstico de paracoccidioidomicosis se basa en criterios clínicos y epidemiológicos para casos sospechosos; en la detección de anticuerpos específicos para los casos probables y en la observación directa del hongo o su aislamiento en cultivo para la confirmación; el cultivo es el método de referencia, demostrando el dimorfismo térmico del hongo al observarse su conversión de fase micelial a levaduriforme, las pruebas serológicas, por su parte, permiten detectar antígenos o anticuerpos y son útiles tanto en el diagnóstico presuntivo como en el seguimiento clínico. Inicialmente se consideraba que *P. brasiliensis* era la única especie causante de paracoccidioidomicosis, pero los avances en biología molecular revelaron un complejo de especies filogenéticas: S1, PS2, PS3 y PS4, además de *Paracoccidioides lutzii*, una variante diferenciada genéticamente; investigaciones recientes han identificado dos subgrupos adicionales dentro del linaje S1 (S1a y S1b), consolidando así la clasificación actual que incluye cinco especies dentro del complejo *P. brasiliensis* y una especie separada, *P. lutzii*, todas implicadas en casos de paracoccidioidomicosis. Estas especies presentan diferencias en su ecología, distribución geográfica y expresión antigénica, lo que puede impactar en la eficacia del diagnóstico y tratamiento. En el año 2017, un estudio propuso considerar las variantes filogenéticas como especies taxonómicas independientes: *P. brasiliensis sensu stricto* (S1), *P. americana* (PS2), *Paracoccidioides restrepiensis* (PS3) y *Paracoccidioides venezuelensis* (PS4); además, se han descrito dos nuevas especies: *Paracoccidioides ceti*, aislada de delfines en contacto con aguas fluviales de América Latina; y, *Paracoccidioides lobogeorgii*, detectada en humanos de la cuenca amazónica, las dos especies, no cultivables, provocan formas subcutáneas de paracoccidioidomicosis, con lesiones queloides en humanos y delfines, respectivamente. Pese a la existencia de técnicas moleculares que utilizan ADN extraído de cultivos, la mayoría fueron desarrolladas antes del reconocimiento de estas nuevas especies, limitando su capacidad para una identificación precisa, la secuenciación de Sanger sigue siendo el estándar para identificar *Paracoccidioides spp.*, aunque presenta ciertas limitaciones técnicas, en la práctica clínica, el diagnóstico de paracoccidioidomicosis se realiza aún mediante métodos convencionales, debido a que las pruebas

moleculares no han sido implementadas de forma rutinaria; y, por el momento, la determinación específica de la especie no resulta esencial para la toma de decisiones terapéuticas (Motta et al., 2025).

A manera de resumen es factible enmarcar que los patógenos fúngicos primarios son hongos capaces de causar enfermedad en personas con sistemas inmunológicos intactos, por cuanto poseen mecanismos propios de virulencia que les permiten invadir tejidos y evadir las defensas del huésped, entre los más importantes se encuentran *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.* y *Paracoccidioides spp.*, todos ellos adquiridos principalmente por la inhalación de esporas presentes en el ambiente, especialmente en suelos contaminados; estas infecciones suelen comenzar en el tracto respiratorio; y, en algunos casos, pueden diseminarse a otros órganos, un rasgo característico de estos hongos es su dimorfismo térmico, es decir, se presentan como mohos en el ambiente y como levaduras dentro del cuerpo humano, debido a que sus manifestaciones clínicas pueden parecerse a otras enfermedades respiratorias, su diagnóstico requiere pruebas específicas; y, el tratamiento oportuno es esencial para evitar complicaciones graves. A continuación, se analiza el segundo grupo de hongos, representados por patógenos oportunistas en los que la condición del huésped es un factor determinante en el potencial patogénico; en este grupo se circunscriben los hongos del género *Candida*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus*. Habitualmente, estos microorganismos pueden vivir como colonizadores inofensivos o como saprófitos ambientales, no obstante, ante un compromiso del sistema inmunitario, pueden desencadenar infecciones graves; algunos elementos propios de estos hongos se consideran como factores de virulencia, debido a que intervienen directamente en el desarrollo de la enfermedad y pueden justificar las diferencias de patogenicidad entre especies. Es así que, el género *Candida* y sus especies, son las más comúnmente asociadas con infecciones fúngicas oportunistas, estas levaduras colonizan normalmente la mucosa del tracto digestivo y pueden entrar al torrente sanguíneo a través de un proceso de translocación gastrointestinal o mediante catéteres contaminados, una vez en la sangre, interactúan con el sistema inmune del hospedador y pueden migrar hacia distintos órganos internos como hígado, bazo, riñones, corazón y cerebro; varias son las características que contribuyen a su patogenicidad, entre ellas su capacidad de adherirse a tejidos, el cambio entre formas de levadura y micelio conocido como dimorfismo, la hidrofobicidad de su superficie, la secreción de enzimas como proteinasas y la habilidad para cambiar de fenotipo. La adhesión a tejidos vivos o superficies inertes es crucial en las etapas iniciales de infección, esta adhesión se da por mecanismos tanto específicos, es decir, por medio de la interacción entre ligandos y receptores; como inespecíficos, a través de fuerzas físico-químicas

como las de Van der Waals, que si bien es cierto, son un tipo de fuerza físico-química muy débil que ocurre entre moléculas neutras, es decir sin carga y que aparecen por las pequeñas variaciones temporales en la distribución de electrones que crean polos eléctricos temporales, haciendo que las moléculas se atraigan entre sí momentáneamente; ayudan a que las células fúngicas se acerquen y se adhieran a la superficie, en otras palabras, estas fuerzas, aunque débiles individualmente, se suman y permiten una adhesión inicial reversible, que puede luego volverse permanente con la ayuda de adhesinas o proteínas específicas, modelos experimentales han demostrado que la fuerza de adhesión está directamente relacionada con la virulencia (Murray et al., 2021).

Durante años se ha sugerido que el cambio de forma levaduriforme a micelial influye en su capacidad de causar enfermedad, la mayoría de las especies de *Candida* pueden realizar esta transformación, regulada por condiciones como el pH y la temperatura, este proceso les permite adaptarse a distintos entornos, por ejemplo, las hifas de *C. albicans* poseen tigmotropismo, es decir, son capaces de percibir y seguir surcos o penetrar poros, lo que facilita su invasión a través de superficies epiteliales. La composición de la superficie celular también influye en la hidrofobicidad y en cómo el sistema inmune reacciona ante el hongo, las manoproteínas de la superficie celular pueden variar en su grado de glucosilación, lo cual afecta la adhesión a células epiteliales; mientras que las yemas (blastoconidios) son hidrofílicas, los tubos germinativos presentan características hidrofóbicas, además, algunas glucoproteínas pueden modular o inhibir la respuesta inmune, aunque los mecanismos exactos no se conocen completamente. Como sucede con los patógenos primarios, la secreción de enzimas también está relacionada con la capacidad invasiva del hongo, algunas especies de *Candida* producen aspartilproteinasas, enzimas que degradan componentes del sistema inmune y permiten atravesar barreras tisulares, asimismo, muchas especies patógenas humanas de este género liberan fosfolipasas, que dañan las membranas celulares del huésped y facilitan la invasión de tejidos. Otra característica destacable es la variación fenotípica, es decir, la habilidad de cambiar rápidamente entre diferentes formas morfológicas, originalmente se describió por el cambio en la apariencia de las colonias en cultivo, pero ahora se sabe que incluye diferencias en la formación de estructuras como hifas y blastoconidios, la expresión de proteínas de la pared celular, la producción de enzimas, y la sensibilidad a agentes oxidantes o antifúngicos, esta variabilidad les permite adaptarse mejor al entorno, mejorar su capacidad de invasión y evadir las respuestas defensivas del huésped (Murray et al., 2021).

En efecto, *Candida* es un hongo diploide que forma parte habitual de la microbiota de humanos y animales, aunque su presencia suele ser inocua bajo condiciones normales, puede transformarse en un patógeno oportunista

cuando se alteran ciertos factores del huésped, ocasionando infecciones que van desde manifestaciones superficiales hasta enfermedades sistémicas graves, potencialmente mortales, el equilibrio del ecosistema microbiano y la integridad del sistema inmunológico son fundamentales para mantener su comportamiento comensal, sin embargo, situaciones como la inmunosupresión, el uso prolongado de antibióticos o estancias hospitalarias extensas pueden romper este equilibrio y permitir que *Candida* invada tejidos. Este hongo posee la capacidad de colonizar distintas regiones del cuerpo, en la mayoría de los casos, las infecciones se originan a partir de cepas endógenas, aunque también pueden tener un origen exógeno, relacionado con personal sanitario, entornos hospitalarios o el uso de dispositivos médicos contaminados con biopelículas, como catéteres; en este sentido las infecciones por *Candida* se agrupan en dos grandes categorías, por una parte, las superficiales, que afectan piel, mucosas y los tractos gastrointestinal o respiratorio; y, por otra, las invasivas, como la candidemia, meningitis o endocarditis, las cuales representan un riesgo elevado especialmente en pacientes inmunocomprometidos o en estado crítico; su capacidad para causar enfermedad responde a una interacción compleja entre factores propios del microorganismo y características del huésped, para establecer la infección, *Candida* debe adherirse a los tejidos, proliferar, evadir el sistema inmune y diseminarse, a nivel molecular, su virulencia está mediada por una red de mecanismos que incluyen la regulación genética, la capacidad de cambiar de forma o morfogénesis, adaptaciones metabólicas y genómicas, producción de enzimas degradativas como las fosfolipasas y proteasas, formación de biopelículas resistentes y variaciones fenotípicas que le permiten sobrevivir en distintos ambientes corporales. En definitiva, este hongo puede adaptarse a variaciones de pH, captar nutrientes en condiciones desfavorables, evitar la fagocitosis y mostrar resistencia frente a los tratamientos antifúngicos, lo que complica su control clínico; si bien *Candida albicans* sigue siendo la especie más común en los cuadros de candidiasis, otras especies como *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. auris* están ganando relevancia por su mayor resistencia a los antifúngicos tradicionales, sobre todo *Candida auris*, una levadura perteneciente al filo Ascomycota, grupo de hongos ascomicetos caracterizados por la producción de esporas sexuales en estructuras especializadas llamadas ascos, se encuentra dentro de la clase Saccharomycetes, la misma que incluye a levaduras ampliamente conocidas como *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada en panificación y fermentación; en este contexto, *C. auris* se sitúa filogenéticamente dentro del clado Clavispora, que agrupa a diversas especies del género *Candida*, no obstante, desde un punto de vista evolutivo, *Candida auris* muestra una distancia genética considerable respecto a otras levaduras patógenas de uso clínico frecuente,

como *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*. Estas especies pertenecen al llamado clado CTG, caracterizado por una inusual alteración en el código genético: el codón CUG, que en la mayoría de los organismos codifica para leucina, en estas levaduras se traduce como serina, esta anomalía tiene implicaciones importantes en la síntesis proteica y contribuye a la singularidad evolutiva de estas especies. Aunque *C. auris* también se agrupa dentro del clado CTG, se posiciona en una rama evolutiva distante respecto a las especies mencionadas anteriormente, adicionalmente, en el marco de la familia Metschnikowiaceae, esta levadura se asocia con otras especies clínicamente relevantes y multirresistentes, como *Candida haemulonii*, *C. duobushaemulonii* y *C. pseudohaemulonii*, estas especies conforman el llamado complejo *Candida haemulonii*, conocido por su elevada resistencia a múltiples agentes antifúngicos y su impacto en entornos hospitalarios; en síntesis, a pesar de compartir ciertos rasgos taxonómicos con otras especies del género *Candida*, *Candida auris* presenta una marcada divergencia genética y una notable resistencia a tratamientos antifúngicos convencionales, lo que la convierte en un patógeno emergente de alto interés clínico y epidemiológico, convirtiéndose en un desafío creciente para la salud pública. A pesar de los avances en las terapias antifúngicas, las infecciones sistémicas por *Candida* aún presentan tasas de mortalidad elevadas, que oscilan entre el 40% y el 60%, esta cifra refleja no solo la virulencia del patógeno, sino también las limitaciones actuales en el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo, por tanto, resulta crucial profundizar en el conocimiento de los mecanismos que sustentan la patogenicidad de este hongo, con el objetivo de diseñar estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas más eficaces frente a una amenaza cada vez más frecuente y difícil de erradicar (Chowdhary et al., 2023; Mba & Nweze, 2020).

Otro hongo oportunista es el denominado *Cryptococcus neoformans*, una levadura encapsulada con distribución global, capaz de causar infecciones tanto en individuos inmunocompetentes, como, en personas inmunocomprometidas; la comprensión de la interacción entre los factores de virulencia del hongo y las respuestas inmunitarias del huésped es esencial para entender la patogenia de la criptococosis. Las principales defensas contra esta infección incluyen los macrófagos alveolares, células fagocíticas inflamatorias y linfocitos T y B, los macrófagos representan la primera línea de defensa al fagocitar las células levaduriformes, aunque su capacidad para eliminarlas es limitada, estos macrófagos activan la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas y la presentación de antígenos, promoviendo la activación de células inmunes que destruyen el hongo mediante mecanismos tanto oxidativos como no oxidativos; la inmunidad humoral, si bien no es protectora por sí sola, facilita la opsonización, mientras que el sistema del

complemento refuerza esta respuesta al atraer células inflamatorias y promover la fagocitosis. Cuando esta respuesta es deficiente, el hongo puede diseminarse desde los pulmones al sistema nervioso central, usualmente a través de macrófagos que contienen células viables; en este sentido, *C. neoformans* posee características que le permiten evadir las defensas del huésped, como su capacidad de crecer a 37 °C, la producción de una cápsula polisacárida espesa, la síntesis de melanina y la expresión del tipo de apareamiento MAT α , es decir, el locus de apareamiento MAT del hongo, es una región específica del genoma que determina el tipo sexual del organismo caracterizado por dos tipos principales, MAT α y MAT α , cada uno contiene genes que regulan funciones como la identidad sexual, la formación de esporas; y, otras funciones celulares relacionadas con la reproducción sexual, es factible considerarlo como un patrón de virulencia. Por otra parte, la cápsula actúa como barrera física contra la fagocitosis y neutraliza la acción del complemento y anticuerpos, además de interferir en la presentación antigénica y la producción de óxido nítrico, la melanina, producida por una fenoloxidasa unida a la membrana, se incorpora a la pared celular, reforzándola y protegiéndola del estrés oxidativo, las altas temperaturas, la limitación de hierro y la acción de péptidos antimicrobianos, estas propiedades por tanto, contribuyen a la virulencia y al neurotropismo característico del hongo. *Cryptococcus neoformans*, es fácilmente identificable en muestras clínicas por su morfología típica como levadura encapsulada que se reproduce por gemación, presenta en realidad una notable complejidad celular y morfológica, como basidiomiceto, difiere en aspectos fundamentales de las levaduras ascomicetas, incluyendo la estructura de la pared celular, la regulación de la polaridad, la dinámica nuclear y la organización del genoma, se conoce que posee un ciclo sexual dimórfico, capaz de formar hifas, basidios y basidiosporas en condiciones ambientales específicas, como bajas temperaturas o deficiencia de nitrógeno; durante la infección en el huésped, *Cryptococcus* manifiesta una morfología altamente plástica: en efecto, junto a las levaduras clásicas de 5-7 μm , se han descrito pseudohifas, células titán de gran tamaño y poliploides >10 μm , microcélulas <1 μm , titánidas ovaladas de pared delgada de 2-3 μm ; y, células intermedias de 4-6 μm asociadas a la diseminación del hongo. Esta diversidad de formas unicelulares no responde simplemente a cambios pasajeros como el engrosamiento de la cápsula o a procesos de envejecimiento, sino que representa una estrategia adaptativa estable con implicaciones en la virulencia; se proponen al menos tres morfotipos bien definidos: a) las levaduras convencionales, que presentan una morfología redonda, haploide y encapsulada, con gemación polar persistente y una pared celular rica en quitina, β -glucanos y quitosano; b) las células semilla, más pequeñas, con superficie alterada que facilita su entrada al

sistema nervioso y que se inducen en ambientes ricos en fosfato como el guano de paloma, con un perfil transcripcional distinto y estabilidad generacional; y, c) las células titán, estructuras de gran tamaño, cápsula densa, pared engrosada y contenido poliploide, cuya formación es regulada por señales ambientales y vías como la de AMPc y que generan descendencia más pequeña mediante gemación asimétrica; en definitiva, este pleomorfismo establece a *C. neoformans* como un hongo con alta capacidad de adaptación y patogénesis, donde la morfología celular no es solo consecuencia del entorno, sino una parte integral de su biología y estrategia infecciosa (Brown & Ballou, 2024).

Finalmente, se revisará el género *Aspergillus* como representante de los patógenos oportunistas, en tal virtud, la aspergilosis constituye la forma más común de infección micelial invasiva a nivel global, las especies del género *Aspergillus* son hongos saprótrofos, es decir, que obtienen sus nutrientes y energía descomponiendo materia orgánica muerta o en descomposición; se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente, son capaces de sobrevivir en suelos, vegetación en descomposición, plantas en maceta, especias como la pimienta y zonas en construcción. Estas especies pueden provocar enfermedad en humanos principalmente a través de la colonización del tracto respiratorio, generando diversas manifestaciones clínicas como reacciones alérgicas, formación de aspergilomas en cavidades preexistentes o invasión tisular; la principal vía de entrada para estos hongos es la inhalación de conidios aerotransportados de aproximadamente 2,5 a 3 μm de diámetro, los cuales pueden depositarse en los pulmones, la nasofaringe o los senos paranasales, a nivel de los pulmones, los macrófagos alveolares y los neutrófilos cumplen funciones esenciales en la defensa del hospedador, en este sentido los primeros fagocitan y eliminan los conidios, mientras que los neutrófilos se adhieren a las hifas germinadas para destruirlas. Si estas defensas fallan, las hifas pueden penetrar el parénquima pulmonar y los vasos sanguíneos, causando necrosis tisular, trombosis local y posible diseminación hematógena hacia órganos distantes como el cerebro. Es de utilidad indicar que, la virulencia de *Aspergillus* se ve potenciada por la producción de diversas enzimas como elastasa, fosfolipasa, proteasas y catalasa, así como metabolitos tóxicos como la gliotoxina, la cual suprime la fagocitosis y la respuesta linfocitaria T; aunque no está completamente claro si esta toxina se produce en niveles significativos durante la infección humana, se considera un posible factor de virulencia. En cuanto a la adhesión al tejido del hospedador, se ha observado que los conidios de *A. fumigatus* pueden unirse a componentes como el fibrinógeno y la laminina de la membrana basal alveolar, lo cual podría representar un paso clave en el inicio de la infección; de hecho se ha observado que, en enfermedades como la granulomatosa

crónica, donde los neutrófilos no logran generar el estallido respiratorio necesario para eliminar microorganismos catalasa-positivos, la susceptibilidad a la aspergilosis aumenta considerablemente, esto resalta el papel central de la función neutrofílica y sugiere que la catalasa fúngica actúa como un factor de evasión inmune; por otro lado, se ha observado que la administración de corticoides a dosis altas incrementa el riesgo de aspergilosis, probablemente por la supresión de la función de macrófagos y linfocitos T; y, por estimular directamente el crecimiento de *Aspergillus* en condiciones de laboratorio, no se ha confirmado si este hongo expresa proteínas específicas de unión a glucocorticoides, como sucede en otras especies fúngicas (Murray et al., 2021).

En este contexto y como se ha mencionado anteriormente, también se puede informar que, las especies pertenecientes al género *Aspergillus* son hongos filamentosos que se encuentran de manera ubicua en el ambiente, especialmente en suelos, material vegetal en descomposición y desechos orgánicos, a pesar de su frecuente presencia en el entorno y de que su colonización en humanos no es rara, estos hongos generalmente solo causan enfermedad cuando el sistema inmunológico del hospedador está debilitado, comportándose como patógenos oportunistas. La vía más habitual de infección es la inhalación de esporas aéreas de pequeño tamaño, las cuales pueden estar presentes en altas concentraciones en zonas agrícolas o en entornos hospitalarios cercanos a obras de construcción, donde la perturbación del polvo contaminado puede liberar grandes cantidades de esporas al aire, factores como la temperatura ambiental, la humedad y la velocidad del viento también influyen significativamente en la concentración de esporas en el aire. En el ámbito hospitalario, la aspergilosis tiene frecuentemente un origen nosocomial, afectando sobre todo a pacientes inmunocomprometidos o con hospitalizaciones prolongadas, las esporas han sido detectadas en sistemas de climatización, intercambiadores térmicos y en el agua utilizada en procedimientos médicos como la hemodiálisis; en este sentido, las infecciones por *Aspergillus* pueden presentarse en distintas formas clínicas: alérgicas, crónicas o saprofíticas, así como en formas invasivas, siendo estas últimas las más graves y con una incidencia creciente en los últimos años, como ejemplo, la endocarditis causada por *Aspergillus* representa una manifestación grave aunque menos común que la debida a *Candida*, con una proporción estimada de 2:1, esta forma de endocarditis es más frecuente en pacientes de sexo masculino, lo cual podría estar relacionado con factores hormonales como el efecto del estradiol; en general, esta patología no se presenta de manera espontánea, sino que suele estar asociada a condiciones predisponentes como intervenciones quirúrgicas cardíacas previas, la existencia de válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos, recientemente, se han identificado nuevos factores de riesgo para la aspergilosis invasiva,

incluyendo la endocarditis asociada, como las infecciones por virus respiratorios como influenza y COVID-19 y ciertas terapias inmunomoduladoras, entre ellas el uso de células T con receptor de antígeno quimérico CAR-T (Gopal et al., 2024)

A continuación, con el propósito de consolidar lo aprendido durante el capítulo, se presenta un resumen general de lo más relevante; en tal virtud, se manifiesta que a pesar de los avances en el conocimiento molecular de enfermedades bacterianas y virales, la comprensión de las infecciones fúngicas sigue siendo limitada, debido a que solo un pequeño grupo de hongos posee la virulencia necesaria para causar enfermedad en individuos inmunocompetentes, los hongos patógenos primarios, como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*, pueden colonizar al hospedador, evadir las defensas inmunes y diseminarse sistémicamente tras la inhalación de sus conidios, aunque también actúan como oportunistas, las micosis severas ocurren con mayor frecuencia en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Hongos como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* suelen causar infecciones cuando las barreras inmunológicas están comprometidas, aprovechando factores de virulencia como adhesinas, cápsulas o micotoxinas que interfieren con la respuesta inmune; la interacción entre patógenos y el sistema inmunológico, particularmente con neutrófilos, implica la formación de trampas extracelulares (NET) como mecanismo defensivo; sin embargo, algunos microorganismos como *S. aureus* y *C. albicans* desarrollan mecanismos para evadir esta defensa, sobre todo en infecciones mixtas y en biopelículas. En el caso específico de *Blastomyces dermatitidis*, su transición dimórfica a levadura en los pulmones le permite resistir la fagocitosis, gracias a su pared celular modificada y a la glucoproteína WI-1, la cual facilita su adhesión a macrófagos y evade el sistema inmune, este hongo puede causar neumonía febril con posible diseminación sistémica, siendo más grave en personas inmunodeprimidas, en efecto, la virulencia está estrechamente ligada a la regulación de WI-1 y su ocultamiento mediante α -glucanos en la pared celular, lo que interfiere con la respuesta inmunitaria y permite la progresión de la infección. La inmunidad celular, especialmente la mediada por linfocitos TH1, es crucial para el control de esta micosis, mientras que una respuesta TH2 podría ser ineficaz o incluso perjudicial. *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* son hongos patógenos primarios responsables de la coccidioidomicosis, una infección endémica del suroeste de EE. UU., que afecta principalmente a personas expuestas al polvo en zonas áridas. Estos hongos presentan una fase saprobia, en la que forman artroconidios altamente infecciosos y resistentes a la fagocitosis debido a una capa de hidrofobinas; y, una fase parasitaria en forma de esférulas que liberan endosporas en los

pulmones. Inducen una respuesta inmunitaria tipo TH2, ineficaz para eliminar la infección y promovida por antígenos como la glucoproteína SOWgp, mientras que una respuesta TH1 se asocia con la resolución de la enfermedad, además, producen ureasa, que genera un ambiente alcalino protector dentro de los macrófagos y diversas proteinasas extracelulares que degradan tejidos del huésped, facilitando la invasión y diseminación. Estos mecanismos, junto con estrategias de mimetismo molecular y la sensibilidad a hormonas sexuales como el estrógeno y la progesterona, explican el riesgo aumentado durante el embarazo y la capacidad del hongo para causar infecciones graves y diseminadas, incluso en personas inmunocompetentes. La diseminación puede alcanzar piel, huesos, sistema nervioso central y otros órganos, y aunque la mayoría de los casos son autolimitados, cerca del 0,5-0,6 % evoluciona a formas extrapulmonares o meningitis coccidioidea, una complicación potencialmente mortal caracterizada por síntomas neurológicos que pueden confundirse con otras patologías y dificultar el diagnóstico oportuno. La coccidioidomicosis cutánea primaria es una forma poco común de esta micosis, causada por la inoculación directa de *Coccidioides* en la piel tras traumatismos, se han documentado menos de 100 casos en la literatura médica y sus manifestaciones clínicas son variables, aunque suelen comenzar como nódulos no ulcerados a las pocas semanas del contacto. Histológicamente, estas lesiones muestran hiperplasia pseudoepiteliomatosa y granulomas con inflamación aguda y supuración, donde los elementos fúngicos se hallan principalmente en capas superficiales. La identificación se facilita con tinciones como PAS, GMS y H&E, que revelan esférulas características, en etapas avanzadas, se observan granulomas epitelioides con esférulas de doble pared y, en algunos casos, granulomas sarcoideos sin alteraciones epidérmicas evidentes. Por otro lado, *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico que se adquiere por inhalación de microconidios presentes en suelos contaminados, especialmente con guano, en individuos inmunocompetentes, la infección suele ser asintomática o leve, pero en inmunodeprimidos puede reactivarse y diseminarse. En el huésped, los conidios se transforman en levaduras intracelulares que resisten la destrucción dentro de macrófagos, aprovechando su tropismo por el sistema mononuclear fagocítico para diseminarse a órganos como el hígado, bazo o SNC. Esta transformación implica un cambio en la composición de la pared celular, en particular un aumento del polisacárido α -(1,3)-glucano, clave para la evasión inmunitaria. Además, *H. capsulatum* produce proteínas como CBP1 y Yps3 que favorecen la supervivencia intracelular. Filogenéticamente, se ha reclasificado en varias especies diferenciadas, como *H. capsulatum* sensu stricto, *H. mississippiense*, *H. ohiense* y *H. suramericanum*, las cuales presentan divergencias genéticas profundas. Este conocimiento ha permitido desarrollar

métodos moleculares diagnósticos más precisos y mejorar la comprensión evolutiva del hongo. Las micosis sistémicas como la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis afectan principalmente a personas inmunosuprimidas, aunque también pueden presentarse en inmunocompetentes. *Histoplasma capsulatum* se transmite por inhalación de esporas presentes en ambientes contaminados con guano de murciélago, y puede causar desde infecciones pulmonares leves hasta formas diseminadas graves. En cambio, *Paracoccidioides brasiliensis*, causante de la paracoccidioidomicosis, también se adquiere por vía respiratoria y puede permanecer latente, reactivándose años después. Esta micosis afecta principalmente a hombres adultos y se asocia a factores como tabaquismo, actividad rural y cambios ambientales, la pared celular del hongo y factores hormonales influyen en su virulencia y en la respuesta inmune del hospedador, aunque tradicionalmente se pensaba que existía una sola especie de *Paracoccidioides*, hoy se reconocen al menos seis, con diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. El diagnóstico combina hallazgos clínicos, cultivos y pruebas serológicas, aunque las técnicas moleculares permiten una identificación más precisa del agente causal. *Candida* es un hongo diploide que forma parte de la microbiota humana y animal, pero que puede convertirse en un patógeno oportunista ante alteraciones inmunológicas o tratamientos prolongados, generando infecciones desde superficiales hasta sistémicas graves, su capacidad patogénica se relaciona con mecanismos como el cambio morfológico entre formas levaduriformes e hifales, la secreción de enzimas como proteasas y fosfolipasas que facilitan la invasión tisular, y la formación de biopelículas resistentes. Además, variaciones en la estructura de su superficie celular, así como su fenotipo adaptable, le permiten evadir la respuesta inmune y resistir tratamientos antifúngicos; entre sus especies, *Candida auris* destaca por su multirresistencia y divergencia genética respecto a otras especies patógenas, situándose como un desafío clínico creciente, por su parte, *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada con morfología plástica y elevada virulencia, capaz de infectar tanto a inmunocompetentes como a inmunocomprometidos. Este hongo presenta mecanismos de evasión inmunitaria, como una cápsula polisacárida, producción de melanina y un ciclo sexual complejo, además de generar formas celulares distintas (levaduras, células semilla y células titán), que contribuyen a su capacidad de persistir, diseminarse y colonizar el sistema nervioso central, posicionándolo como un patógeno versátil y clínicamente relevante. El género *Aspergillus*, compuesto por hongos filamentosos saprótrofos ubicuos en el ambiente, puede causar aspergilosis, una infección micelial invasiva que afecta principalmente a personas inmunocomprometidas. La infección suele iniciar por la inhalación de conidios presentes en el aire, especialmente en ambientes hospitalarios o

en zonas con polvo en suspensión, como construcciones. Aunque estos hongos generalmente no provocan enfermedad en individuos sanos, su virulencia se relaciona con su capacidad para adherirse al tejido pulmonar, evadir las defensas inmunitarias mediante enzimas y toxinas como la gliotoxina y catalasa, e invadir estructuras profundas, incluso con potencial diseminación sistémica. Las manifestaciones clínicas van desde reacciones alérgicas hasta formas crónicas o invasivas, siendo estas últimas las más graves, factores como el uso de corticoides, cirugías cardíacas, dispositivos médicos y nuevas terapias inmunomoduladoras aumentan el riesgo, y se ha observado una relación entre la aspergilosis y la infección por virus respiratorios como la influenza y el COVID-19.

ACTIVIDADES

Actividad 1

Identificar la formación de clamidosporas en *Candida albicans* mediante cultivo en medios específicos, con el fin de contribuir a su diferenciación e identificación microbiológica en el laboratorio clínico.

Instrucciones

- Para realizar la actividad, visite el siguiente enlace:
https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:7dd38797:lx_image:1
- Identifique las clamidosporas en la imagen y coloque el nombre clamidosporas en el sitio correspondiente.
- Conteste las siguientes preguntas:
 1. ¿Que constituyen las clamidosporas en *Candida albicans*?
 2. ¿Cuáles son las condiciones por las cuales se forman las clamidosporas?
 3. ¿Cuáles son las funciones principales de las clamidosporas?
 4. ¿Cuál es el medio más adecuado para cultivar *C. albicans* y a que temperatura?

Actividad 2

Visite los siguientes enlaces y registre una cuenta en la plataforma:

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:a8865c32:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:35bd741a:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:10f96450:lx_image:1

Instrucciones

- Una vez culminada la observación de las imágenes, conteste las siguientes preguntas:
1. ¿Qué estructura fúngica es responsable de sostener a los conidios en algunos hongos?
 - a) Esporangio
 - b) Conidióforo
 - c) Hifa vegetativa
 - d) Fiálide
 2. ¿Cuál es la función principal de las fiálides en hongos?
 - a) Absorber nutrientes del sustrato
 - b) Soportar el esporangio
 - c) Producir conidios
 - d) Transportar agua
 3. Las esporangiosporas se producen dentro de:
 - a) Fiálides
 - b) Conidios
 - c) Esporangios
 - d) Conidióforos
 4. ¿Qué tipo de reproducción representan las esporangiosporas?
 - a) Sexual
 - b) Asexual
 - c) Parásita
 - d) Simbiótica
 5. ¿Cuál de las siguientes estructuras produce esporas sin estar contenidas en un saco?
 - a) Esporangio
 - b) Conidióforo
 - c) Fiálide
 - d) Conidio
 6. ¿Qué tipo de esporas produce el género *Rhizopus*?
 - a) Conidios
 - b) Fiálides
 - c) Zoosporas
 - d) Esporangiosporas
 7. ¿En qué grupo de hongos son más comunes las fiálides?
 - a) Zygomycota

- b) Basidiomycota
 - c) Ascomycota
 - d) Chytridiomycota
8. ¿Cómo se diferencian las esporangiosporas de los conidios?
- a) Los conidios son sexuales y las esporangiosporas no
 - b) Las esporangiosporas están encerradas en un saco, los conidios no
 - c) Los conidios son móviles y las esporangiosporas no
 - d) Las esporangiosporas sólo se producen en plantas
9. ¿Qué estructura se encuentra inmediatamente antes de las fiálides en la cadena de formación de conidias?
- a) Esporangio
 - b) Conidióforo
 - c) Rizoide
 - d) Micelio
10. ¿Qué tipo de espora se asocia principalmente con estructuras llamadas conidióforos y fiálides?
- a) Basidiosporas
 - b) Zigosporas
 - c) Conidias
 - d) Esporangiosporas

Actividad 3

Explore el mundo microscópico: y realiza un análisis de las estructuras fúngicas con el objetivo de reforzar el reconocimiento morfológico y funcional de estructuras presentes en los hongos, mediante la observación crítica de imágenes microscópicas disponibles en LabXchange.

Instrucciones

- Visite cada uno de los siguientes enlaces:

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:386ac01b:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:5a7f268d:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:f67c709c:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:dd7470db:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:6b6b9a4a:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:f89a6a87:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:c7f51642:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:32f52729:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:11542532:lx_image:1

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:e6a4d97f:lx_image:1

- Acceda a la colección curada de imágenes microscópicas en la plataforma, centradas en las estructuras principales que contienen los hongos, en efecto, observe y tome notas con atención al tipo de muestra (tejido/célula/microorganismo); técnica de tinción (si está disponible) e identificación de estructuras relevantes.
- Completar una ficha de observación por cada imagen que incluya: nombre del espécimen o tejido observado; hipótesis sobre su función o estado patológico; elementos morfológicos destacados; comparación con otra imagen del recorrido.
- Discusión en grupos pequeños, compartir en grupos de 3-5 estudiantes las observaciones, elaborar un resumen colaborativo que contenga, coincidencias y discrepancias encontradas, relación entre forma y función de las estructuras observadas, importancia del diagnóstico por imagen microscópica.

Actividad 4

Realice la lectura comprensiva del artículo académico “Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments”, artículo enfocado a la descripción del *Histoplasma capsulatum*.

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9621017/>

Elabore un resumen que incluya los siguientes contenidos del artículo:

1. Introducción.
2. Filogenia y epidemiología.

3. Histoplasmosis asociada a COVID-19.
4. Diagnóstico y tratamiento.
5. Patogénesis.
6. Supervivencia a la temperatura del huésped.
7. Barreras del huésped.
8. Macrófagos.
9. Células dendríticas.
10. Neutrófilos.
11. Natural Killer.
12. Respuesta inmune adaptativa.
13. Vesículas extracelulares.

Actividad 5

Realice la lectura comprensiva del artículo académico “*Blastocystis*: A Mysterious Member of the Gut Microbiome”, artículo enfocado a la descripción del *Blastocystis*.

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10972062/>
- Elabore un resumen que incluya los siguientes contenidos del artículo:
 1. Introducción.
 2. *Blastocystis* y el microbioma intestinal.
 3. *Blastocystis* en la modulación inmunitaria.
 4. *Blastocystis* y el microbioma intestinal en enfermedades autoinmunes.
 5. *Blastocystis* y el eje intestino-cerebro.
 6. *Blastocystis* y probióticos.
 7. Conclusiones y perspectivas.

Actividad 6

Realice la lectura comprensiva del artículo académico “*Cryptococcus neoformans*: sex, morphogenesis, and virulence”, artículo enfocado a la descripción del *Cryptococcus neoformans*

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8092418/>
- Elabore un resumen que incluya los siguientes contenidos del artículo:
 1. Introducción.
 2. Ciclos sexuales de *Cryptococcus*.
 3. Transición de levadura a hifa de *Cryptococcus*.
 4. Regulación de la transición de levadura a hifa en *Cryptococcus*.
 5. Morfogénesis y virulencia de *Cryptococcus*.
 6. Inmunidad protectora contra la infección criptocócica.

Actividad 7

Realice la lectura comprensiva del artículo académico “Updates in *Paracoccidioides* Biology and Genetic Advances in Fungus Manipulation”, artículo enfocado a las características biológicas de *Paracoccidioides* spp

Instrucciones

- Visite el siguiente enlace:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7915485/>
- Elabore un resumen que incluya los siguientes contenidos del artículo:
 1. Introducción.
 2. Enfermedad, diagnóstico y tratamiento.
 3. Filogenia y ecología.
 4. Biología.
 5. Mecanismos de infección y evasión.
 6. Respuesta al estrés.
 7. Regulación térmica.

8. Hipoxia.
9. Aspectos genéticos.
10. Investigación sobre microorganismos difíciles de manipular genéticamente.

Actividad 8

Visitar el siguiente Webquest:

<https://sites.google.com/view/mundofungireal/recursos-bibliogr%C3%A1ficos>

Analizar los siguientes puntos con el objetivo de reforzar el aprendizaje sobre los hongos de importancia médica, para tal efecto, realice un resumen de los siguientes temas contenidos en el libro Micología Médica Ilustrada:

- Criptococosis.
- Esporotricosis.
- Histoplasmosis.
- Candidosis.

Una vez culminado el análisis, establecer grupos de n: estudiantes, cada grupo elabora una presentación electrónica para plenaria con cada punto sugerido.

Actividad 9

Participe en el foro-debate, considerando el carácter dimórfico de *Histoplasma capsulatum* y su capacidad para evadir la respuesta inmune innata mediante la supervivencia intracelular en macrófagos, responda la pregunta: ¿Qué estrategias terapéuticas inmunomoduladoras podrían desarrollarse como complemento al tratamiento antifúngico convencional; y, cuáles serían sus implicaciones en pacientes inmunocomprometidos?

Para resolver la interrogante, los estudiantes deben formar dos grupos (A y B); y, explorar en la literatura médica los siguientes aspectos:

- Mecanismos patogénicos moleculares del hongo.
- Interacción con el sistema inmunitario.
- Limitaciones del tratamiento antifúngico actual.
- Posibles nuevas terapias basadas en la inmunomodulación o vacunación.

- Riesgos y beneficios en poblaciones vulnerables (VIH, trasplantados, etc.).

Cada grupo expondrá mediante una presentación electrónica sus resultados en plenaria, y serán evaluados por medio de la siguiente rubrica:

Histoplasma capsulatum e inmunomodulación antifúngica

Valor total: 0,25 puntos

Criterio	Ponderación	Desempeño Alto (100%)	Desempeño Medio (70%)	Desempeño Bajo (40%)	Puntaje Obtenido
Dominio del tema	0,05	Expone con claridad conceptos clave del hongo, su patogenia y terapias.	Expone con algunas imprecisiones.	Muestra escaso conocimiento.	_____
Argumentación científica	0,05	Argumenta con base en literatura actual y sólida.	Argumenta con fundamentos parciales o limitados.	Argumenta sin base clara.	_____
Claridad y participación	0,05	Participa activamente con ideas claras y pertinentes.	Participa ocasionalmente y con claridad variable.	Participa poco o con intervenciones confusas.	_____
Pensamiento crítico	0,05	Plantea análisis profundo y propuestas razonadas.	Refleja análisis limitado.	Se limita a repetir información.	_____
Trabajo colaborativo y respeto	0,05	Escucha, respeta y fomenta la discusión constructiva.	Muestra respeto, pero poca interacción.	Tiene actitudes poco colaborativas o disruptivas.	_____

Actividad 10

Participe en el foro-debate con la pregunta: ¿Cómo logra *Candida albicans* modular la respuesta inmune del hospedero para mantener un equilibrio entre comensalismo y patogenicidad; y, qué implicaciones tiene esto en el desarrollo de estrategias terapéuticas antifúngicas personalizadas?. Para resolver la interrogante, los estudiantes deben formar dos grupos (A y B); y, explorar en la literatura médica los siguientes aspectos:

- Plasticidad fenotípica de *C. albicans* (forma levaduriforme vs. hifal).

- Papel de la candidalísina y otras proteínas efectoras.
- Estrategias de evasión inmune: mimetismo, proteasas, biofilm.
- Regulación del sistema inmune del hospedero: tolerancia inmunológica y respuesta Th17.
- Implicaciones terapéuticas: inmunoterapia, terapia dirigida contra biofilm.
- Rol del microbioma y disbiosis en la transición de comensal a patógeno.

Cada grupo expondrá mediante una presentación electrónica sus resultados en plenaria, y serán evaluados por medio de la siguiente rubrica:

***Candida albicans* y la modulación de la respuesta inmune del hospedero**

Valor total: 0,25 puntos

Criterio	Ponderación	Desempeño Alto (100%)	Desempeño Medio (70%)	Desempeño Bajo (40%)	Puntaje Obtenido
Dominio del tema	0,05	Expone con claridad conceptos clave del hongo, su patogenicidad y terapias.	Expone con algunas imprecisiones.	Muestra escaso conocimiento.	_____
Argumentación científica	0,05	Argumenta con base en literatura actual y sólida.	Argumenta con fundamentos parciales o limitados.	Argumenta sin base clara.	_____
Claridad y participación	0,05	Participa activamente con ideas claras y pertinentes.	Participa ocasionalmente y con claridad variable.	Participa poco o con intervenciones confusas.	_____
Pensamiento crítico	0,05	Plantea análisis profundo y propuestas razonadas.	Refleja análisis limitado.	Se limita a repetir información.	_____
Trabajo colaborativo y respeto	0,05	Escucha, respeta y fomenta la discusión constructiva.	Muestra respeto, pero poca interacción.	Tiene actitudes poco colaborativas o disruptivas.	_____

CAPÍTULO III

INTERACCIÓN FÚNGICA Y SISTEMA INMUNOLÓGICO: UN JUEGO DE EQUILIBRIO QUE CONDUCE A LA ENFERMEDAD

Este capítulo ofrece una visión general sobre los hongos más comúnmente implicados en patologías humanas, las micosis pueden manifestarse como trastornos que afectan distintos sistemas corporales, abarcando desde zonas externas como la piel hasta estructuras internas como el corazón, el sistema nervioso central o los órganos abdominales, aunque ciertas especies, como *Cryptococcus neoformans*, suelen estar estrechamente relacionadas con infecciones de un sistema específico en este caso, el sistema nervioso central, es frecuente que diferentes tipos de hongos generen presentaciones clínicas similares; por ello; y, dado que el abordaje terapéutico está condicionado por el agente etiológico, es fundamental realizar un diagnóstico diferencial que considere las especies más probables, con el fin de orientar adecuadamente tanto los procesos diagnósticos como las decisiones terapéuticas. La aparición de infecciones fúngicas está determinada por múltiples variables, que van más allá de la virulencia intrínseca del microorganismo, es imprescindible tener en cuenta el estado inmunológico del paciente, la cantidad de inóculo y el grado de exposición al patógeno, estos factores resultan claves para valorar el riesgo de infección, interpretar con precisión los hallazgos microbiológicos y decidir si se debe iniciar un tratamiento antifúngico; además, elementos como la edad, enfermedades preexistentes, historial epidemiológico, estado inmunitario y factores de riesgo individuales también influyen significativamente en la probabilidad de desarrollar enfermedad fúngica. Un aspecto particularmente relevante es la formación de biopelículas, estructuras multicelulares organizadas en múltiples capas que se adhieren a superficies vivas o inertes y están rodeadas por una matriz extracelular polimérica que les otorga una alta resistencia frente a condiciones ambientales hostiles, este tipo de crecimiento es característico de numerosos hongos patógenos como *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*, todos ellos involucrados en infecciones invasivas de gran mortalidad; en los últimos años, la investigación ha permitido delinear las etapas fundamentales del desarrollo de estas biopelículas como la adhesión, formación filamentosa, síntesis de la matriz y dispersión, así como identificar sus principales reguladores moleculares, se han descubierto múltiples mecanismos de resistencia a medicamentos antifúngicos, tales como la alta densidad celular, presencia de células persistentes, alteraciones en la arquitectura superficial, actividad de bombas de eflujo y el secuestro de fármacos por la matriz polimérica extracelular o ECM; también se han

propuesto nuevas moléculas con potencial terapéutico dirigidas contra las biopelículas; no obstante, el progreso en el entendimiento de cómo responde el sistema inmune del huésped frente a estas estructuras ha sido limitado, en parte debido a la complejidad para identificar rutas inmunológicas efectivas o moléculas señalizadoras capaces de alterar; y, mucho menos eliminar estas formaciones (Mannan et al., 2024).

Una de las barreras inmunitarias más difíciles de superar es precisamente la ECM, que actúa como un escudo tanto físico como químico, obstaculizando el acceso y reconocimiento por parte del sistema inmune innato, además, las biopelículas liberan compuestos inmunomoduladores que alteran las respuestas inmunológicas y exhiben una estructura filamentosa densa que impide eficazmente la fagocitosis, provocando disfunción en las células del sistema inmune; esta combinación de evasión inmunológica y resistencia farmacológica convierte a las biopelículas en estructuras extremadamente difíciles de erradicar; hasta el momento, no existe ningún antifúngico, ni vacuna, ni siquiera en fase experimental, que haya demostrado eficacia en la eliminación de biopelículas fúngicas maduras. En particular, las biopelículas de *Candida* han demostrado una capacidad destacada para resistir la fagocitosis y suprimir la formación de trampas extracelulares de neutrófilos o NET; los neutrófilos, piezas clave del sistema inmune innato, reconocen patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP, presentes en los hongos mediante receptores específicos, lo que desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas que promueven inflamación, activación de fagocitos; y, en consecuencia, eliminación de *Candida*. En el contexto de infecciones diseminadas, los neutrófilos actúan mediante fagocitosis, degranulación y generación de NET, en respuesta a elementos como β -glucanos, proteasas aspárticas y ácidos nucleicos extracelulares, sin embargo, frente a biopelículas de *Candida albicans*, estos mecanismos pierden efectividad, incluso cuando los neutrófilos son activados con agentes como el interferón gamma, investigaciones realizadas en laboratorio han evidenciado que mientras las formas planctónicas de *C. albicans* como levaduras e hifas, son susceptibles a la fagocitosis y desencadenan la formación de NET, estas respuestas quedan significativamente inhibidas en presencia de biopelículas; este fenómeno resulta sorprendente, ya que las NET, ricas en ADN, histonas y péptidos antimicrobianos, suelen formarse en respuesta a estructuras fúngicas voluminosas como las hifas, que no pueden ser fagocitadas. Lo más notable es que esta resistencia a los neutrófilos no es exclusiva de *C. albicans*, debido a que biopelículas de especies no filamentosas como *Candida auris*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* también muestran una fuerte resistencia a la acción neutrofílica, por lo tanto, es factible deducir que esta parálisis del sistema inmune ocurre independientemente del origen de los neutrófilos, provengan

de individuos sanos o pacientes infectados; aunque los mecanismos que explican esta evasión no se comprenden del todo, existen diversas hipótesis, por ejemplo, durante la NETosis, los neutrófilos liberan LL-37, un péptido antimicrobiano catiónico que se une a los ácidos nucleicos aniónicos presentes en la matriz del biofilm; si bien este complejo favorece la quimiotaxis y prolonga la viabilidad celular, también inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno, esenciales para la activación de NET; por otro lado, la ECM puede ocultar los PAMP de la pared celular, impidiendo su reconocimiento por los receptores inmunitarios, se ha observado que al modificar la matriz, por ejemplo, mediante la degradación del complejo manano-glucano, la alteración del gen PMR1 o el tratamiento con equinocandinas que exponen los β -1,3-glucanos, se puede restaurar la función de los neutrófilos, inducir especies reactivas de oxígeno, activar la NETosis y eliminar células del biofilm; asimismo, las biopelículas secretan compuestos inmunosupresores, como proteasas aspárticas y farnesol, que interfieren con la migración y activación de neutrófilos, se ha evidenciado entonces, que receptores como Mac-1 y TLR-2 median la respuesta a farnesol, mientras que componentes de la pared celular de *C. albicans* inducen la producción de IL-10 y favorecen respuestas inmunitarias de tipo Th2 en detrimento de Th17, promoviendo así una modulación inmune que permite la persistencia del biofilm. En definitiva, para avanzar en este campo, es esencial realizar una caracterización más exhaustiva de la interacción entre neutrófilos y biopelículas de *Candida*, incluyendo estudios temporales y análisis ómicos como RNA-seq y metabolómica, tanto del huésped como del hongo, comparar la respuesta inmune frente a biopelículas de diferentes morfologías, como las filamentosas de *C. albicans* frente a las levaduriformes de *C. auris*, podría revelar vulnerabilidades específicas o dianas inmunogenéticas modulables con potencial terapéutico (Mannan et al., 2024).

En este sentido, se ha determinado que las biopelículas de *Candida* evaden la fagocitosis mediada por macrófagos, los que junto con los monocitos, pertenecen a la población de células mononucleares de sangre periférica y desempeñan un papel clave en el reconocimiento y eliminación de *Candida albicans* durante la infección, no obstante, las biopelículas formadas por esta levadura muestran una notable resistencia a estos fagocitos; en lugar de limitar la biopelícula, los monocitos pueden integrarse en su estructura, reforzándola y favoreciendo su consolidación, en efecto, las células dentro de la biopelícula alteran el patrón de migración de los macrófagos y desencadenan una respuesta de citocinas distinta a la inducida por células en forma planctónica, curiosamente, la modificación de la matriz extracelular por pérdida de glicosilación no interfiere con el reclutamiento de macrófagos, lo que sugiere que las propias células fúngicas, más que la matriz, son responsables de

modular esta respuesta. A pesar de que las biopelículas provocan una mayor producción de mediadores inflamatorios como IL-1 β y MCP-1, estos no incrementan su eliminación, similar a lo observado en neutrófilos; y, como ya se ha mencionado, las biopelículas también estimulan la secreción de IL-10 por parte de los macrófagos, lo que suprime la inflamación y favorece la persistencia del hongo. En el caso de *Candida auris*, una especie no filamentosa, la formación de agregados celulares compactos durante la infección imita la estructura de biopelículas y confiere resistencia frente a macrófagos y péptidos antimicrobianos, sin embargo, al desagregar estas estructuras en células individuales, se recupera la capacidad fagocítica de los macrófagos, lo que indica que el tamaño y la organización celular juegan un papel crítico en la evasión inmunitaria. En contraste, las biopelículas de *Aspergillus*, comportan una matriz extracelular especializada; las especies del género *Aspergillus* suelen crecer como hifas que se adhieren al sustrato, formando biopelículas con una matriz extracelular rica en polisacáridos, lo que les confiere una elevada tolerancia a los antimicóticos, estas estructuras densas, denominadas aspergilomas cuando se forman en senos paranasales o pulmones, están compuestas principalmente por galactomanano y galactosaminogalactano o GAG, fundamentales tanto para la arquitectura del biofilm como para la resistencia a la eliminación por neutrófilos; el GAG, producido por varias especies como *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. nidulans*, actúa protegiendo las células fúngicas al repeler componentes catiónicos de las NET mediante interacciones electrostáticas, además, puede modular la respuesta inmunitaria al inducir una respuesta antiinflamatoria en los macrófagos a través de la producción de IL-1Ra; y, promover la apoptosis de neutrófilos vía señalización dependiente de células NK; la eliminación del GAG, sea mediante fármacos o alteraciones genéticas, expone al hongo a la inmunidad innata, intensificando la señalización proinflamatoria vía Dectin-1 y facilitando el reclutamiento de neutrófilos, lo que reduce la virulencia fúngica (Mannan et al., 2024).

Dado el papel central del GAG en la evasión inmunitaria, se han identificado componentes claves de su biosíntesis y secreción como la glicosiltransferasa Gtb3 y las enzimas Sph3 y Ega3, como posibles blancos terapéuticos; por otro lado, la melanina también ha sido propuesta como un elemento inmunomodulador relevante en biopelículas de *Aspergillus*, aunque aún se requieren más estudios para esclarecer su función. En lo que respecta a *Cryptococcus neoformans* y su especialización de la cápsula polisacáridica como matriz de biopelícula, constituye un patógeno oportunista que afecta principalmente a individuos inmunodeprimidos, provocando infecciones graves como la meningoencefalitis, este hongo puede formar biopelículas resistentes a múltiples fármacos sobre dispositivos médicos, donde la cápsula

polisacarídica que lo rodea se convierte en la base estructural de la matriz extracelular, la cápsula está compuesta predominantemente por glucuronoxilomanano o GXM, además de galactoxilomanano y manoproteínas; durante el crecimiento en biopelícula, el GXM se libera al medio, promoviendo la adhesión celular y la formación de una red cohesiva, este polisacárido también induce la activación del inflammasoma NLRP3 en células fagocíticas, sin embargo, metabolitos aromáticos producidos por *Cryptococcus* inhiben los eventos inflamatorios asociados a esta vía, reduciendo la fagocitosis independientemente del GXM; en este sentido, el glucuronoxilomanano presente en la biopelícula no solo bloquea la quimiotaxis de neutrófilos y su capacidad fagocítica, sino que también protege contra especies reactivas de oxígeno y defensinas humanas como PG-1, β -defensina-1 y -3; mutantes incapaces de sintetizar GXM no logran formar biopelículas, lo que las hace vulnerables a la eliminación por el sistema inmune, las células derivadas de biopelículas presentan una mayor expresión de genes capsulares, cápsulas más grandes y liberan más GXM que sus contrapartes planctónicas, lo que sugiere una adaptación especializada que requiere estudios transcriptómicos e inmunológicos más profundos para su comprensión. De la misma manera es indispensable analizar la función inmunomoduladora de las vesículas extracelulares o VE en biopelículas fúngicas, es así que, las vesículas extracelulares son estructuras esféricas rodeadas por membranas lipídicas que transportan diversos compuestos como proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos, participando activamente en la comunicación entre microorganismos y células del huésped, durante el desarrollo de la biopelícula, las células fúngicas liberan VE que contribuyen significativamente a la construcción de la matriz extracelular, representando hasta el 45% de su proteoma; en *Candida albicans*, las biopelículas generan una cantidad mucho mayor de VE en comparación con células planctónicas; y, estas vesículas contienen una carga proteica distinta, adaptada al estado biofilm, aunque la respuesta inmune frente a las VE de biopelículas aún no ha sido caracterizada completamente, estudios con VE derivadas de células planctónicas han mostrado que pueden inducir citocinas proinflamatorias, modular la polarización de macrófagos; y, potenciar la actividad antimicrobiana mediante la producción de óxido nítrico y citoquinas como TNF- α , IL-10 y TGF- β . Sin embargo, se cree que la matriz polimérica extracelular o ECM derivada de estas VE dentro de las biopelículas amortigua estas respuestas, haciendo que la inmunidad innata sea ineficaz, la disrupción de la ECM mediante agentes como la turbinmicina o mutaciones en genes que regulan el tráfico endosomal, ha demostrado reducir los componentes polisacarídicos de la matriz y restaurar la susceptibilidad del biofilm a antifúngicos (Mannan et al., 2024).

Es indispensable señalar que la respuesta inmunitaria del huésped a las biopelículas mucosas depende del entorno específico donde se desarrollan, como se ha indicado reiteradamente en párrafos anteriores, las biopelículas fúngicas pueden establecerse sobre superficies mucosas, siendo los casos más investigados la candidiasis orofaríngea (OPC) y la candidiasis vulvovaginal (VVC), ambas provocadas principalmente por *Candida albicans*, la OPC afecta con mayor frecuencia a personas inmunocomprometidas, mientras que la VVC es más común en mujeres mayores; estas biopelículas consisten en comunidades celulares densamente organizadas, dominadas por estructuras hifales, incrustadas en una matriz extracelular (ECM) que incorpora tanto proteínas del huésped como células del sistema inmune. A diferencia de las biopelículas que se forman sobre dispositivos médicos, las mucosas presentan una susceptibilidad relativamente mayor a los tratamientos antifúngicos, se ha demostrado que la inmunidad mediada por células Th17 es fundamental para controlar la OPC en modelos murinos, mientras que el reconocimiento a través de Dectin-1 es esencial para proteger frente a la VVC, que suele acompañarse de una respuesta inflamatoria aguda y de la atracción de neutrófilos, sin embargo, estas defensas naturales son considerablemente menos efectivas cuando hay presencia de cuerpos extraños como prótesis dentales o catéteres urinarios. La aparente paradoja de por qué el sistema inmunológico es más capaz de erradicar biopelículas en mucosas que aquellas adheridas a dispositivos médicos aún no se comprende completamente, podrían influir factores como la composición diferencial de la matriz, el metabolismo celular, la exposición a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o la porosidad de la biopelícula, aspectos que deberían explorarse mediante enfoques metabólicos y bioquímicos, es también menester indicar que además de la ECM y las vesículas extracelulares (EV), *Candida* produce metabolitos como las moléculas de señalización farnesol y tirosol, así como eicosanoides, que le permiten adaptarse al entorno del huésped y modular la respuesta inmunitaria, el farnesol, por ejemplo, puede inhibir la actividad fagocítica de los macrófagos y reducir la capacidad de las células dendríticas para activar linfocitos T, obstaculizando la eliminación fúngica. Tanto *C. albicans* como *C. neoformans* pueden sintetizar prostaglandinas (PGE₂) a partir de ácido araquidónico del huésped o por vías propias, estas prostaglandinas suprimen la producción de TNF- α y quimiocinas e inducen la liberación de IL-10, una citocina antiinflamatoria, favoreciendo así la persistencia de infecciones crónicas; el papel inmunomodulador de la PGE₂ secretada por la biopelícula resulta ser un obstáculo para la eliminación de estas estructuras, es así que, estudios recientes sugieren que el uso combinado de inhibidores de ciclooxigenasa (como aspirina o ibuprofeno) con antifúngicos como fluconazol, reduce la adherencia y formación de biopelículas, mejorando la

eficacia terapéutica y ofreciendo nuevas posibles dianas terapéuticas (Mannan et al., 2024).

De lo indicado anteriormente, es factible analizar enfoques terapéuticos alternativos dirigidos al huésped para la erradicación de biopelículas; una estrategia prometedora para combatir las biopelículas fúngicas implica la alteración directa de su ECM, sea inhibiendo la formación de vesículas extracelulares o promoviendo la dispersión de la biopelícula, por ejemplo, compuestos como la turbinmicina pueden debilitar la estructura de la ECM; y, su combinación con péptidos antimicrobianos (como LL-37 o defensinas) capaces de inducir NETosis podría mejorar la eliminación de la biopelícula. La exposición de ADN y ARN extracelulares de origen fúngico en la ECM es capaz de desencadenar NETosis mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual puede potenciarse mediante tratamiento con equinocandinas, que incrementan la visibilidad de los PAMP para el sistema inmune, también se ha evidenciado que medicamentos ya aprobados, como la niclosamida, son capaces de desorganizar biopelículas preexistentes de *C. albicans* y *C. auris*, logrando eliminar la infección tanto en monoterapia como en combinación con fluconazol en modelos mucosos resistentes a fármacos. Otro compuesto, el diclorhidrato de alexidina, ha mostrado una potente actividad antifúngica de amplio espectro contra biopelículas, incluyendo aquellas asociadas a catéteres, en estudios con modelos animales, pero a pesar de estos avances, aún se desconoce cómo la disrupción de biopelículas mediante estos tratamientos impacta en la activación inmunitaria, en biopelículas bacterianas, la liberación de bacterias sésiles hacia una fase planctónica ha demostrado aumentar su sensibilidad tanto a los antimicrobianos como a los mecanismos inmunitarios del huésped. Nuevos antifúngicos en desarrollo o recientemente aprobados, como ibrexafungerp o fosmanogepix, han mostrado una actividad antibiofilm destacable frente a *Candida* y *Aspergillus* in vitro; y, sus efectos inmunomoduladores deberían ser objeto de futuras investigaciones, comprender si estos tratamientos mejoran la fagocitosis, promueven el reclutamiento de células inmunitarias o intensifican la respuesta de NETosis podría guiar su aplicación clínica. Otras estrategias se enfocan en la prevención mediante inmunización, por ejemplo, una vacuna basada en el antígeno de superficie Als3 formulado con alumbre (NDV-3A) ha demostrado prevenir significativamente la formación de biopelículas en catéteres venosos centrales en ratones, resaltando la relevancia de la inmunidad humoral para impedir la colonización inicial y el establecimiento de biopelículas resistentes; por último, es importante considerar que muchas biopelículas fúngicas no son estructuras monoespecíficas, en entornos como heridas crónicas o estomatitis protésica, la coexistencia de bacterias y diversos hongos complica aún más el panorama; es efecto, es interesante finalizar este contexto con la siguiente pregunta:

¿Sabías que la eficacia del sistema inmunológico frente a las biopelículas fúngicas depende en gran medida del entorno en el que estas se desarrollan? , la respuesta se sintetiza en que, las biopelículas que se forman en tejidos mucosos, como la mucosa oral o vaginal, tienden a ser más susceptibles tanto a la respuesta inmune como a los tratamientos antifúngicos, en contraste, aquellas que se establecen en superficies inertes, como catéteres o prótesis dentales, suelen presentar una resistencia considerable, esta diferencia podría estar relacionada con factores como la composición de la matriz extracelular, el metabolismo del hongo o la disponibilidad de señales que activan al sistema inmune; además, algunos compuestos producidos por los hongos, como el farnesol o la prostaglandina E2, no solo facilitan la colonización del hospedador, sino que también modulan la inmunidad, reduciendo la eficacia de células clave como los macrófagos y las células dendríticas, ciertos fármacos ya conocidos, como la aspirina o la niclosamida, pueden afectar la formación y estabilidad de las biopelículas, lo que aumenta la efectividad de los antifúngicos convencionales, también se están evaluando nuevas estrategias, como la inducción de NETosis o el desarrollo de vacunas antifúngicas, para prevenir la formación de biopelículas en dispositivos médicos implantados; estos hallazgos resaltan la necesidad de terapias que no solo actúen directamente sobre los patógenos fúngicos, sino que también refuercen las defensas inmunológicas del cuerpo, especialmente en contextos donde las infecciones fúngicas persistentes suponen un riesgo serio para la salud (Mannan et al., 2024).

En el contexto actual, es útil comprender las interrelaciones específicas entre los hongos y las bacterias, que no solo son esenciales para la vida en la Tierra por su abundancia, sino también por el papel crucial que juegan en los procesos ecológicos; aunque ambos organismos comparten un estilo de vida saprotrófico es decir, se alimentan de materia orgánica en descomposición, no siempre compiten entre sí como se pensaba originalmente; si bien la competencia es una fuerza importante que da forma a las comunidades microbianas en el suelo, el océano e incluso el intestino humano, muchos estudios recientes han revelado que hongos y bacterias también pueden convivir en relaciones simbióticas no competitivas, conocidas como simbiosis, estas relaciones pueden ir desde mutualismos, donde ambas partes se benefician, hasta comensalismos, en los que solo una se beneficia sin dañar a la otra, e incluso interacciones explotadoras, como el parasitismo o la depredación. Estas formas de convivencia no solo ayudan a estructurar las comunidades microbianas, sino que también pueden favorecer su estabilidad y biodiversidad; de hecho, fenómenos tan importantes como el origen de la célula eucariota, se explican por relaciones simbióticas; ahora bien, distinguir entre competencia y explotación no siempre es fácil, debido a que ambas

pueden perjudicar a los participantes, por ello, se agrupan bajo el término antagonismos, aunque tienen mecanismos distintos, por ejemplo, la competencia se da cuando ambos luchan por el mismo recurso o secretan sustancias tóxicas, mientras que en el parasitismo, uno se beneficia claramente a costa del otro. La estructura corporal y los ciclos de vida de hongos y bacterias también influyen en cómo interactúan, las bacterias forman biopelículas, comunidades adheridas a superficies que son muy resistentes a los antibióticos, y hasta el 80 % de ellas viven así en la naturaleza; por otro lado, como se ha estudiado en párrafos anteriores, los hongos crecen como hifas o levaduras y algunos también forman biopelículas, especialmente en contextos de enfermedad, incluso pueden compartir estas biopelículas con bacterias o permitir que estas crezcan sobre sus hifas (Pawlowska, 2024).

Estas interacciones ocurren dentro de comunidades microbianas, conjuntos complejos de especies que coexisten e interactúan, su diversidad, complejidad y estabilidad son claves para el funcionamiento de los ecosistemas y su capacidad de resistir cambios ambientales; en este sentido, existen dos teorías principales para explicar cómo se organizan estas comunidades: la teoría del nicho, que postula que las especies se especializan para evitar la competencia; y, la teoría neutral, que asume que todas las especies son iguales y que la biodiversidad surge por azar; en realidad, ambas teorías pueden aplicarse en conjunto y los antagonismos y las interacciones positivas como mutualismos y comensalismos, pueden coexistir y contribuir a la estabilidad ecológica. Por eso, en lugar de centrarse solo en la competencia, actualmente se aboga por estudiar las simbiosis entre hongos y bacterias desde una perspectiva integral, esto implica combinar enfoques reducidos, que analicen los mecanismos genéticos en detalle, con enfoques holísticos, que estudien las comunidades completas en su entorno natural, esto es especialmente relevante en el suelo, donde hongos y bacterias almacenan enormes cantidades de carbono y participan en redes complejas con plantas y animales; para entender verdaderamente cómo estas interacciones afectan la biodiversidad y la salud de los ecosistemas, es fundamental estudiar tanto sus aspectos moleculares como su impacto ecológico a gran escala. En este contexto, es factible rescatar la perspectiva de una verdadera inmunidad innata en hongos frente a bacterias antagonistas que ha emergido recientemente como un área de estudio clave dentro de la microbiología fúngica, complementando la tradicional visión de la guerra química interespecífica; *Rhizopus microsporus*, un moho del suelo del subfilo Mucoromycotina, se ha convertido en modelo para estudiar estas defensas no químicas, debido a que su genoma carece en gran medida de los genes típicos para la producción de metabolitos secundarios antibacterianos comunes en hongos superiores, esto lo convierte en un excelente sistema para explorar cómo los hongos detectan

y responden a bacterias sin depender de antibióticos; en particular, se ha observado que *R. microsporus* genera especies reactivas de oxígeno (ROS) al interactuar con bacterias como *Mycetohabitans* spp., lo que sugiere la existencia de mecanismos inmunitarios análogos a los de plantas y animales, en estos reinos, la inmunidad innata se organiza en módulos que incluyen sensores como los PRR (receptores de reconocimiento de patrones) y los NLR (receptores tipo NOD), encargados de detectar componentes bacterianos conservados (MAMPs) y desencadenar respuestas como liberación de ROS, producción de péptidos antimicrobianos o muerte celular programada (RCD). Aunque en hongos aún se desconoce la identidad exacta de muchos de sus receptores, se ha documentado la presencia de proteínas similares a NLR en la mayoría de los genomas fúngicos, excepto en Mucoromycotina y Saccharomycotina, estas proteínas, si bien no presentan los dominios LRR típicos de sus homólogos en animales y plantas, podrían participar en el reconocimiento de señales bacterianas y en la activación de respuestas inmunitarias, posiblemente a través de proteínas multidominio como las adenilil-ciclasas, que detectan compuestos bacterianos como el peptidoglicano; por otro lado, se ha observado que ciertas bacterias fúngicas como *Collimonas*, *Burkholderia gladioli* o *Pseudomonas tolaasii* ejercen fungivoría, es decir, son capaces de crecer a expensas de hongos, secretando enzimas líticas como quitinasas y proteasas, así como metabolitos secundarios como la tolaasina, que perforan las membranas fúngicas, más aún, bacterias como *Pseudomonas syringae* pueden secuestrar los sistemas de incompatibilidad vegetativa de los hongos, como los loci *het*, para inducir RCD en especies como *Neurospora crassa*. Esta interferencia refleja la superposición entre mecanismos inmunes y sistemas de auto/no-auto reconocimiento involucrados en fusiones hifales. En *Podospora anserina*, por ejemplo, el contacto con bacterias antagonistas como *Serratia marcescens* induce una respuesta prosupervivencia basada en autofagia, mientras que las incompatibilidades vegetativas activan una ruta de muerte celular mediada por NLR, además, se ha puesto en duda que los metabolitos secundarios antimicrobianos sean siempre armas ofensivas, ya que a veces actúan como señales o ayudan a bacterias a establecerse en hongos. Los hongos también secretan pequeñas proteínas antimicrobianas parecidas a los efectores usados en simbiosis con plantas, lo que sugiere funciones defensivas ancestrales, finalmente, no todas las interacciones son antagonistas, es así que, en la hifosfera muchas bacterias viven asociadas a las hifas fúngicas, beneficiándose de sus exudados; y, en el caso de los hongos micorrízicos arbusculares (AMF), ayudando a solubilizar fósforo del suelo, formando asociaciones mutualistas clave para la nutrición vegetal. En conjunto, estos hallazgos muestran que la respuesta fúngica a bacterias es multifacética, combinando mecanismos

inmunes, señales químicas y estrategias ecológicas cooperativas o competitivas, cuya integración conceptual será crucial para entender su ecología (Pawlowska, 2024).

Las interacciones entre hongos y bacterias en el ambiente abarcan una amplia gama de relaciones ecológicas que van desde asociaciones comensales hasta mutualismos altamente coadaptados, un ejemplo notable son las denominadas carreteras fúngicas, estructuras formadas por hifas hidrófilas que permiten la motilidad bacteriana a través de ambientes porosos y no saturados como el suelo o la corteza de queso. Estas hifas están recubiertas por una delgada película de agua que facilita el desplazamiento de bacterias flageladas hacia fuentes de nutrientes o señales quimioatrativas, algunas bacterias incluso actúan como una especie de viajeros que transportan autoestopistas no móviles; y, en ciertos casos recompensan a sus hospedadores fúngicos mediante la provisión de nutrientes o protección, como ocurre con *Bacillus subtilis* y *Aspergillus nidulans*; este tipo de cooperación puede evolucionar hacia mutualismos, en los cuales ambos organismos se benefician activamente; otro tipo de interacción beneficiosa es la simbiosis protectora o defensiva, donde las bacterias defienden a los hongos de amenazas químicas o biológicas, por ejemplo, *Mycetocola spp.* degrada la toxina tolaasina producida por *Pseudomonas tolaasii* y ciertas *Paraburkholderia* forman agregados que secuestran fenazinas tóxicas en los micelios de *Aspergillus* o *Penicillium*; además, algunos hongos también protegen a bacterias, como los hongos nematófagos que matan nematodos en respuesta a señales bacterianas como la urea; estas relaciones también se manifiestan en biopelículas polimicrobianas, especialmente en ambientes asociados al huésped, como el tracto gastrointestinal o respiratorio, en estos contextos, hongos como *Candida albicans* y bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* pueden pasar de antagonismo a sinergia, cooperando estructuralmente y aumentando la resistencia a los antibióticos, es así que, en el rumen de los herbívoros, un entorno anaeróbico, se observa una interacción clave conocida como sintrofia, donde hongos fermentadores como los *Neocallimastigomycota* colaboran con arqueas metanogénicas para eliminar el hidrógeno producido durante la fermentación, permitiendo así la producción eficiente de metano. Estas interacciones, aunque adaptadas evolutivamente, pueden surgir espontáneamente en ambientes anóxicos como sedimentos. Sin embargo, no todas las relaciones son cooperativas, también existen antagonismos entre hongos y bacterias fermentadoras en el intestino, los cuales han favorecido fenómenos como la transferencia horizontal de genes (HGT), que ha dotado a ciertos hongos de funciones bacterianas, incluyendo resistencia a antibióticos y producción de toxinas, en un nivel más íntimo, se desarrollan interacciones endosimbióticas, como en los

hongos micorrízicos arbusculares (AMF), que albergan bacterias heredables como *Candidatus Glomeribacter gigasporarum*, las cuales contribuyen a su metabolismo energético, aunque esta bacteria no es esencial, su relación prolongada con los AMF sugiere una coevolución significativa; otros hongos, como los *Mortierellomycotina*, albergan simbioses como *Mycoavidus spp.* que pueden actuar como mutualistas condicionales, ofreciendo protección química contra depredadores; en este contexto, algunos endosimbiontes incluso producen toxinas especializadas, como las necroximas, que disuaden a nematodos fungívoros, si bien muchos de estos simbioses bacterianos no pueden cultivarse fuera de sus hospedadores fúngicos, lo que dificulta su estudio, existen modelos cultivables como la relación entre *Rhizopus microsporus* y *Mycetohabitans spp.*, que permiten explorar las bases moleculares de estas simbiosis; finalmente, se ha propuesto un marco conceptual comparativo, inspirado en otros sistemas simbióticos como la relación entre el calamar *Euprymna scolopes* y *Vibrio fischeri*, o entre leguminosas y rizobios, en ambos casos, mecanismos inmunitarios del hospedador, como los PRRs y la percepción de MAMPs, modulan la aceptación del simbionte, lo que sugiere que procesos similares podrían estar involucrados en la formación y mantenimiento de endosimbiosis fúngicas-bacterianas (Pawlowska, 2024).

La interacción simbiótica entre *Rhizopus microsporus* y bacterias del género *Mycetohabitans* constituye un modelo único para estudiar los mecanismos que sustentan las simbiosis hongo-bacteria, a diferencia de otras asociaciones simbióticas clásicas, esta relación se caracteriza por una dependencia funcional del hongo hacia su endosimbionte bacteriano, que le proporciona metabolitos secundarios clave y regula su reproducción; este mutualismo, comparable superficialmente al de rizobios con leguminosas, se sostiene mediante mecanismos como la supresión de respuestas inmunes fúngicas por ejemplo, la atenuación de ROS, la manipulación del metabolismo lipídico del hospedador y la secreción de efectos bacterianos a través de los sistemas T2SS y T3SS, incluyendo quitinasas y ciclopéptidos como la habitasporina; más allá de esta relación estable, diversas bacterias efímeras también establecen asociaciones funcionales con hongos, por ejemplo, al inducir la formación de clamidosporas donde pueden persistir durante condiciones adversas o al conferir ventajas fisiológicas como la fijación de nitrógeno o la producción de fitohormonas, sin embargo, los mecanismos moleculares mediante los cuales los hongos, especialmente de linajes ancestrales como *Mucoromycotina*, reconocen y acomodan simbioses bacterianos aún se comprenden poco, en parte porque carecen de elementos inmunitarios comunes en Dikarya, como las proteínas NLR. Desde una perspectiva ecológica, aunque habitualmente se ha considerado que los antagonismos son la principal fuerza estabilizadora en

comunidades microbianas, se reconoce cada vez más que las interacciones positivas también pueden generar estabilidad, especialmente en entornos extremos o con restricciones evolutivas específicas, modelos ecológicos han mostrado que las interacciones mutualistas pueden desestabilizar redes si son escasas, pero contribuyen a la estabilidad cuando alcanzan proporciones moderadas, no obstante, en comunidades microbianas, donde las interacciones cambian fluidamente entre antagonismo y mutualismo, esta dinámica es más compleja, por ejemplo, hongos biotróficos como los HMA o los Neocallimastigomycota muestran relaciones obligadas que limitan sus interacciones negativas, bajo condiciones de estrés ambiental, como la escasez de agua o nutrientes, las interacciones positivas se vuelven más prevalentes y críticas para la estabilidad del microbioma. A pesar de estos avances, muchas interacciones simbióticas siguen sin ser detectadas debido a limitaciones técnicas y conceptuales, como la tendencia a asociar metabolitos secundarios exclusivamente con guerra química, ignorando su papel en el mutualismo; además, faltan conocimientos sobre los receptores fúngicos que reconocen bacterias simbióticas, lo que limita la capacidad de integrar datos multiómicos y construir modelos predictivos, en última instancia, para comprender y anticipar cómo las comunidades microbianas responderán al cambio global, es esencial cerrar estas brechas de conocimiento y desarrollar marcos conceptuales integradores y avanzar hacia modelos dinámicos que consideren simultáneamente interacciones positivas y negativas (Pawlowska, 2024).

A continuación, se presenta un resumen de los aspectos más importantes que se han estudiado en el presente capítulo; es así que, las micosis humanas pueden afectar tanto superficies externas como la piel y mucosas, como estructuras profundas incluyendo el corazón, el sistema nervioso central (SNC) y órganos internos. Aunque algunas especies, como *Cryptococcus neoformans*, presentan un tropismo específico por ciertos órganos (por ejemplo, el SNC), muchas otras pueden generar manifestaciones clínicas similares, por lo que es fundamental un diagnóstico diferencial que considere la etiología para guiar adecuadamente el tratamiento. La aparición de estas infecciones depende no solo de la virulencia del hongo, sino también del estado inmunológico del huésped, la carga fúngica, la exposición al patógeno y factores individuales como edad, comorbilidades y antecedentes epidemiológicos. Un aspecto clave en la persistencia y resistencia fúngica es la formación de biopelículas, estructuras multicelulares rodeadas por una matriz extracelular polimérica (ECM) que protege a los hongos de las condiciones ambientales, los antifúngicos y el sistema inmune. Patógenos como *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus* utilizan estas biopelículas en infecciones invasivas de alta mortalidad. La ECM actúa como una barrera física

y química que impide la acción de neutrófilos y macrófagos, y además secreta compuestos inmunomoduladores como farnesol y proteasas aspárticas que suprimen la activación inmune. Las biopelículas de *Candida albicans*, por ejemplo, inhiben la fagocitosis y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), incluso bajo estimulación inmunitaria, y este fenómeno también se observa en especies no filamentosas como *C. auris* o *C. glabrata*, lo que indica una resistencia independiente de la morfología. En el caso de los macrófagos, se ha observado que pueden integrarse en la biopelícula en lugar de eliminarla, secretando citocinas antiinflamatorias como IL-10, que favorecen la persistencia del hongo. Por otro lado, *Aspergillus* forma aspergilomas con matrices ricas en galactomanano y galactosaminogalactano (GAG), que bloquean la acción de las NETs y promueven una respuesta inmunitaria antiinflamatoria. La eliminación del GAG, mediante fármacos o modificaciones genéticas, permite exponer al hongo al sistema inmune, favoreciendo su eliminación. En conjunto, estos mecanismos de evasión inmunológica y resistencia farmacológica convierten a las biopelículas en estructuras extremadamente difíciles de erradicar, lo que subraya la urgencia de desarrollar terapias que combinen acción antifúngica con estrategias que fortalezcan la respuesta inmune del huésped. Diversos componentes estructurales y secretados por hongos como *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans* cumplen funciones clave en la formación, persistencia e inmunoevasión de las biopelículas fúngicas, actuando como blancos potenciales para nuevas terapias. El polisacárido GAG en *Aspergillus* y el GXM en *Cryptococcus* son esenciales para la cohesión de la matriz y la supresión de respuestas inmunes como la fagocitosis y la activación del inflammasoma, mientras que las vesículas extracelulares (VE), liberadas en grandes cantidades durante el crecimiento en biopelícula, transportan proteínas y metabolitos que modulan la inmunidad innata y participan activamente en la construcción de la matriz extracelular. En *Candida*, además, metabolitos como el farnesol y la prostaglandina E2 interfieren con la función de macrófagos y células dendríticas, facilitando la persistencia de la infección; la respuesta inmune frente a estas biopelículas varía según su localización: las mucosas presentan una mayor capacidad inmunitaria y eficacia terapéutica que las superficies inertes, como catéteres o prótesis, posiblemente debido a diferencias en la composición de la matriz y la exposición a señales inmunoestimulantes. En este contexto, se han propuesto estrategias terapéuticas que incluyen la disrupción de la matriz con agentes como la turbinmicina, la potenciación de la NETosis, el uso combinado de antifúngicos con antiinflamatorios como aspirina, y la exploración de vacunas como NDV-3A para prevenir la formación de biopelículas en dispositivos médicos. Estos enfoques buscan no solo eliminar las biopelículas, sino también restaurar o

reforzar las respuestas inmunes del huésped, subrayando la importancia de terapias integrales frente a infecciones fúngicas crónicas y resistentes. En el panorama actual de la microbiología, se reconoce que las interacciones entre hongos y bacterias son complejas y multifacéticas, abarcando desde la competencia hasta diversas formas de simbiosis como mutualismo, comensalismo, parasitismo y relaciones endosimbióticas, lo que desafía la antigua visión centrada exclusivamente en la competencia. Aunque comparten un estilo de vida saprotrófico, su coexistencia en comunidades microbianas influye en la biodiversidad, estabilidad y funcionalidad de ecosistemas como el suelo, el océano o el intestino humano. Estas interacciones están moldeadas tanto por sus estructuras celulares y ciclos de vida como por mecanismos inmunitarios, entre ellos la producción de especies reactivas de oxígeno y el uso de receptores análogos a los PRR y NLR conocidos en animales y plantas. Ejemplos como el moho *Rhizopus microsporus* y su relación simbiótica con *Mycetohabitans* han permitido estudiar cómo hongos sin genes típicos para antibióticos desarrollan respuestas defensivas similares a la inmunidad innata. Además, se ha observado que bacterias pueden ejercer fungivoría, secreción de toxinas o incluso manipulación genética del hospedador fúngico, mientras que los hongos también despliegan respuestas defensivas activas y pasivas, incluyendo autofagia y producción de proteínas antimicrobianas. Las interacciones pueden adoptar formas cooperativas como las carreteras fúngicas, la simbiosis protectora o la sintrofia en ambientes anóxicos, donde ambos organismos se benefician metabólicamente. En entornos como el rumen o la hifosfera, estas asociaciones contribuyen a funciones esenciales como la fermentación o la nutrición vegetal, a menudo mediadas por endosimbiontes que no pueden cultivarse por separado. Este entramado ecológico también involucra transferencia horizontal de genes y efectos estructurales como la formación de biopelículas polimicrobianas resistentes a antibióticos. Sin embargo, aún existen vacíos en el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que regulan estas relaciones, especialmente en hongos ancestrales sin sistemas inmunitarios típicos, lo cual dificulta la creación de modelos predictivos robustos. Por ello, se plantea la necesidad de adoptar una perspectiva integradora que combine enfoques moleculares y ecológicos, reconociendo que tanto las interacciones positivas como las negativas pueden contribuir a la estabilidad comunitaria, especialmente en condiciones ambientales adversas, y que el futuro del estudio microbiano dependerá de superar barreras conceptuales y técnicas para comprender plenamente el papel de las simbiosis en la evolución y funcionamiento de los ecosistemas.

ACTIVIDADES

Actividad 1

Elabore un mapa mental sobre las relaciones simbióticas hongo-bacteria: mecanismos clave y su papel en la biodiversidad con el objetivo de identificar, clasificar y relacionar los tipos de interacciones fúngicas y bacterianas (positivas y antagónicas) con los bienes y servicios ecosistémicos que sustentan la diversidad y estabilidad de las comunidades microbianas.

Instrucciones

- Para realizar la actividad, visite el siguiente enlace:
https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:4cd650b2:lx_image:1
- Realice una lectura previa del resumen del capítulo y revise el glosario descrito en la imagen disponible en la plataforma; y, conceptos claves sobre interacciones microbianas y bienes/servicios centrales.
- Forme grupos pequeños de 3-4 estudiantes.
- Construya el mapa mental utilizando herramientas digitales como Lucidchart, los grupos deben elaborar un mapa mental jerárquico que incluya:
 1. Las interacciones microbianas (clasificadas en positivas y antagónicas).
 2. Los bienes y servicios centrales que median estas interacciones (por ejemplo, refugio, sintrofia, carreteras fúngicas, metabolitos primarios/secundarios, etc.).
 3. Ejemplos concretos (fungivoría de competencia, endoparasitismo fungívoro, dispersión bacteriana, etc.).
 4. Flechas que indiquen relaciones funcionales o de dependencia (por ejemplo: "favorece", "depende de", "intercambia", "compite por").
- Presentación y retroalimentación, cada grupo expone brevemente su mapa (5-7 minutos), el docente y los demás grupos ofrecen comentarios y preguntas críticas.
- Elabore una reflexión escrita individual para entregar al docente, cada estudiante redacta un breve texto (200 palabras) explicando cómo las interacciones positivas pueden ser tan importantes como la competencia en la estructuración de comunidades microbianas.

Actividad 2

En el siguiente enlace, encontrará un cuestionario con un total de 8 preguntas de opción múltiple, para evaluar su nivel de aprendizaje:

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:7b296752:lx_assignment:1

Actividad 3

Revise el contenido en el siguiente enlace:

https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:1cfd6c3a:lx_teaching_guide:1

Instrucciones

- Elabore un ensayo con el tema: Importancia del conocimiento de las carreteras fúngicas en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas con el objetivo de relacionar los conceptos estudiados con la práctica clínica y reflexionar sobre la relevancia del tema en el contexto de la micología médica.
- Estructura del ensayo (Recomendada)
 1. Introducción (15 %)
 2. Presentación general del tema.
 3. ¿Por qué es relevante estudiar las rutas de diseminación de hongos?
 4. Tesis: idea central del ensayo.
 5. Desarrollo (70 %).
 6. Explicación clara de qué son las carreteras fúngicas.
 7. Relación con casos clínicos o situaciones reales.
 8. Importancia en el diagnóstico temprano.
 9. Desafíos actuales en el tratamiento de infecciones fúngicas.
 10. Conclusión (15%).
 11. Recapitulación de ideas principales.
 12. Propuesta o reflexión final: ¿Qué debería mejorarse en el abordaje de estas infecciones?
- Recomendaciones para presentación del documento:
 1. Extensión máxima del documento 1000 palabras.
 2. letra Arial 12.
 3. Interlineado 1.5.
 4. Citas estilo Vancouver.

Actividad 4

Paquito-Man vs. hongos mutantes, explore el videojuego en el siguiente enlace:

<https://drive.google.com/file/d/1HHgH9l6lOSQ0unw8D2FBPbul26-LoCiz/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Descargue el archivo HTML en su ordenador y ejecútelo.
- En el mundo de Paquito-Man, existen píldoras antifúngicas de super poder de color naranja que debe ingerir; conteste las preguntas para eliminar a los hongos fantasmas.

Actividad 5

Champiñawi vs. Bacteriombies (ojo de champiñón); explore el videojuego en el siguiente enlace:

<https://drive.google.com/file/d/1Z6acssHZyO-55WPvD8NHt5BaJ0IPg7Z/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Descargue el archivo HTML en su ordenador y ejecútelo.
- En el mundo de Champiñawi, existen preguntas que debe contestar correctamente para mantenerlo con vida.

Actividad 6

Visite el siguiente enlace:

<https://drfungus.org/may-22-case-of-the-month/>

Instrucciones

- Estructure una lista de problemas con la Historia del paciente.
- Observe la Tomografía Computarizada del Tórax, que muestra una acumulación de líquido y gas retroesternal de seis centímetros en el campo operatorio.
- Elabore una lista de problemas del examen físico del paciente.
- Con los resultados de laboratorio que tiene el paciente, complete según corresponda en el apartado de interpretación de la tabla:

Parámetro	Resultado	Valor referencial	Interpretación
WBC (glóbulos blancos)	28,100 células/ μ L	4,000 - 10,000/ μ L	1. Muy elevado leucocitosis severa. Sugiere_____
Hemoglobina	9.5 g/dL	12 - 16 g/dL (mujeres), 13 - 17 g/dL (hombres)	2. Baja Sugiere_____
Plaquetas	75,000/ μ L	150,000 - 450,000/ μ L	3. Trombocitopenia. Sugiere_____

Creatinina	2.2 mg/dL	0.6 - 1.3 mg/dL	4. Elevada Sugiere_____
AST (TGO)	47 U/L	5 - 40 U/L	5. Ligeramente elevada. Sugiere_____
ALT (TGP)	8 U/L	7 - 56 U/L	6. Dentro del rango bajo Sugiere_____
Fosfatasa alcalina	83 U/L	45 - 115 U/L	7. Sugiere_____
Bilirrubina total	1.8 mg/dL	0.2 - 1.2 mg/dL	8. Ligeramente elevada. Sugiere_____

- Para obtener las opciones de respuesta visite el siguiente enlace:
<https://sites.google.com/view/resultados-de-laboratorio/inicio>

Actividad 7

Visite en siguiente enlace:

<https://drfungus.org/knowledge-base/cryptococcosis/>

Instrucciones

- Resuelva la siguiente evaluación ingresando al link de LabXchange:
https://www.labxchange.org/library/items/lb:LabXchange:76624c33:lx_as_signment:1
- En base a la revisión del artículo, elabore una línea de tiempo en relación con los hitos en la historia clínica de la criptococosis.

Actividad 8

Visite el siguiente enlace:

<https://drfungus.org/knowledge-base/urinary-candidiasis/>

Instrucciones

- Conteste las siguientes preguntas:
 1. ¿Cuáles son las causas de candiduria?
 2. ¿Cuál es la epidemiología de la candiduria?
 3. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la candiduria?
 4. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la candiduria?
 5. ¿Cuáles son las estrategias de diagnóstico específicas?
 6. ¿Cuál es el enfoque para el cultivo de orina positivo en especies de *Candida*?
 7. ¿Cuál es la terapéutica recomendada para candiduria?

Actividad 9

Visite el siguiente enlace:

<https://drfungus.org/knowledge-base/tinea-corporis-tinea-cruris-tinea-pedis/>

Instrucciones

- Conteste las siguientes preguntas:
 1. ¿Cuál es la definición de tiña corporal?
 2. ¿Cuál es la epidemiología de tiña corporal?
 3. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de tiña corporal?
 4. ¿Cuál es el pronóstico y terapia de la tiña corporal?
 5. ¿Cuáles son los métodos de laboratorio empleados en el diagnóstico de tiña corporal?
 6. ¿Cuáles son los agentes etiológicos de tiña corporal?
 7. ¿Cuál es la definición de tiña crural?
 8. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de tiña crural?
 9. ¿Cuál es el hábitat natural de tiña crural?
 10. ¿Cuál es la definición de tiña del pie?
 11. ¿Cuál es la epidemiología de tiña del pie?
 12. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de tiña del pie?
 13. ¿Cuál es el pronóstico y terapia de tiña del pie?
 14. ¿Cuáles son los métodos de laboratorio empleados en el diagnóstico de tiña?
 15. ¿Cuáles son los agentes etiológicos de tiña del pie?

Actividad 10

Visite el siguiente enlace:

<https://drfungus.org/knowledge-base/peritoneal-dialysis-related-candidal-peritonitis/>

Instrucciones

- Conteste las siguientes preguntas:
 1. ¿Cuáles son los patógenos aislados más frecuentes en la peritonitis fúngica?
 2. ¿Cuál es la epidemiología de la peritonitis candidiásica relacionada con diálisis peritoneal?
 3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la peritonitis por *Candida*?
 4. ¿Cuáles son las especies de *Candida* y peritonitis por *Candida* relacionadas con diálisis peritoneal?
 5. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la peritonitis por *Candida*?
 6. ¿Cuáles son las estrategias de diagnóstico específicas en la peritonitis por *Candida*?
 7. ¿Cuál es la terapéutica sugerida en la peritonitis por *Candida*?
 8. ¿Cuál es la profilaxis de la peritonitis por *Candida*?

CAPÍTULO IV

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS MICOSIS

Las micosis comprenden un conjunto amplio y heterogéneo de enfermedades fúngicas, que van desde infecciones superficiales con escasa repercusión clínica hasta cuadros invasivos potencialmente mortales en pacientes inmunocomprometidos; los agentes etiológicos incluyen tanto especies frecuentes como *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus spp.*, como también hongos filamentosos hialinos y dematiáceos menos comunes, cuya identificación suele ser más compleja. La micología médica actual aborda estos patógenos desde una perspectiva clínica y taxonómica, siendo las micosis oportunistas un reto particular debido a la diversidad fúngica y la condición subyacente de los pacientes, en este contexto, un diagnóstico precoz y certero, junto con un tratamiento adecuado, exige un enfoque multidisciplinario que involucre a clínicos, micólogos y patólogos; es fundamental mantener un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con factores de riesgo como inmunosupresión, trasplantes, neoplasias hematológicas o el uso prolongado de antibióticos o corticoides, la evaluación clínica debe incluir una exploración detallada de piel, mucosas y dispositivos implantados, sin subestimar lesiones cutáneas como manifestación inicial de micosis sistémicas. El estudio diagnóstico debe apoyarse en pruebas de imagen, según la sospecha clínica; y, en la obtención rigurosa de muestras clínicas, estas deben recolectarse bajo condiciones estériles, en cantidad suficiente y acompañadas de datos clínicos relevantes que orienten su procesamiento, esto es especialmente crítico en muestras de sitios no estériles o cuando se sospechan hongos dimórficos de riesgo, como *Coccidioides* o *Histoplasma*; los métodos diagnósticos incluyen cultivos, coloraciones específicas, técnicas inmunológicas como detección de antígenos y herramientas moleculares como PCR, detección de ácidos nucleicos, que han mejorado la rapidez y precisión en la identificación fúngica; la interpretación de resultados por tanto, debe contextualizarse clínicamente, debido a que la contaminación, colonización o la presencia de flora comensal pueden interferir en el diagnóstico definitivo (Murray et al., 2021).

En este contexto, al recolectar una muestra fúngica; el envío al laboratorio debe realizarse sin demoras, aunque, a diferencia de otros estudios microbiológicos como bacteriológicos, parasitológicos o virológicos, un breve retraso en el procesamiento para cultivo fúngico suele ser tolerable, es así que, si no se pueden procesar de inmediato, las muestras pueden conservarse temporalmente a 4 °C sin comprometer significativamente la viabilidad del

hongo. La idoneidad de la muestra es un factor crítico en el diagnóstico micológico y debe seleccionarse en función de los hallazgos clínicos, radiológicos y de la sospecha etiológica, ante la posibilidad de diseminación hematógena o afectación de compartimentos estériles como por ejemplo, el sistema nervioso central, deben indicarse hemocultivos y cultivos de líquidos corporales estériles; por otra parte, las lesiones cutáneas deben ser sometidas a biopsia para evaluación histológica y cultivo, en efecto, para el caso de las infecciones mucosas vaginal u oral, el diagnóstico suele basarse en la clínica y en la microscopía directa, debido a que los cultivos pueden contaminarse con flora comensal; en micosis gastrointestinales, la biopsia tiene mayor valor diagnóstico que el cultivo. Las muestras de orina o esputo recolectadas en forma seriada durante 24 horas no son útiles, dado su alto riesgo de contaminación por flora ambiental o saprofita, la microscopía directa, por su rapidez y bajo costo, sigue siendo una herramienta de primera línea, permitiendo detectar levaduras o hifas en menos de una hora, a diferencia del cultivo, cuyos resultados pueden demorar varios días o semanas; en ciertos casos, permite incluso una identificación morfológica sugestiva del agente, como *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* o *Coccidioides spp.*. Aunque la morfología puede orientar el diagnóstico presuntivo por ejemplo, candidiasis o mucormicosis, el diagnóstico definitivo requiere confirmación por cultivo, la observación microscópica también guía el tipo de cultivo y su interpretación, aspecto clave cuando se aíslan hongos ambientales o parte de la microbiota normal, pese a su utilidad, la microscopía presenta limitaciones: es menos sensible que el cultivo y puede generar falsos negativos o positivos, por lo que un resultado negativo no descarta infección; para la visualización de estructuras fúngicas se utilizan diversas tinciones, entre las que se citan, el blanco de calcofluor que tiñe la pared celular fúngica y permite su detección por fluorescencia; tinción de Gram que permite mostrar levaduras como *Candida* y *Cryptococcus*, así como hifas de *Aspergillus*; tinción de Giemsa es útil para identificar formas intracelulares de *H. capsulatum* en sangre, médula ósea o tejidos, en efecto, para *P. jirovecii*, los quistes pueden visualizarse con la tinción de metenamina argéntica de Gomori o mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales; las formas intracísticas se tiñen con Giemsa; por otra parte, tinciones como hematoxilina-eosina, GMS y ácido peryódico de Schiff, se aplican en citología, biopsias, aspirados o exudados para identificar hongos como *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *C. neoformans*, *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*; aunque la hematoxilina-eosina permite observar estructuras fúngicas, GMS y PAS ofrecen mayor sensibilidad y especificidad, facilitando la visualización de detalles morfológicos; en este sentido, el análisis histopatológico no solo permite confirmar la presencia de hongos, sino

también evidenciar invasión tisular, un dato clave para distinguir entre colonización e infección activa (Murray et al., 2021).

En continuidad con lo anteriormente mencionado, *Pneumocystis jirovecii* es un hongo atípico que presenta importantes desafíos diagnósticos debido a su incapacidad para crecer en medios micológicos convencionales, esto limita las herramientas de cultivo y obliga a recurrir a métodos indirectos para su detección, esenciales en el manejo de la neumonía por *Pneumocystis*, especialmente en pacientes inmunocomprometidos; el diagnóstico se basa fundamentalmente en técnicas de laboratorio como la microscopía directa, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) y, en menor medida, ensayos inmunológicos para detección de antígenos o anticuerpos, las muestras de elección son las obtenidas del tracto respiratorio inferior, con especial preferencia por el lavado broncoalveolar, dada su alta sensibilidad, también pueden emplearse esputo inducido, biopsia pulmonar, líquido pleural y otros fluidos respiratorios, aunque con menor rendimiento diagnóstico. Entre las tinciones utilizadas para la visualización directa del microorganismo, el blanco de calcoflúor permite una detección rápida mediante fluorescencia, al teñir la pared de los quistes; la tinción de plata metenamina de Grocott (GMS) continúa siendo el método de referencia por su alta sensibilidad y especificidad; el azul de toluidina O (TBO) también es útil para detectar formas quísticas, aunque su aplicación es más limitada debido a su toxicidad, complejidad técnica y necesidad de múltiples portaobjetos; otras tinciones, como hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), Giemsa y Papanicolaou, se emplean en el análisis histopatológico y citológico según el tipo de muestra disponible y las capacidades del laboratorio; cada técnica aporta ventajas específicas en función del contexto clínico y el tipo de procesamiento requerido. La elección del método diagnóstico depende de varios factores: carga fúngica esperada, experiencia del personal técnico, disponibilidad de insumos y la urgencia clínica del caso, una identificación oportuna de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es crítica, debido a que permite iniciar tratamiento precoz, lo que influye directamente en la evolución y pronóstico del paciente inmunocomprometido. Los ensayos de inmunofluorescencia han demostrado una mayor sensibilidad en la detección de *Pneumocystis jirovecii* en comparación con las tinciones convencionales, existen versiones comerciales de inmunofluorescencia directa (DFA) e indirecta (IFA); la DFA utiliza anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos que se unen directamente a la pared celular del hongo, visualizándose como estructuras verde brillante sobre un fondo rojizo bajo microscopía de fluorescencia; en tanto que, la IFA, un anticuerpo secundario fluorescente se une al anticuerpo primario ya fijado al antígeno fúngico, amplificando la señal y mejorando la sensibilidad diagnóstica; la sensibilidad

de estas técnicas varía entre el 48 % y el 100 %; y, la especificidad oscila entre el 81 % y el 100 %, dependiendo del tipo de muestra sean estas BAL, esputo inducido, tejido pulmonar y del método comparativo utilizado. Con la introducción de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, especialmente la PCR, se revolucionó el diagnóstico de *P. jirovecii*, es así que, desde finales de los años noventa, la PCR ha superado en sensibilidad y especificidad a métodos tradicionales; la PCR amplifica secuencias específicas del ADN del hongo a partir de muestras respiratorias, siendo el lavado broncoalveolar (BAL) la muestra de referencia, es fundamental seleccionar cebadores altamente específicos para evitar falsos positivos; y, procesar las muestras rápidamente para preservar la integridad del material genético, el ADN puede ser extraído mediante métodos como columnas de sílice o perlas magnéticas, la PCR en tiempo real (qPCR) permite no solo la detección cualitativa, sino también la cuantificación del patógeno, siempre que se utilicen estándares calibrados (Jaramillo Cartagena et al., 2025).

Una alternativa reciente es la amplificación isotérmica por LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification), que se realiza a temperatura constante y sin termociclador, lo cual la hace adecuada para entornos con recursos limitados, LAMP ha mostrado sensibilidades cercanas al 87,5 % en casos confirmados de PCP y supera en detección a métodos como la tinción de plata (GMS); sin embargo, tanto LAMP como PCR pueden detectar colonización asintomática, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, por lo que su interpretación debe considerar el cuadro clínico y los hallazgos de imagen, aunque se han propuesto umbrales de carga genética para distinguir infección activa de colonización, aún no existen criterios validados debido a la variabilidad entre laboratorios, métodos, unidades de medición y tipos de muestra; además de las técnicas moleculares, los biomarcadores fúngicos y de respuesta del huésped constituyen herramientas diagnósticas complementarias, uno de los más utilizados es el β -D-glucano (BDG), componente de la pared celular fúngica, esta prueba, especialmente útil cuando no se pueden obtener muestras respiratorias invasivas, se realiza en suero mediante ensayos aprobados como el Fungitell®, un valor ≥ 200 pg/mL, en el contexto de síntomas compatibles y PCR positiva, apoya firmemente el diagnóstico de PCP; no obstante, se deben considerar posibles falsos positivos por exposición a productos quirúrgicos, antibióticos o hemoderivados. Otra alternativa es el test Wako-BDG, que emplea un método turbidimétrico y ofrece mayor robustez en muestras lipémicas o hemolizadas; ambos ensayos permiten cuantificar el BDG, lo que podría correlacionarse con la carga fúngica, evolución clínica y respuesta terapéutica, aun así, su utilidad diagnóstica en otros líquidos biológicos como BAL o LCR está en evaluación. En cuanto a biomarcadores de respuesta del huésped, la elevación de la

lactato deshidrogenasa (LDH) es frecuente en PCP, aunque inespecífica, también se han estudiado las proteínas surfactantes SP-A y SP-D como marcadores de daño alveolar inducido por *P. jirovecii*; por último, las pruebas serológicas (ELISA) que detectan IgG e IgM específicas han mostrado buen rendimiento analítico, pero su aplicabilidad clínica es limitada debido a la alta seroprevalencia poblacional, reflejo de exposiciones previas al hongo (Jaramillo Cartagena et al., 2025).

A pesar de los avances recientes, persisten importantes brechas en el diagnóstico y manejo de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), particularmente en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH, en 2020 y 2021, el consorcio EORTC/MSGERC revisó las definiciones de enfermedad fúngica invasiva, incorporando criterios más específicos que permiten clasificar la PCP como enfermedad probable o probada, en función de factores del huésped, manifestaciones clínicas y hallazgos micológicos, estos incluyen tinciones tradicionales, inmunofluorescencia directa, PCR cuantitativa en tiempo real y detección sérica de β -D-glucano (BDG); no obstante, estas definiciones también ponen de manifiesto las limitaciones actuales en la capacidad diagnóstica, como la baja disponibilidad de pruebas moleculares específicas (NAAT) con aprobación regulatoria por ejemplo, por la FDA y la falta de un sistema de cultivo in vitro viable para *P. jirovecii*, lo que obstaculiza tanto el diagnóstico de certeza como la investigación del patógeno; en efecto y ante este panorama, se están evaluando estrategias diagnósticas emergentes, como la detección de ADN libre de células (cfDNA) en plasma y la utilización combinada de biomarcadores (PCR + BDG), con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, en especial en casos con hallazgos poco concluyentes; en cuanto al tratamiento, el trimetoprim-sulfametoxazol continúa siendo la terapia de primera línea, sin embargo, la identificación creciente de mutaciones en los genes que codifican las enzimas blanco como las dihidropteroato sintasa (DHPS) y dihidrofolato reductasa (DHFR), ha suscitado preocupación respecto a la posible resistencia al tratamiento, a pesar de ello, las pruebas moleculares para la detección de estas mutaciones aún no están disponibles comercialmente ni han sido estandarizadas, lo que representa una limitación adicional en la práctica clínica y en la vigilancia terapéutica de la PCP (Jaramillo Cartagena et al., 2025).

Las herramientas diagnósticas disponibles para *Histoplasma capsulatum* incluyen el cultivo, el examen histopatológico, la detección de antígenos en suero y orina, así como pruebas serológicas, cuya utilidad varía según el sitio de la infección, el estado inmunológico del paciente y la carga fúngica, la detección de antígenos en orina y suero se ha convertido en una estrategia ampliamente empleada, mostrando mayor precisión en casos de

histoplasmosis diseminada, especialmente en pacientes con infección por VIH; desde 2011 se cuenta con el ensayo IMMY Histoplasma EIA, aprobado por la FDA, empresas están actualmente desarrollando pruebas rápidas tipo flujo lateral (LFA), una de estas nuevas pruebas es la LFA OIdx, una prueba cualitativa de detección de antígeno urinario, su desempeño ha sido validado en pacientes con VIH, pero faltan datos sobre su utilidad en otras poblaciones, por ello, se ha llevado a cabo una evaluación de su rendimiento diagnóstico en pacientes con y sin VIH, así como con enfermedad diseminada o pulmonar, utilizando muestras de orina recolectadas previamente para la prueba MVista, sin requerir nuevo consentimiento informado. Las pruebas OIdx se aplicaron siguiendo estrictamente el protocolo del fabricante y se repitieron en caso de resultados inválidos, se han recopilado datos clínicos y de laboratorio para clasificar a los pacientes según los criterios adaptados del EORTC/MSGERC como casos de histoplasmosis probada, probable, posible o como controles sin infección, se ha realizado análisis de sensibilidad, especificidad y concordancia en los ensayos. En este sentido, es factible mencionar a la endocarditis infecciosa, una patología infrecuente, pero de alta gravedad que compromete el endotelio cardíaco y se asocia con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, aunque los principales agentes causales son bacterianos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*; las etiologías fúngicas representan apenas entre el 1 y el 3 % de los casos, siendo *Candida* el hongo más frecuente, seguido por *Aspergillus*; y, en casos más raros, *Histoplasma capsulatum*, cuya transmisión suele estar relacionada con la inhalación de esporas en ambientes contaminados por excrementos de aves o murciélagos; aunque habitualmente *H. capsulatum* produce cuadros respiratorios leves o subclínicos, en circunstancias excepcionales puede diseminarse y originar endocarditis, sobre todo en pacientes con valvulopatías o prótesis cardíacas, hasta la fecha, se han documentado menos de 100 casos de endocarditis por *H. capsulatum*, lo que refleja tanto su rareza como las dificultades diagnósticas asociadas; en efecto, el diagnóstico requiere una combinación de métodos, incluyendo pruebas de antígeno en orina o suero, serologías, hemocultivos y estudios histopatológicos, todos ellos con limitaciones como baja sensibilidad en fases iniciales o posibilidad de falsos negativos. Estas limitaciones son especialmente críticas en regiones endémicas con acceso restringido a herramientas diagnósticas especializadas, en este escenario, ha surgido la secuenciación de ADN microbiano libre de células (cfDNA) como una alternativa innovadora de alto rendimiento, una de las plataformas más destacadas es la prueba Karius®, basada en secuenciación metagenómica y algoritmos de inteligencia artificial, capaz de detectar más de mil microorganismos simultáneamente; esta técnica fue determinante en el diagnóstico de un caso inusual de endocarditis por *H. capsulatum* en una

válvula protésica, el cual no fue detectado mediante pruebas convencionales de antígeno en orina, evidenciando su potencial como herramienta complementaria en el abordaje diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas de baja frecuencia (Burrows et al., 2024; Patel et al., 2025).

Actualmente, la caracterización de *Trichophyton indotineae* se lleva a cabo mediante técnicas moleculares avanzadas, centradas en la secuenciación de la región transcrita interna (ITS) del ADN, un marcador genético estandarizado para la identificación fúngica, el ADN genómico se extrae de los aislados clínicos sospechosos, seguido de la amplificación de la región ITS por PCR y su posterior secuenciación; las secuencias resultantes son comparadas con bases de datos públicas utilizando el algoritmo BLAST y depositadas en GenBank para su referencia, con la finalidad de determinar el perfil de susceptibilidad antifúngica, se implementan ensayos de microdilución en caldo conforme a los lineamientos M27-A3 del CLSI, estableciendo las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) tras una incubación de 96 horas a 35 °C. Paralelamente, se realiza la secuenciación completa del genoma de los aislados con el fin de explorar su relación filogenética, las lecturas crudas se procesan con la plataforma CLC Genomics Workbench, ensamblando los genomas de novo y comparándolos con secuencias de referencia de *T. indotineae* disponibles en GenBank; en el caso de los aislados originarios de EE. UU., las lecturas son alineadas al genoma de referencia de la cepa india TIMM20114, permitiendo identificar variantes de un solo nucleótido (SNV) y construir árboles filogenéticos detallados. A partir de estos datos, se obtienen también la secuencia aminoacídica de la escualeno epoxidasa (SQLE), enzima blanco de la terbinafina, y se analizan sus mutaciones asociadas a resistencia; para investigar el mecanismo molecular de esta resistencia, se genera un modelo tridimensional de la proteína SQLE de *T. indotineae* mediante herramientas como AlphaFold y Swiss-Modeler; la estructura tridimensional del fármaco terbinafina se obtuvo desde PubChem, y se llevaron a cabo simulaciones de acoplamiento molecular (docking) utilizando QuickVina2 y AutoDock Vina, alineando la terbinafina con estructuras cristalinas de SQLE humana unida a inhibidores para definir el sitio activo inicial. Las interacciones moleculares resultantes son visualizadas con ChimeraX; y, las ilustraciones finales son compuestas con GIMP para su presentación, este enfoque integral combina análisis genómico, ensayos fenotípicos y modelado estructural para esclarecer tanto la identidad del patógeno como los mecanismos subyacentes a su resistencia farmacológica (Caplan et al., 2024).

Es menester mencionar que, el diagnóstico clásico de las infecciones por dermatofitos en medicina se basa en dos métodos principales: el examen microscópico directo y el cultivo de muestras clínicas, como raspados de piel, fragmentos ungueales o cabellos afectados, sin embargo, el análisis

histopatológico puede ser útil en ciertos casos, pero rara vez se emplea de forma habitual por su carácter invasivo y su limitada utilidad práctica; en el examen directo, la muestra se trata con una solución aclaradora que habitualmente es el hidróxido de potasio (KOH) y se observa al microscopio entre porta y cubreobjetos, permitiendo visualizar estructuras fúngicas como hifas, en efecto, este método tiene limitaciones significativas como su sensibilidad baja, requiere experiencia técnica para su correcta interpretación y no permite diferenciar con certeza entre dermatofitos, mohos u otros hongos filamentosos, lo que incrementa el riesgo de errores diagnósticos, especialmente en laboratorios sin formación específica en micología; por otro lado, el cultivo fúngico aunque más específico, implica largos tiempos de espera usualmente entre 3 y 4 semanas y se realiza en medios como agar Sabouraud, con o sin cicloheximida para evitar el crecimiento de contaminantes; algunas especies, como *Trichophyton verrucosum*, crecen lentamente, lo que obliga al uso de medios enriquecidos o subcultivos en medios pobres para inducir la esporulación y así facilitar la identificación. Ante estas dificultades, las herramientas moleculares en especial la PCR multiplex, han emergido como alternativas prometedoras, estas técnicas permiten detectar ADN fúngico con mayor rapidez y precisión, acortando considerablemente los tiempos diagnósticos y reduciendo la carga operativa del laboratorio; si bien diversos ensayos de PCR en tiempo real han mostrado resultados positivos en estudios preliminares, su aplicación generalizada aún está limitada por la falta de estandarización y validación clínica, actualmente ya se encuentran disponibles algunas pruebas comerciales dirigidas a los dermatofitos más frecuentes, pero aún es necesario evaluar su desempeño en entornos clínicos reales antes de su incorporación definitiva a la rutina diagnóstica (Harel et al., 2024).

Con todo lo señalado anteriormente es factible mencionar que constituye un gran desafío para la práctica clínica la identificación de los hongos que causan infecciones, saber con precisión qué hongo está provocando una infección es fundamental para elegir el tratamiento correcto y mejorar el pronóstico del paciente, hoy se sabe que tratar estas infecciones con un solo medicamento, como la anfotericina B, suele no ser suficiente; por eso, conocer exactamente qué tipo de hongo está involucrado permite tomar decisiones médicas más efectivas y también entender mejor cómo se comporta esa infección en otras personas o regiones. El primer paso para identificar un hongo es ver si tiene forma de levadura o forma filamentosa o micelial, esto se puede hacer observando cómo crecen sus colonias: las levaduras suelen formar colonias pequeñas, suaves y pálidas, mientras que los hongos filamentosos crecen en colonias grandes, con formas y colores variados; luego, bajo el microscopio, se pueden observar detalles más precisos que ayudan a determinar de qué

hongo se trata.; en el caso de las levaduras, muchas veces se necesitan pruebas bioquímicas que revelan cómo metabolizan ciertas sustancias, pero hoy en día como se ha señalado, se utilizan técnicas más modernas como el análisis molecular, inmunológico y proteómico, que permiten identificar al hongo con mayor precisión y rapidez. Entre los métodos más utilizados destacan dos principalmente: a) FISH con sondas PNA, una técnica que utiliza moléculas fluorescentes para detectar el material genético de especies como *Candida albicans* directamente desde muestras de sangre, que reporta resultados en 30 a 90 minutos; y, b) MALDI-TOF, una técnica de espectrometría de masas que analiza las proteínas del hongo para identificarlo en solo 10 minutos por muestra, es rápida, precisa y económica, aunque no siempre logra identificar hongos menos comunes si no están en la base de datos. Cuando se trata de hongos filamentosos, como los mohos, todavía se usa mucho la observación microscópica para identificarlos, se presta atención a la forma y el tamaño de las esporas, la estructura de las hifas y cómo se organizan, también se consideran factores como si producen melanina o si cambian de forma con la temperatura; cada vez se desarrollan más pruebas basadas en ADN como la amplificación de regiones ITS, que permiten identificar hongos con rapidez y sin necesidad de cultivar muestras, aunque aún dependen de que existan bases de datos genéticas bien construidas. Además de identificar el tipo de hongo, también se puede detectar si una infección está activa, para eso existen pruebas que buscan anticuerpos, antígenos o metabolitos fúngicos en la sangre u otros fluidos del cuerpo, por ejemplo, se puede detectar un azúcar llamado galactomanano para saber si hay una infección por *Aspergillus*; también se pueden buscar polisacáridos de la pared celular de *Cryptococcus* o *Histoplasma* para confirmar esas infecciones rápidamente; otro ejemplo es el 1,3- β -glucano, una molécula que se encuentra en muchos hongos y cuya presencia en la sangre indica que hay una infección fúngica activa. Incluso ciertos metabolitos específicos pueden indicar qué tipo de hongo está causando el problema, como el D-arabinitol que puede sugerir una candidiasis diseminada; y, el D-manitol en los pulmones puede apuntar a una aspergilosis; aunque algunas de estas pruebas aún están reservadas a laboratorios especializados, los avances en este campo están transformando la forma en que se detectan y tratan las infecciones por hongos, permitiendo diagnósticos más rápidos, tratamientos más precisos y una mejor atención para los pacientes (Murray et al., 2021).

En este contexto, lo que la ciencia médica está logrando en materia del diagnóstico moderno de las infecciones fúngicas es muy relevante, una de las herramientas más prometedoras que posee hoy para detectar hongos directamente en muestras clínicas es la técnica conocida como PCR (reacción en cadena de la polimerasa); esta técnica permite buscar fragmentos muy

específicos del ADN del hongo, sin necesidad de cultivarlo primero, en los últimos años, los investigadores han estudiado muchas secuencias genéticas que podrían servir como verdaderos Arcos, Presillas y Verticilos, para identificar a los hongos más comunes que causan infecciones graves o en personas con el sistema inmune debilitado. Además, se están desarrollando tecnologías todavía más avanzadas, como los chips de ADN en tiempo real y métodos que combinan nanotecnología con resonancia magnética para hacer diagnósticos más rápidos y precisos, aunque por ahora estas herramientas todavía no están disponibles en la mayoría de los laboratorios, su llegada al ámbito clínico parece cada vez más cercana. En este sentido, por ejemplo, un estudio reciente que analizó muchos trabajos sobre el uso de la PCR para detectar *Candida*, mostró que los mejores resultados se obtenían cuando se analizaba sangre entera, se usaban varios genes como blancos, como los del ARN ribosomal o el gen P450; y, cuando la técnica podía detectar cantidades muy pequeñas de hongo, tan bajas como 10 unidades formadoras de colonias por mililitro. Gracias a los avances tecnológicos, en un futuro cercano podríamos detectar hasta una sola unidad por mililitro de sangre, lo que aumentaría mucho la sensibilidad de la prueba, pero no solo se busca al hongo directamente en el cuerpo, también es muy útil identificarlo en cultivos de laboratorio, es por ello que se utilizan técnicas inmunológicas, moleculares y de análisis de proteínas, a través de las sondas de ADN que permiten identificar hongos especiales, como los que cambian de forma con la temperatura, es decir, los dimórficos muy comunes en ciertas regiones. El análisis del ADN ribosomal se usa cada vez más para reconocer tanto levaduras como mohos u hongos filamentosos, incluso aquellos que no se ven con tanta frecuencia; la tecnología MALDI-TOF, que analiza proteínas, está ganando terreno como una forma muy rápida, precisa y económica de identificar hongos directamente desde el cultivo; por otro lado, también existen pruebas inmunológicas, como la inmunodifusión de exoantígenos, que han sido muy útiles para detectar hongos como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* o *Coccidioides immitis*, estas pruebas tienen la ventaja de que no es necesario demostrar que el hongo cambia de forma según la temperatura, algo que antes era clave para su identificación. En definitiva, el diagnóstico de las infecciones por hongos está evolucionando rápidamente, hoy se cuenta con una combinación de técnicas que permiten detectar más rápido, con mayor precisión y con menos recursos a los hongos que causan enfermedades graves, esto no solo mejora el tratamiento, sino también el pronóstico de los pacientes (Murray et al., 2021).

El diagnóstico de infecciones causadas por los hongos *Scedosporium* y *Lomentospora prolificans* todavía depende en gran medida de técnicas tradicionales, estas incluyen el examen directo de muestras clínicas al microscopio, el análisis histopatológico y el cultivo en medios específicos para

hongos; aunque actualmente existen herramientas moleculares más modernas, estos métodos convencionales siguen siendo muy utilizados en los laboratorios debido a su accesibilidad y eficacia diagnóstica en muchos casos; cuando se realiza una biopsia de tejido, las muestras se tiñen con colorantes especiales como la plata metenamina de Gomori, hematoxilina-eosina o ácido peryódico de Schiff, que permiten visualizar la presencia de estructuras fúngicas, sin embargo, estas tinciones no permiten diferenciar claramente entre especies como *Scedosporium*, *L. prolificans*, *Aspergillus* o *Fusarium*, debido a que todas presentan hifas hialinas, es decir, filamentos sin color con separaciones internas o septos y ramificaciones que pueden parecer similares, no obstante, ciertos patrones de crecimiento pueden ser indicios útiles: por ejemplo, las hifas de *Scedosporium* y *L. prolificans* pueden mostrar ramificaciones irregulares, conidios dentro de los vasos sanguíneos o formando estructuras en forma de H que ayudan a sospechar su identidad, además, *L. prolificans* puede producir pigmentos oscuros debido a melanina, lo que también es una pista relevante. Estudios tanto en humanos como en modelos animales han demostrado que estos hongos pueden invadir diversos órganos, como el cerebro, los riñones o el bazo; y, provocar necrosis, inflamación granulomatosa o formación de abscesos, en biopsias de personas infectadas se han encontrado hifas dentro de bronquiolos rodeadas por neutrófilos, estructuras globosas compatibles con clamidosporas y microconidios en forma de huevo que crecen sobre células especializadas, estas características microscópicas son consistentes con los hallazgos observados también en modelos murinos; en cuanto a técnicas moleculares, aunque se han desarrollado sondas de ADN específicas para identificar *Scedosporium*, su uso aún no está generalizado en los laboratorios de rutina, por lo que su papel clínico sigue siendo limitado, por ahora, el cultivo continúa siendo una herramienta fundamental para aislar estos hongos a partir de muestras clínicas como sangre, tejidos, esputo, líquido de lavado broncoalveolar, piel o líquido vítreo, para este propósito se utilizan medios micológicos estándar como el agar dextrosa de Sabouraud; cuando los hongos se aíslan a partir de muestras de sitios normalmente estériles, como sangre o tejidos profundos, su presencia se considera clínicamente relevante, sin embargo, dado que en las vías respiratorias es frecuente encontrar otros hongos de crecimiento más rápido como *Candida* o *Aspergillus*, es recomendable usar medios semiselectivos que favorezcan el crecimiento de *Scedosporium* y eviten que estos otros lo oculten. Entre los medios utilizados se encuentran aquellos que contienen antifúngicos como benomilo o diclorán, los cuales bloquean a los hongos que no pertenecen al género *Scedosporium*, algunos de estos medios deben prepararse en el laboratorio y no están disponibles comercialmente, pero otros como el DRBC o el agar Mycosel sí lo

están, aunque este último no sirve para *L. prolificans* porque contiene cicloheximida, un compuesto que inhibe su crecimiento, por ello, se recomienda utilizar una combinación de medios convencionales y selectivos para mejorar las probabilidades de detectar estos hongos en muestras respiratorias (Neoh et al., 2024).

Cuando estos hongos crecen en el laboratorio, sus colonias presentan características macroscópicas y microscópicas que ayudan a reconocerlas, por ejemplo, *L. prolificans* forma colonias planas de color oscuro con una textura similar a la gamuza, mientras que al microscopio presenta hifas pigmentadas y conidios ovalados naciendo de estructuras hinchadas en la base con forma de matraz; las especies *Scedosporium apiospermum* y *S. boydii* forman colonias similares entre sí, de apariencia algodonosa y grisácea, difíciles de distinguir visualmente; en cambio, *S. aurantiacum* presenta un color más amarillento o marrón, crece formando anillos y puede desarrollarse a temperaturas elevadas hasta 45 °C, lo que puede ser útil como dato diferencial, no obstante, todas estas especies comparten una morfología microscópica parecida, con hifas septadas y conidios ovoides, lo que dificulta su identificación precisa solo por el aspecto. Frente a estas limitaciones, ha surgido una herramienta moderna: la espectrometría de masas MALDI-TOF MS, que permite identificar hongos de forma rápida mediante el análisis de sus proteínas, este método ha ganado popularidad por ser más veloz que la observación morfológica o la secuenciación genética, aunque su efectividad depende de dos factores clave, por un lado, el procedimiento de extracción de proteínas; y, por otro, la calidad de las bases de datos utilizadas para comparar los resultados, a pesar de sus ventajas, esta tecnología aún necesita mejoras en estos aspectos antes de consolidarse como una herramienta rutinaria y universal en el diagnóstico de estas infecciones fúngicas. En este contexto es útil mencionar que la sepsis neonatal, ya sea causada por bacterias o por hongos, representa una de las amenazas más serias para la vida de los recién nacidos, especialmente en aquellos con muy bajo peso al nacer, esta condición puede clasificarse según el momento en que aparece: la de inicio temprano ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida; y, aunque es menos común, afecta entre el 0,1% y el 1,9% de estos lactantes; en cambio, la sepsis de inicio tardío, que se desarrolla después de las 72 horas, es mucho más frecuente y puede presentarse en hasta un 20% de los recién nacidos de muy bajo peso, lo más alarmante es que la sepsis tardía no solo aumenta el riesgo de muerte con tasas de mortalidad que pueden alcanzar el 36% en infecciones por bacterias gramnegativas, sino que también se asocia con múltiples complicaciones clínicas y secuelas a largo plazo, entre las complicaciones inmediatas que pueden desencadenarse por una sepsis neonatal están la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante, la necesidad de nutrición

parenteral prolongada y la permanencia de accesos intravasculares, todos factores que incrementan el tiempo de hospitalización, pero el daño no se detiene ahí, incluso después de superar la infección, muchos de estos pacientes desarrollan alteraciones neurológicas graves; estudios de seguimiento han demostrado que la sepsis en los primeros días de vida se relaciona con una mayor probabilidad de parálisis cerebral, problemas visuales y retrasos en el desarrollo neuropsicomotor medidos por escalas como Bayley, lo que subraya la importancia de un diagnóstico oportuno y preciso, sin embargo, uno de los mayores desafíos es que los síntomas clínicos de la sepsis en los neonatos suelen ser inespecíficos, lo que puede retrasar la intervención adecuada, a la vez, el sobrediagnóstico por temor a perder una infección real puede conducir al uso excesivo de antibióticos, favoreciendo la aparición de resistencias antimicrobianas y aparición de procesos fúngicos. Aquí es donde el diagnóstico microbiológico cobra un papel central y fascinante, aunque los cultivos tradicionales siguen siendo un pilar en el diagnóstico, el desarrollo de técnicas moleculares ha revolucionado el enfoque clínico, como se ha recalcado, las pruebas como la PCR, permiten detectar la presencia de material genético microbiano y fúngico en menos de 12 horas, una velocidad impensable en comparación con los días que requiere un cultivo convencional, estas técnicas tienen, además, una sensibilidad muy superior, lo que las convierte en una herramienta poderosa para detectar infecciones incluso cuando la cantidad de microorganismos es muy baja. La PCR puede enfocarse en regiones específicas del genoma bacteriano, como el gen del ARNr 16S, o del genoma fúngico, como las regiones espaciadoras transcritas internas, lo que permite una identificación precisa del patógeno involucrado, no obstante, estas pruebas no son perfectas, aunque son rápidas y sensibles, no aportan información sobre la susceptibilidad antimicrobiana del microorganismo, es decir, no indican directamente qué tratamiento será más eficaz, además, tienen el riesgo de detectar fragmentos de ADN de microorganismos muertos o no relacionados con la infección real del paciente, lo que puede llevar a errores diagnósticos, también existe la barrera económica y logística, ya que no todos los hospitales cuentan con la infraestructura necesaria para implementarlas de forma rutinaria. En definitiva, el diagnóstico micológico y bacteriológico en neonatología no solo es una herramienta técnica: es una puerta crítica hacia decisiones clínicas que pueden cambiar el destino de un recién nacido vulnerable, entender sus fundamentos, limitaciones y potencial no solo es útil, sino esencial para cualquier futuro médico que aspire a brindar una atención neonatal de calidad (Dierikx et al., 2025; Neoh et al., 2024).

En este sentido y para lograr una identificación molecular precisa de hongos del género *Scedosporium* y *Lomentospora prolificans*, es fundamental emplear

bases de datos de referencia confiables como MycoBank, que permiten comparar secuencias genéticas mediante alineamientos por pares, además de la secuenciación de ADN, se han desarrollado distintas técnicas de tipificación molecular que permiten comprender la epidemiología de estas especies, diferenciar cepas y rastrear fuentes de infección durante brotes. Entre los métodos más empleados se encuentran la huella genética por PCR, AFLP, RFLP y MLST, siendo este último el más robusto y preciso, aunque requiere experiencia técnica para su implementación, lo que limita su uso en laboratorios clínicos convencionales; dado que el diagnóstico temprano es esencial para iniciar un tratamiento oportuno, muchos laboratorios han comenzado a utilizar pruebas moleculares directas en muestras clínicas, aunque todavía no existen ensayos comerciales estandarizados para estas especies, se han desarrollado ensayos de PCR multiplex y en tiempo real que permiten detectar directamente *S. apiospermum*, *S. aurantiacum* y *L. prolificans* en muestras respiratorias o tejidos, con buena especificidad y utilidad complementaria al cultivo, aunque con sensibilidad variable dependiendo del tipo de muestra y la presencia de inhibidores, también se emplean técnicas de PCR de amplio espectro o panfúngicas dirigidas a regiones ITS o 28S del ADN ribosomal, útiles para detectar hongos en tejidos frescos o fijados, especialmente cuando se observan elementos fúngicos al microscopio, estas técnicas, apoyadas por la secuenciación del ADN, muestran alta sensibilidad y especificidad cuando se aplican adecuadamente; en el caso del complejo *S. apiospermum*, debido a su gran variabilidad genética, puede ser necesario analizar otros genes como la β -tubulina o el factor de elongación 1-alfa para lograr una identificación precisa, por otro lado, las pruebas serológicas, como la detección del 1,3- β -D-glucano en suero, se han utilizado como herramienta complementaria, mostrando sensibilidad aceptable; por lo tanto, el diagnóstico de escedosporiosis y lomentosporiosis debe apoyarse en un enfoque integral que combine herramientas moleculares, análisis histopatológico y pruebas convencionales para lograr una identificación confiable (Dierikx et al., 2025).

En efecto, algunos componentes presentes en la superficie o el interior de *Scedosporium* y *Lomentospora prolificans* podrían tener un valor diagnóstico importante, por ejemplo, proteínas como la catalasa citosólica y moléculas sideróforas que ayudan a captar hierro han sido identificadas como posibles antígenos útiles en este contexto; se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos que permiten distinguir entre especies, uno de estos anticuerpos se une a una proteína de 120 kDa que se encuentra en las paredes celulares de las esporas e hifas de *S. apiospermum*, mientras que otro reconoce una enzima esencial en la producción de melanina en *L. prolificans*, también se han probado técnicas serológicas, como ELISA, usando extractos

proteicos completos de *S. boydii*, que lograron detectar anticuerpos IgG en pacientes con fibrosis quística; incluso se ha desarrollado un ensayo inmunológico rápido que puede identificar estos anticuerpos en menos de 15 minutos a partir de conidios e hifas de la misma especie; por otro lado, las herramientas de secuenciación de nueva generación (NGS) han abierto posibilidades interesantes para el estudio genético de estos hongos, desde que se publicaron los primeros borradores de sus genomas, se han utilizado tecnologías como Oxford Nanopore (MinION) y programas de ensamblaje bioinformático para obtener información detallada sobre su material genético, por ejemplo, se ha descrito que el genoma de *L. prolificans* tiene más de 37 millones de pares de bases y cerca de 9 mil genes, en efecto, métodos como MaSuRCA, MeDuSA o BUSCO han sido fundamentales para organizar correctamente las secuencias y evaluar la calidad del ensamblaje, pero existen varios obstáculos: el gran tamaño y complejidad de estos genomas, la falta de genomas de referencia bien caracterizados para estas especies; y, la dificultad de establecer un umbral genético claro que permita determinar si dos cepas son genéticamente iguales o diferentes. La recombinación genética y la variabilidad natural entre cepas también dificultan esta tarea, sobre todo porque aún no se conoce con precisión cómo varía el genoma de estas especies en entornos clínicos u hospitalarios, a pesar de estas limitaciones, existe al menos un caso documentado en el que se utilizó NGS para diagnosticar una infección pulmonar por *L. prolificans* directamente a partir de líquido broncoalveolar en un paciente inmunocompetente, diagnóstico que luego fue confirmado por PCR. De lo anteriormente expuesto se deduce que en la práctica clínica, los métodos disponibles para diagnosticar estas infecciones van desde los cultivos tradicionales hasta herramientas moleculares avanzadas como la PCR, pruebas serológicas e incluso análisis metagenómicos; la selección del método más adecuado dependerá tanto del contexto clínico como de los recursos del laboratorio; idealmente, se deben recolectar muestras directamente del sitio de sospecha infecciosa, como sangre o tejido, para aplicar tanto técnicas de cultivo como pruebas moleculares, dentro de estas últimas, las PCR específicas para *Scedosporium* o *Lomentospora* y los enfoques panfúngicos pueden ser útiles, siempre que el laboratorio tenga la capacidad técnica para realizarlas (Dierikx et al., 2025).

En otro contexto, el diagnóstico tradicional de la talaromicosis, una infección fúngica causada por *Talaromyces marneffe*, se ha basado principalmente en el cultivo del hongo a partir de muestras clínicas, seguido del análisis microscópico de su morfología, aunque este método ha sido confiable durante décadas, presenta una gran limitación: el tiempo que requiere para obtener resultados, que puede variar desde varios días hasta más de dos semanas; esta demora es crítica en pacientes inmunocomprometidos, donde la infección

puede progresar rápidamente, lo que ha impulsado el desarrollo de métodos diagnósticos más rápidos, precisos y accesibles que no dependan del cultivo. Entre las alternativas más prometedoras se encuentran técnicas como la PCR, ELISA (ensayos inmunoenzimáticos) y la secuenciación de nueva generación (NGS), que han demostrado una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de *T. marneffe*; en este sentido, la PCR en sus distintas modalidades, es decir, PCR en tiempo real, PCR anidada y la hibridación in situ, permiten obtener resultados en cuestión de horas; además, se han desarrollado pruebas serológicas e inmunológicas capaces de identificar antígenos o anticuerpos específicos contra este hongo, estas herramientas, al reducir drásticamente el tiempo de diagnóstico, pueden mejorar significativamente el pronóstico del paciente, especialmente cuando el tratamiento antifúngico se inicia de forma oportuna; sin embargo, a pesar de estos avances, la elección del método diagnóstico más adecuado sigue siendo un desafío, esta decisión depende de múltiples factores: la disponibilidad de recursos en el laboratorio, la experiencia del personal, el tipo de muestra clínica obtenida; y, las condiciones particulares del paciente, no existe una técnica única que sea universalmente preferida, debido a que la sensibilidad y especificidad pueden variar ampliamente según el método y el tipo de muestra sea sangre, orina, suero, LCR o tejido, esto obliga al clínico a tomar decisiones informadas sobre qué prueba utilizar en función del contexto clínico y logístico, lo que representa un reto constante en el diagnóstico de infecciones diseminadas por *T. marneffe*. Dentro de las estrategias moleculares, la PCR ha sido una herramienta clave desde su desarrollo en los años 80, en el caso de *T. marneffe*, se utilizan oligonucleótidos que reconocen secuencias específicas del ADN ribosómico como 5.8S y 18S rRNA, así como de genes estructurales como la β -tubulina, estas secuencias permiten distinguir con precisión esta especie de otros hongos similares; no obstante, la PCR convencional, aunque eficaz, puede ser laboriosa y requerir pasos posteriores que alargan el proceso, además, para obtener el ADN necesario muchas veces es necesario cultivar previamente el hongo, lo que representa una limitación importante. Frente a esta realidad, tecnologías más modernas como la secuenciación metagenómica (mNGS) ofrecen la ventaja de analizar directamente todas las secuencias microbianas presentes en una muestra, sin necesidad de cultivo previo, lo que permite diagnosticar infecciones mixtas o inusuales con mayor rapidez y exactitud; a pesar de su enorme potencial, estas técnicas siguen siendo costosas y requieren una infraestructura tecnológica avanzada, por lo que su uso está aún limitado a centros altamente especializados; es factible por tanto mencionar que en conjunto, las técnicas no basadas en cultivo representan una herramienta valiosa para mejorar el diagnóstico de la talaromicosis, pero su aplicación efectiva depende de múltiples variables clínicas, técnicas y

económicas que deben ser cuidadosamente consideradas en cada caso (Wei et al., 2025).

Es indispensable recordar que la PCR cuantitativa, también conocida como qPCR, no solo permite detectar la presencia de un microorganismo como *Talaromyces marneffe*, sino también estimar cuánta cantidad de su material genético hay en una muestra, en estudios clínicos, esta técnica ha demostrado ser más sensible que los hemocultivos tradicionales, con una sensibilidad cercana al 86%, lo que significa que puede detectar infecciones con mayor eficacia, incluso cuando la carga fúngica es baja, se ha aplicado con éxito en muestras de sangre completa, plasma, tejido de piel y ganglios linfáticos; no obstante, aunque el tiempo total de diagnóstico puede ser más corto que con métodos basados en cultivo, el procedimiento técnico es exigente y requiere personal entrenado, lo cual puede dificultar su implementación en todos los contextos clínicos, en efecto, el procesamiento de muestras de tejido para análisis patológico sigue siendo complejo y lento, lo que limita su uso rutinario. Otra técnica molecular de interés es la PCR anidada, que se basa en dos rondas sucesivas de amplificación para aumentar la sensibilidad de detección del ADN del hongo, se ha observado en estudios con pacientes con VIH, que esta técnica mostró mejores tasas de detección que la PCR en tiempo real, con una sensibilidad del 95%, en muestras de tejido conservadas en parafina, su capacidad para detectar pequeñas cantidades de ADN ha sido destacada, con límites de detección mucho más bajos que los de la PCR convencional; también ha mostrado ser útil en líquidos como el lavado broncoalveolar (BALF), lo cual representa una ventaja diagnóstica, debido a que permite evitar procedimientos invasivos como biopsias pulmonares; sin embargo, su ejecución es más compleja, por lo que requiere dos pares de cebadores y más tiempo de procesamiento, que puede incrementar los errores si no se realiza con cuidado. Una técnica más novedosa es la amplificación isotérmica mediada por bucle, conocida como LAMP, esta herramienta ofrece resultados rápidos en aproximadamente una hora y ha sido validada con cultivos puros y muestras de tejido, a pesar de su sencillez y velocidad, aún no se ha desarrollado una versión específica de LAMP para detectar *T. marneffe* en entornos clínicos, debido a dificultades técnicas como el diseño complejo de cebadores y la estructura de los productos de amplificación, lo cual limita su aplicabilidad. Como se ha indicado en párrafos anteriores, la secuenciación metagenómica de nueva generación (mNGS) representa un avance significativo en el diagnóstico de infecciones, debido a que permite analizar directamente el material genético ADN o ARN presente en una muestra clínica, sin necesidad de cultivo ni cebadores específicos, esta estrategia es especialmente útil en casos con infecciones mixtas, patógenos poco frecuentes o carga microbiana baja y a diferencia de la PCR, la mNGS puede

identificar múltiples microorganismos de manera simultánea, incluso cuando el ADN está degradado o en baja concentración. En pacientes con inmunodeficiencias congénitas, esta técnica ha mostrado una precisión diagnóstica muy alta, con sensibilidad del 100% y especificidad cercana al 99%, puede ofrecer resultados en poco más de un día e incluso en casos inusuales, como endocarditis causada por *T. marneffe*, ha demostrado utilidad para guiar decisiones clínicas rápidamente; aunque su rendimiento es sobresaliente, el elevado costo sigue siendo un obstáculo importante para su uso generalizado, especialmente en contextos con recursos limitados (Wei et al., 2025).

El diagnóstico de talaromicosis mediante estudios histopatológicos es posible utilizando muestras que van desde lesiones cutáneas superficiales hasta tejidos profundos, a diferencia de los cultivos, que pueden tardar varios días o semanas, los resultados histológicos suelen estar disponibles en un plazo de 24 horas hasta dos semanas, dependiendo del tipo de tejido y del laboratorio; esta técnica permite observar directamente al hongo y los cambios que produce en los tejidos del huésped, lo que puede facilitar una intervención médica oportuna, se utilizan diversas tinciones especiales, como Grocott (GMS), ácido peryódico de Schiff (PAS) y hematoxilina-eosina (H&E), que revelan la presencia de las levaduras de *Talaromyces marneffe*, usualmente en forma ovalada o redondeada dentro de macrófagos; a pesar de su utilidad, uno de los principales retos es la posibilidad de confundir a *T. marneffe* con otros hongos como *Histoplasma capsulatum*, debido a que las formas fúngicas pueden parecer similares al microscopio. La preparación de muestras para el análisis histológico puede ser laboriosa y compleja, además, la interpretación de los resultados requiere personal con experiencia, idealmente con revisión doble por parte de analistas independientes, lo que puede retrasar el diagnóstico final, por ello, otra opción útil es la tinción de Wright-Giemsa, que permite visualizar estructuras levaduriformes características de *T. marneffe* en aspirados de médula ósea, ganglios o frotis de piel, estas células muestran una septación central que las distingue de otras levaduras, como *Candida* o *Cryptococcus*, en otras palabras, esta característica morfológica puede ser una pista clave para orientar el diagnóstico en regiones endémicas. Por otra parte, la hibridación in situ (ISH) representa una herramienta más reciente que utiliza sondas de ADN o ARN marcadas para localizar secuencias específicas del hongo directamente en los tejidos, este método permite visualizar la pared celular de *T. marneffe* con gran claridad, diferenciándola con precisión de los tejidos del huésped, gracias a su especificidad, ISH puede superar algunas de las limitaciones de las tinciones convencionales, especialmente cuando las levaduras no presentan formas típicas o están presentes en baja cantidad. Además de las técnicas basadas en ADN o visualización directa, existen

pruebas rápidas inmunológicas que aprovechan la reacción entre antígenos del hongo y anticuerpos específicos, que se aplican comúnmente a muestras de sangre y permiten un diagnóstico rápido, sencillo y generalmente confiable, métodos como ELISA, la prueba de aglutinación con látex o los test inmunocromatográficos han sido ampliamente utilizados para detectar infecciones, incluyendo la talaromicosis, en efecto, son fáciles de estandarizar, requieren poco equipamiento y han demostrado buena sensibilidad. ELISA destaca por su versatilidad y precisión, puede emplearse tanto para detectar antígenos del hongo como los anticuerpos generados por el sistema inmune del paciente; utilizando proteínas específicas del hongo como Mp1p, investigadores han desarrollado versiones del ELISA con sensibilidades superiores al 90% en la detección de antígenos en orina o suero; en pacientes con VIH o inmunosupresión, combinar la detección de antígenos y anticuerpos puede aumentar significativamente la sensibilidad diagnóstica, ya que algunos pacientes no desarrollan una respuesta inmune detectable; no obstante, el ELISA puede presentar reacciones cruzadas con otros hongos no patógenos o con *Cryptococcus* y *Candida*, lo que puede generar falsos positivos, especialmente en regiones donde estas infecciones son frecuentes. Es posible afirmar entonces que, aunque los métodos inmunológicos como ELISA ofrecen ventajas significativas para el diagnóstico de *T. marneffe* por su rapidez y sensibilidad, aún deben superarse desafíos como la especificidad limitada y la reactividad cruzada; para un efectivo diagnóstico se debe tomar en cuenta las pruebas más específicas y sensibles que en acompañamiento de los hallazgos histopatológicos y clínicos, se permita llegar a un diagnóstico rápido y preciso en pacientes sospechosos de talaromicosis, sobre todo en zonas endémicas o en personas inmunocomprometidas (Wei et al., 2025).

A continuación, se menciona la prueba de aglutinación con látex (LA) como una técnica rápida que permite identificar antígenos de *Talaromyces marneffe* en muestras clínicas usando partículas recubiertas con anticuerpos específicos; a diferencia de otras pruebas más complejas, esta técnica no requiere equipos sofisticados ni personal altamente capacitado, lo que la convierte en una herramienta muy accesible, incluso en entornos con pocos recursos, su procedimiento es sencillo, visual y puede completarse en apenas dos minutos, además, tiene un bajo costo por muestra, lo que favorece su uso masivo en entornos clínicos y de campo. En efecto, estudios realizados con anticuerpos policlonales contra artroconidias inactivadas de *T. marneffe*, demostraron una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 99,3 %, lo que la posiciona como una opción confiable para el diagnóstico de talaromicosis; las pruebas inmunocromatográficas (ICT) también han emergido como una alternativa eficaz para detectar antígenos de *T. marneffe*, especialmente en orina, estas pruebas combinan un anticuerpo monoclonal altamente específico con

nanopartículas de oro para generar una señal visible en una tira reactiva, lo que permite obtener resultados en unos 20 minutos, en estudios realizados con un prototipo específico para *T. marneffe*, la ICT alcanzó una sensibilidad del 87,87 %, una especificidad del 100 % y una precisión global del 95,5 %, su facilidad de uso y rapidez hacen que esta herramienta sea especialmente útil en el contexto clínico, donde el tiempo y la simplicidad son factores clave en la atención a pacientes. En este sentido, el ensayo de galactomanano (GM) es otra técnica utilizada para detectar infecciones fúngicas, especialmente en pacientes con VIH/SIDA, este ensayo busca detectar un polisacárido que forma parte de la pared celular de hongos como *Aspergillus* y *Talaromyces*; aunque se desarrolló inicialmente para diagnosticar aspergilosis, también ha mostrado utilidad en la detección temprana de *T. marneffe*, sin embargo, uno de sus principales inconvenientes es la reactividad cruzada entre los galactomananos de ambos hongos, lo que puede generar confusión diagnóstica, aun así, en poblaciones donde la aspergilosis es rara, como ocurre en muchos pacientes con SIDA, el GM sigue siendo una herramienta valiosa (Wei et al., 2025).

Otra prueba serológica importante es la detección del 1,3- β -D-glucano (BDG), un componente común en la mayoría de los hongos patógenos, a diferencia del ensayo GM, que se limita a ciertos géneros, el BDG puede indicar la presencia de una amplia gama de hongos; actualmente, hay varios kits comerciales disponibles para su detección y se considera positiva una concentración igual o mayor a 0,1 ng/mL. En pacientes con talaromicosis, se han observado niveles elevados de BDG en el 82 % de los casos, especialmente en aquellos con antecedentes de viajes a zonas endémicas; en otro contexto, el líquido de lavado broncoalveolar (BALF), obtenido por broncoscopia, proporciona una muestra directa del tracto respiratorio inferior y es especialmente útil para el diagnóstico de infecciones pulmonares como la causada por *T. marneffe*, dado que este hongo afecta frecuentemente los pulmones, el BALF permite una detección más específica y sensible en comparación con otras muestras como sangre u orina, diversas investigaciones han demostrado la utilidad del análisis del BALF mediante técnicas avanzadas como la secuenciación metagenómica de próxima generación (mNGS), que ha sido capaz de identificar al patógeno incluso cuando los cultivos tradicionales fallan, además, la tinción de plata metenamina de Grocott (GMS) aplicada en citología en base líquida (LCT) ha mostrado ser un recurso prometedor para identificar el hongo en esta muestra. Por otro lado, las muestras de sangre siguen siendo una de las principales fuentes para el diagnóstico de talaromicosis por su fácil acceso y disponibilidad, este tipo de muestra permite detectar al hongo durante su fase sistémica, debido a que *T. marneffe* tiene la capacidad de sobrevivir y multiplicarse dentro de los macrófagos circulantes, es así que, en estudios comparativos, la mNGS ha mostrado un rendimiento

sobresaliente con sensibilidad y especificidad del 100 %, aunque su alto costo limita su uso generalizado; entre las pruebas moleculares, la PCR anidada ha sido la más sensible, mientras que la qPCR TaqMan ha mostrado la mayor especificidad, sin embargo, la complejidad de la sangre como matriz biológica puede interferir con la amplificación del ADN, lo que complica el desarrollo de pruebas moleculares confiables, es por ello que, aunque existen métodos prometedores, se requiere mayor desarrollo tecnológico para optimizar el diagnóstico de *T. marneffe* a partir de sangre completa (Wei et al., 2025).

A continuación, se presenta un resumen de lo más relevante del este capítulo de gran importancia para el diagnóstico de las infecciones fúngicas; es así que, las micosis engloban un amplio grupo de enfermedades causadas por hongos, que pueden ir desde infecciones superficiales sin mayor relevancia clínica hasta formas invasivas potencialmente letales, especialmente en pacientes con sistemas inmunológicos comprometidos. Los agentes responsables son diversos, desde especies frecuentes como *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Aspergillus*, hasta hongos filamentosos menos comunes y de identificación más compleja. Las micosis oportunistas presentan un reto particular debido a la gran variedad de hongos implicados y a las condiciones de base del huésped, un diagnóstico temprano y preciso requiere una colaboración estrecha entre médicos, micólogos y patólogos, manteniendo siempre una sospecha clínica alta, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como inmunosupresión, enfermedades hematológicas, trasplantes o uso prolongado de corticoides o antibióticos. El abordaje clínico de un paciente con sospecha de micosis debe incluir una exploración minuciosa de piel, mucosas y dispositivos médicos implantados, ya que lesiones aparentemente banales pueden ser manifestaciones tempranas de infecciones fúngicas sistémicas; para confirmar el diagnóstico, es esencial obtener muestras clínicas adecuadas, recolectadas de forma estéril y en cantidad suficiente, además de incluir información clínica relevante que oriente su procesamiento en el laboratorio, esto es especialmente importante en el caso de hongos dimórficos o si se trata de muestras de sitios no estériles. Los métodos diagnósticos disponibles incluyen cultivos, tinciones específicas, pruebas inmunológicas para detección de antígenos y técnicas moleculares como la PCR, las cuales han aumentado la velocidad y exactitud en la identificación de los agentes, sin embargo, la interpretación debe hacerse cuidadosamente, debido a que la presencia de hongos puede deberse a contaminación o colonización, no necesariamente a infección activa. Aunque idealmente las muestras deben enviarse rápidamente al laboratorio, un leve retraso no suele afectar la viabilidad del hongo, por lo que pueden conservarse temporalmente a 4 °C, la selección del tipo de muestra depende del sitio afectado y de la sospecha clínica; por ejemplo, en infecciones sistémicas, se

deben solicitar hemocultivos y cultivos de líquidos estériles, mientras que las lesiones cutáneas requieren biopsia para estudio histopatológico y cultivo; en infecciones mucosas como la oral o vaginal, el diagnóstico se basa más en la clínica y en la microscopía directa, debido a la posible contaminación de los cultivos, en casos gastrointestinales, la biopsia es más útil que el cultivo. Las muestras como esputo u orina recolectadas seriadamente tienen bajo valor diagnóstico por el riesgo de contaminación ambiental, la microscopía directa es una herramienta diagnóstica rápida y económica, capaz de identificar levaduras e hifas en menos de una hora, aunque es menos sensible que el cultivo y puede arrojar resultados falsos negativos o positivos, aun así, permite orientar el diagnóstico presuntivo y seleccionar el medio de cultivo adecuado. Para visualizar estructuras fúngicas se emplean varias tinciones: el blanco de calcofluor, útil por fluorescencia; la tinción de Gram, que permite identificar levaduras y algunas hifas; y, la tinción de Giemsa, especialmente valiosa para detectar *Histoplasma* en muestras de sangre o médula ósea. Para hongos como *Pneumocystis jirovecii*, se usan tinciones especiales como la metenamina de plata de Gomori y técnicas de inmunofluorescencia, tinciones adicionales como la hematoxilina-eosina, PAS y GMS se emplean en biopsias y citologías para identificar diversos hongos, con GMS y PAS ofreciendo mejor sensibilidad y especificidad que la hematoxilina-eosina; es así que, el estudio histopatológico, además de confirmar la presencia del hongo, puede evidenciar su invasión a tejidos, dato clave para diferenciar colonización de infección activa. Un caso especial es el de *Pneumocystis jirovecii*, un hongo atípico que no crece en medios de cultivo convencionales, lo que dificulta su diagnóstico, en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH/SIDA, su detección se basa en métodos indirectos como microscopía, PCR; y, en menor medida, pruebas inmunológicas; la muestra preferida es el lavado broncoalveolar, aunque también pueden usarse esputo inducido y biopsia pulmonar, entre las tinciones, destacan el blanco de calcofluor y la plata de Grocott, por su alta sensibilidad, otras técnicas como azul de toluidina, hematoxilina-eosina, PAS, Giemsa o Papanicolaou se usan según el tipo de muestra y las capacidades del laboratorio. Las técnicas de inmunofluorescencia han demostrado ser más sensibles que las tinciones convencionales en la detección de *P. jirovecii*, especialmente la fluorescencia directa (DFA) e indirecta (IFA), que permiten visualizar el hongo con gran especificidad; con la introducción de la PCR, el diagnóstico de esta neumonía cambió radicalmente, la PCR permite detectar el ADN del hongo con alta sensibilidad y especificidad, en el lavado broncoalveolar; para evitar errores, es crucial usar cebadores específicos y procesar las muestras rápidamente, la PCR en tiempo real (qPCR) incluso permite cuantificar la carga fúngica, lo que resulta muy útil en el seguimiento del paciente, un diagnóstico temprano de *P.*

jirovecii permite iniciar tratamiento oportuno, mejorando significativamente el pronóstico en pacientes inmunocomprometidos. En los últimos años, se han desarrollado nuevas herramientas diagnósticas para mejorar la detección de infecciones fúngicas invasivas, especialmente en poblaciones vulnerables como pacientes inmunosuprimidos, una de estas herramientas es la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), una técnica molecular que permite detectar ADN fúngico a temperatura constante sin necesidad de equipos sofisticados, esto la convierte en una opción útil en entornos con recursos limitados; en efecto, LAMP ha demostrado buena sensibilidad en casos confirmados de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), superando métodos convencionales como la tinción de plata, sin embargo, al igual que la PCR, puede detectar no solo infección activa, sino también colonización asintomática, lo que obliga a interpretar los resultados en conjunto con la clínica y estudios de imagen; aunque se han propuesto umbrales de carga genética para diferenciar colonización de infección real, no existen aún criterios validados de forma universal, debido a la heterogeneidad en los métodos y muestras empleadas. Además de las técnicas moleculares, ciertos biomarcadores fúngicos y de la respuesta del huésped ayudan a fortalecer el diagnóstico, el β -D-glucano (BDG), un componente de la pared celular de muchos hongos puede medirse en suero mediante ensayos como el Fungitell® y valores elevados apoyan fuertemente el diagnóstico de PCP, sin embargo, pueden presentarse falsos positivos en presencia de ciertos antibióticos, productos quirúrgicos o transfusiones. Otro método, el test Wako-BDG, ofrece mejores resultados en muestras lipémicas o hemolizadas, ambos permiten cuantificar el BDG, lo que podría reflejar la carga fúngica y evolución de la enfermedad, aunque su utilidad en otros líquidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo o el lavado broncoalveolar sigue bajo investigación; también se han evaluado biomarcadores como la lactato deshidrogenasa (LDH), frecuentemente elevada en PCP; y, proteínas surfactantes asociadas a daño pulmonar; las pruebas serológicas para IgG e IgM específicas de *P. jirovecii* tienen buen rendimiento técnico, pero su valor clínico es limitado debido a la alta seroprevalencia poblacional. A pesar de estos avances, aún existen dificultades en el diagnóstico de la PCP, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos sin VIH, es así que, el consorcio EORTC/MSGERC ha actualizado recientemente los criterios para definir enfermedades fúngicas invasivas, incorporando herramientas como la PCR cuantitativa y la detección sérica de BDG para clasificar la PCP como enfermedad probable o probada lamentablemente, la falta de métodos estandarizados, la escasa disponibilidad de pruebas aprobadas y la imposibilidad de cultivar *P. jirovecii* in vitro limitan la confirmación diagnóstica, por ello, se exploran estrategias emergentes como la detección de ADN libre de células (cfDNA) en sangre o el uso

combinado de PCR y BDG para aumentar la precisión diagnóstica. En el caso de *Histoplasma capsulatum*, las pruebas diagnósticas incluyen cultivo, histopatología, detección de antígenos y serología, la prueba de antígeno en orina y suero es ampliamente usada, especialmente en pacientes con VIH y enfermedad diseminada, ya que ofrece alta sensibilidad; el ensayo IMMY Histoplasma EIA, aprobado por la FDA, ha sido clave en esta estrategia y actualmente se desarrollan versiones rápidas como las pruebas tipo flujo lateral (LFA). La prueba OIDx, una de las nuevas LFAs, ha mostrado buen desempeño en personas con VIH, aunque falta información sobre su eficacia en otras poblaciones, para validar su utilidad, se han comparado con pruebas convencionales utilizando muestras ya recolectadas, clasificando a los pacientes según criterios adaptados del EORTC/MSGERC. Un ejemplo llamativo de infección fúngica poco común pero grave es la endocarditis por *H. capsulatum*, que afecta el endotelio cardíaco y es particularmente compleja de diagnosticar, aunque las formas respiratorias del hongo suelen ser leves, en pacientes con prótesis valvulares o valvulopatías puede diseminarse al corazón; la confirmación del diagnóstico requiere múltiples herramientas, incluyendo pruebas de antígeno, serologías, cultivos e histopatología, todas con limitaciones importantes. En este contexto, la secuenciación de cfDNA microbiano ha surgido como una alternativa prometedora, la prueba Karius®, que emplea secuenciación metagenómica y algoritmos de inteligencia artificial, permite identificar más de mil patógenos en una sola muestra y ha sido útil para diagnosticar casos que no se detectaron con métodos convencionales. Por último, el hongo *Trichophyton indotineae*, agente emergente de dermatofitosis resistentes, ha sido caracterizado mediante secuenciación del ADN de la región ITS, un marcador genético fúngico, a partir del ADN extraído de muestras clínicas, se amplifica esta región por PCR y se compara con secuencias de referencia; se han utilizado herramientas bioinformáticas como CLC Genomics Workbench y AlphaFold para ensamblar genomas, identificar mutaciones en la enzima escualeno epoxidasa (SQLE) y modelar su estructura tridimensional, con simulaciones moleculares para entender cómo la terbinafina interactúa con la enzima alterada, este enfoque multidisciplinario permite esclarecer los mecanismos de resistencia y puede orientar terapias más efectivas. El diagnóstico de infecciones causadas por hongos, especialmente dermatofitos, sigue basándose en métodos tradicionales como el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y el cultivo en medios específicos, aunque estas técnicas permiten observar estructuras fúngicas, tienen limitaciones importantes: el examen microscópico requiere experiencia para su correcta interpretación y no distingue bien entre distintos tipos de hongos, mientras que el cultivo es más preciso, pero lento, y algunas especies crecen con dificultad, lo que retrasa el diagnóstico; a pesar

de esto, el análisis histopatológico se reserva para casos específicos, porque es invasivo y poco práctico para el uso rutinario. Frente a estos desafíos, se han desarrollado herramientas moleculares como la PCR multiplex, que permiten detectar ADN fúngico con rapidez y mayor exactitud. Estas técnicas reducen el tiempo diagnóstico, aunque aún no se han generalizado debido a la falta de estandarización y validación clínica. Identificar con precisión el hongo involucrado es crucial, ya que el tratamiento antifúngico debe adaptarse a cada caso; el uso de medicamentos generales, como la anfotericina B, no siempre es efectivo. La observación del tipo de crecimiento (levaduriforme o filamentoso) y el análisis microscópico siguen siendo pasos iniciales importantes en la identificación. Técnicas modernas como el análisis proteómico (MALDI-TOF) y la hibridación fluorescente con sondas PNA han revolucionado el diagnóstico micológico. Además de identificar el hongo causante, los avances permiten detectar si la infección está activa, mediante la búsqueda de componentes fúngicos como galactomanano, polisacáridos de pared celular o moléculas como el 1,3- β -glucano en sangre; estos marcadores permiten diagnosticar infecciones como aspergilosis, criptococosis o candidiasis diseminada, incluso sin necesidad de cultivo, lo cual es muy útil en pacientes inmunocomprometidos, también existen metabolitos específicos, como el D-arabinitol o el D-manitol, que orientan sobre el tipo de hongo involucrado. La tecnología PCR ha demostrado gran utilidad para detectar ADN fúngico directamente en muestras clínicas, sin necesidad de cultivo. Investigaciones recientes han identificado secuencias genéticas que funcionan como marcadores confiables para hongos patógenos comunes. Herramientas emergentes, como chips de ADN en tiempo real y métodos que combinan nanotecnología con resonancia magnética, prometen mejorar aún más la precisión diagnóstica. Paralelamente, se utilizan técnicas inmunológicas y de análisis de proteínas para estudiar cultivos fúngicos, lo que facilita la identificación de especies incluso difíciles de cultivar o que requieren condiciones especiales. En el caso de hongos menos comunes como *Scedosporium* y *Lomentospora prolificans*, el diagnóstico aún depende principalmente del examen microscópico, histopatológico y del cultivo. En conjunto, el diagnóstico de infecciones fúngicas ha experimentado avances notables, combinando métodos clásicos con herramientas moleculares, inmunológicas y proteómicas, esta integración tecnológica está transformando la forma en que se identifican y tratan estas infecciones, permitiendo diagnósticos más rápidos, tratamientos dirigidos y un mejor pronóstico para los pacientes. El diagnóstico de la talaromicosis, ha dependido tradicionalmente del cultivo del hongo, un proceso confiable pero lento, que puede tardar hasta dos semanas en arrojar resultados, esta demora representa un riesgo para pacientes inmunocomprometidos, en quienes la infección

puede avanzar rápidamente, por ello, se han desarrollado métodos más rápidos y precisos como la PCR, ELISA y la secuenciación de nueva generación (NGS), que permiten identificar el hongo en pocas horas con alta sensibilidad y especificidad; la elección del método diagnóstico depende de factores como el tipo de muestra, los recursos del laboratorio y las condiciones clínicas del paciente. Dentro de las técnicas moleculares, la PCR ha sido fundamental, se emplean cebadores que identifican regiones específicas del ADN de *T. marneffe*, como los genes ribosomales o la β -tubulina. Sin embargo, algunas variantes, como la PCR convencional, requieren cultivo previo, lo que limita su utilidad. Alternativas más rápidas como la PCR en tiempo real y la PCR anidada ofrecen mayor sensibilidad, especialmente en tejidos conservados o líquidos corporales como el lavado broncoalveolar (BALF). Otras tecnologías emergentes, como la amplificación isotérmica tipo LAMP, prometen diagnósticos rápidos sin necesidad de equipamiento sofisticado, aunque aún enfrentan retos técnicos para su uso clínico. La secuenciación metagenómica de nueva generación (mNGS) permite analizar directamente el ADN o ARN presente en una muestra sin cultivo previo, identificando múltiples patógenos simultáneamente. En pacientes con inmunodeficiencia, esta técnica ha demostrado una precisión diagnóstica casi perfecta. A pesar de su gran potencial, su uso aún está restringido por el alto costo y la necesidad de infraestructura especializada. Por otra parte, los estudios histopatológicos siguen siendo útiles para observar directamente al hongo en tejidos mediante tinciones como Grocott (GMS), PAS y H&E, aunque requieren experiencia técnica para evitar confusiones con otros hongos similares; también se emplean técnicas más recientes como la hibridación in situ (ISH), que permite identificar secuencias específicas del hongo en los tejidos con alta precisión, superando algunas limitaciones de las tinciones convencionales. Las pruebas inmunológicas, como ELISA, ofrecen una alternativa rápida y accesible al detectar antígenos o anticuerpos contra el hongo. Usando proteínas como Mp1p, se han desarrollado versiones de ELISA con alta sensibilidad. Pruebas como la aglutinación con látex o las tiras inmunocromatográficas (ICT) son simples, rápidas y adecuadas para su uso en entornos con pocos recursos, con muy buena precisión diagnóstica. El ensayo de galactomanano (GM), aunque originalmente desarrollado para *Aspergillus*, también ha mostrado utilidad en *T. marneffe*, especialmente en pacientes con VIH, aunque con limitaciones por reactividad cruzada. Otra herramienta útil es la detección del 1,3- β -D-glucano (BDG), un polisacárido común en hongos patógenos. Su presencia elevada puede indicar infección fúngica, incluyendo talaromicosis, aunque no es específica del hongo, el líquido del BALF, por su contacto directo con el tracto respiratorio inferior, se considera ideal para diagnosticar infecciones pulmonares por *T. marneffe* y técnicas como mNGS o tinciones citológicas han

demostrado buena efectividad en este tipo de muestra. Finalmente, las muestras de sangre, por su fácil obtención, siguen siendo clave en el diagnóstico, especialmente en fases diseminadas de la infección; técnicas como la mNGS y la PCR anidada han demostrado alta sensibilidad, aunque la sangre como matriz biológica puede interferir con las pruebas moleculares; a pesar del progreso tecnológico, aún se requieren mejoras para lograr una detección eficiente, rápida y accesible de esta infección fúngica, particularmente en zonas endémicas y pacientes inmunosuprimidos.

ACTIVIDADES

Actividad 1

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo en su ordenador y ejecútelo:

<https://drive.google.com/file/d/1mqjEJKwmTGblwWkugLSRG6hvt7tEMSxB/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Se presentarán una serie de casos, en los cuales deberá elegir el método diagnóstico adecuado; acumule la máxima puntuación.
- Discuta con su profesor sobre las opciones diagnósticas más efectivas.

Actividad 2

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo en su ordenador y ejecútelo:

<https://drive.google.com/file/d/1ZuDUEWnBfxlb4yX3nRvXiqyNWyC10Jwl/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas en base a los métodos diagnósticos más utilizados en micología.
- Obtenga una calificación de 60 puntos para aprobar la actividad.
- Realice captura de pantalla de la calificación obtenida y guárdela en el siguiente enlace, creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:
<https://drive.google.com/drive/folders/1Ks7s2yeE2di-YjiaJ-bqaX9WCHY-lxwz?usp=sharing>

Actividad 3

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo en su ordenador y ejecútelo:

<https://drive.google.com/file/d/1j2yNtHkoDmIWEFn3lgGAcZpEDusC01Dx/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas.
- Obtenga una calificación de 60 puntos para aprobar la actividad.
- Realice captura de pantalla de la calificación obtenida y guárdela en el siguiente enlace, creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:
https://drive.google.com/drive/folders/1DrL6hSZNqW6SwWcsoOll-DG_V0fxuy-A?usp=sharing

Actividad 4

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo en su ordenador y ejecútelo:

<https://drive.google.com/file/d/1o4VF0kHjVoxFekz4p0-yUbqgHYrDknw/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas.
- Obtenga una calificación de 60 puntos para aprobar la actividad.
- Realice captura de pantalla de la calificación obtenida y guárdela en el siguiente enlace, creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:
https://drive.google.com/drive/folders/1KmQ9jQSj9iTB9leul6nX72__o_nm6kpJ?usp=sharing

Actividad 5

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su primera evaluación de conocimientos:

<https://drive.google.com/file/d/1vQeppBluuSf8wACo2APcx9geumRfCP-s/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 7.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

https://drive.google.com/drive/folders/1bb6ljnr2D1wk4Bdm_lipm14hPle1bgb8?usp=sharing

Actividad 6

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su segunda evaluación de conocimientos:

<https://drive.google.com/file/d/1Uv9V19k0jNOBln7kntsFyTWIDp4y6pF7/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 7.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

<https://drive.google.com/drive/folders/1MllxFTLcpTfslLqX19Byg-VgtvaGJf9x?usp=sharing>

Actividad 7

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su tercera evaluación de conocimientos:

https://drive.google.com/file/d/1X_NWuBhytTAiNIJ7NdV1q3ispGgZnfGk/view?usp=sharing

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 7.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

<https://drive.google.com/drive/folders/1Tkv8wB07COXZzFSAhXacAVlvU8Rh1Xfk?usp=sharing>

Actividad 8

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su cuarta evaluación de conocimientos:

<https://drive.google.com/file/d/1WTbQVQswV9ZSR-zulW32wtvxUCCmmPy4/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 7.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

<https://drive.google.com/drive/folders/1iHJD3O80XVTOSdiiNihGB4SUQjd9z54M?usp=sharing>

Actividad 9

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su quinta evaluación de conocimientos:

<https://drive.google.com/file/d/1a3mTeRYE06U016j7BcxhRKuWBhR32NMJ/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 8.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

<https://drive.google.com/drive/folders/1t3ijR36WiKJDb6KmyO7ILpWd1Bg66VzX?usp=sharing>

Actividad 10

Visite el siguiente enlace, descargue el archivo HTML en su ordenador, ejecútelo y realice su sexta evaluación de conocimientos:

<https://drive.google.com/file/d/1D8-W4EXF2zWwSnF2hRszijmhlkJuluU1/view?usp=sharing>

Instrucciones

- Conteste las preguntas y obtenga el puntaje de 8.
- Realice una captura de pantalla de su evaluación y guárdela en el siguiente enlace creando una carpeta con el siguiente formato: nombre_apellido_paralelo:

https://drive.google.com/drive/folders/1snLvrPdMuja2_m3bUC190uaDVAC_mU90?usp=sharing

CAPITULO V

MICOSIS DE IMPORTANCIA MÉDICA

El estudio de las micosis, tanto superficiales como cutáneas, subcutáneas y sistémicas, es fundamental en medicina debido a su alta prevalencia, diversidad clínica y potencial impacto en la salud pública, estas infecciones fúngicas pueden variar desde cuadros leves y localizados, que afectan solo las capas externas de la piel, hasta formas graves y potencialmente mortales que comprometen órganos internos, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Con el aumento del uso de inmunosupresores, quimioterapia y dispositivos médicos, las micosis sistémicas han cobrado mayor relevancia clínica, mientras que las formas superficiales y cutáneas siguen siendo causa frecuente de consulta dermatológica en todo el mundo; comprender su clasificación, mecanismos de infección, diagnóstico y tratamiento permite una mejor atención al paciente, previene complicaciones y contribuye a reducir la resistencia antifúngica. Las micosis que comprometen la piel y sus estructuras anexas como el cabello y las uñas son de las infecciones más comunes en la práctica clínica, especialmente en regiones con climas cálidos y húmedos, su prevalencia global y su impacto en la salud pública hacen necesario que todo estudiante de medicina comprenda sus características clínicas, diagnóstico y terapéutica; es por esta razón que se inicia el capítulo con el abordaje de estas infecciones, para luego continuar con las infecciones sistémicas; en este sentido. En sentido general, las micosis se agrupan en cinco grandes categorías: a) micosis superficiales; b) micosis cutáneas; c) micosis subcutáneas; d) micosis sistémicas; y, e) micosis oportunistas. En el próximo capítulo se abordarán las micosis sistémicas y oportunistas de relevancia médica.

Micosis superficiales

Las micosis superficiales son infecciones causadas por hongos que colonizan exclusivamente las capas más externas y queratinizadas de la piel, el cabello y las uñas, sin invadir tejidos profundos ni provocar una respuesta inflamatoria significativa, las más comunes son: a) Piedras; b) Tineas; c) Micosis óticas; y, c) Pitiriasis versicolor.

Esta última, una infección cutánea de distribución mundial, especialmente prevalente en regiones tropicales y subtropicales, que puede afectar hasta al 60 % de la población, es causada por especies del complejo *Malassezia furfur*, un grupo de levaduras lipofílicas que forman parte de la microbiota normal de la piel humana; bajo ciertas condiciones como sudoración, piel grasa o inmunosupresión, estos microorganismos pueden proliferar y generar lesiones

maculares hipopigmentadas o hiperpigmentadas, con descamación fina y bordes irregulares, localizadas principalmente en el tronco, cuello y parte superior de los brazos. Aunque son asintomáticas en la mayoría de los casos, pueden causar prurito leve y motivar la consulta médica por razones estéticas; el diagnóstico se basa en la observación microscópica directa de las escamas tratadas con KOH, donde se identifican células levaduriformes mezcladas con hifas cortas constituyendo un patrón en espaguetis con albóndigas; y, puede complementarse con la lámpara de Wood, que revela fluorescencia amarillenta. El cultivo no es imprescindible, puede realizarse en medios con aceite de oliva, donde las colonias crecen lentamente; en pacientes inmunocomprometidos, *Malassezia* también puede asociarse a foliculitis, dermatitis seborreica, infecciones sistémicas relacionadas con emulsiones lipídicas intravenosas y otras manifestaciones menos comunes (Murray et al., 2021)

Malassezia furfur

La historia taxonómica de *Malassezia* ha sido larga y compleja, con múltiples cambios en su clasificación a lo largo de más de dos siglos; fue en 1801 cuando Robert Willan describió clínicamente la enfermedad hoy conocida como pitiriasis versicolor, posteriormente, en 1846, Eichstedt propuso su origen fúngico; y, en los años siguientes otros investigadores como Sluyter y Robin profundizaron en su naturaleza, clasificándola inicialmente como un dermatofito bajo el nombre de *Microsporum furfur*. Es en 1874, cuando el histólogo Louis Malassez observó su morfología levaduriforme; y, en 1889 Henri Baillon estableció el género *Malassezia* en su honor; durante el siglo XX, varios micólogos intentaron aislar la levadura y se la ubicó en distintos géneros, como *Pityrosporum*, gracias a las observaciones de Sabouraud y más tarde de Castellani y Chalmers, quienes propusieron el nombre *P. ovale*. En las décadas siguientes, se evidenció la dependencia lipídica de estas levaduras, especialmente *P. ovale* y se descubrieron nuevas especies, como *P. pachydermatis*, relacionada con infecciones en animales. En 1984, se reconoció oficialmente que *Malassezia* pertenece al filo Basidiomycota, dentro de la familia *Cryptococcaceae*; el trabajo taxonómico continuó con aportes significativos como el de Simmons y Guého, quienes aislaron y confirmaron especies como *M. sympodialis*; a partir de los años noventa y hasta la primera década del 2000, se identificaron varias especies nuevas implicadas en patologías humanas y animales, como *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica* y *M. yamatoensis*, entre otras. Estudios moleculares demostraron una alta homología genética entre especies antes consideradas diferentes, como *P. ovale* y *P. orbiculare*, lo que llevó a unificar los géneros bajo el nombre *Malassezia*, actualmente aceptado como el válido; finalmente, en los últimos años, se han descrito nuevas especies a partir de animales

domésticos y de experimentación, como *M. nana*, *M. caprae*, *M. equina* y *M. cuniculi*, lo que refleja la diversidad y la relevancia médica y veterinaria de este grupo de levaduras lipofílicas (Arenas, 2019).

Esta levadura forma parte de un grupo monofilético que habitan de manera habitual en la piel de los seres humanos, donde cumplen un rol comensal, estas levaduras, altamente dependientes de lípidos para su crecimiento, representan normalmente más del 80 % del microbioma fúngico de la piel humana, siendo aisladas con frecuencia tanto en individuos sanos como en aquellos con enfermedades dermatológicas. Diversas especies del género *Malassezia* han sido asociadas a trastornos cutáneos comunes como la dermatitis seborreica, la pitiriasis versicolor y la foliculitis; y, evidencia reciente sugiere que también podrían participar en la fisiopatogenia de enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica y la psoriasis, aunque su implicación directa aún se debate; a pesar de esta incertidumbre, numerosos estudios han demostrado que la reducción de la carga de *Malassezia* mediante antifúngicos tópicos o sistémicos puede mejorar significativamente los síntomas en diversas afecciones cutáneas. En pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH/SIDA o en tratamiento con inmunosupresores, *Malassezia* puede comportarse como un patógeno oportunista, dando lugar a infecciones localizadas o incluso sistémicas graves; históricamente, la levadura relacionada con la pitiriasis versicolor fue observada por primera vez en 1846 y oficialmente nombrada como *Malassezia furfur* en 1853, posteriormente, en 1889, se estableció como un género independiente, desde entonces, se han identificado al menos 17 especies diferentes en piel humana y animal, clasificadas con base en características moleculares, morfológicas y fenotípicas. Las especies más frecuentes en la piel humana, tanto sana como afectada, son *M. globosa*, *M. restricta* y *M. sympodialis*, aunque *M. furfur* sigue siendo una de las más destacadas por su clara asociación con múltiples afecciones cutáneas, en especial la pitiriasis versicolor. En este contexto, *Malassezia furfur* es una levadura lipofílica que no posee la capacidad de sintetizar ácidos grasos por sí misma, por lo que depende completamente de los lípidos presentes en el sebo cutáneo para sobrevivir y multiplicarse, esta característica explica su preferencia por áreas del cuerpo con alta actividad de glándulas sebáceas, como el rostro, cuero cabelludo y tronco superior, aunque forma parte habitual del microbioma cutáneo como comensal inofensivo, puede volverse patógena bajo ciertas condiciones, en efecto, la infección ocurre cuando esta levadura sufre un cambio morfológico desde su forma levaduriforme a una forma filamentosa o micelial, lo que le permite adherirse con mayor eficacia a la capa córnea de la piel y desencadenar manifestaciones clínicas, este cambio dimórfico puede estar favorecido por factores como el calor, humedad, sudoración excesiva, alteración del sistema inmune o el uso

de productos grasos en la piel. En cuanto a la epidemiología *Malassezia furfur* coloniza de manera habitual la piel de adultos y también la de lactantes entre los tres y seis meses de edad, sin mostrar una preferencia específica por sexo o edad, a pesar de ser parte del microbioma cutáneo normal, ciertas condiciones pueden favorecer su proliferación patológica y desencadenar enfermedades como la dermatitis seborreica, la pitiriasis versicolor y la foliculitis por *Malassezia*. La dermatitis seborreica afecta aproximadamente al 1-3 % de la población general, aunque este número podría ser mucho mayor si se incluyeran los casos leves de caspa, es especialmente frecuente en personas inmunosuprimidas, en quienes la incidencia puede alcanzar hasta un 33 %, y tiende a agravarse durante los meses fríos, además, muestra un patrón bimodal, con mayor frecuencia en adolescentes y adultos mayores de 50 años; y, se ha vinculado a enfermedades como el VIH, la depresión, el Parkinson y lesiones medulares. En el caso de la Pitiriasis versicolor, los adultos jóvenes de entre 20 y 50 años son los más afectados, coincidiendo con el pico de actividad de las glándulas sebáceas, esta micosis superficial es más común en climas cálidos y húmedos, especialmente en regiones tropicales, donde puede afectar a cerca del 40 % de la población, y representa hasta el 3 % de las consultas dermatológicas en zonas templadas. La foliculitis por *Malassezia*, por su parte, también es más prevalente en ambientes cálidos y húmedos y se observa con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, a menudo coexistiendo con otras afecciones como acné o cuadros clínicos relacionados con *Malassezia*, incluyendo la dermatitis seborreica; en China, esta forma de foliculitis puede constituir hasta el 1-1,5 % de las consultas dermatológicas ambulatorias, recientemente, la investigación ha incorporado técnicas moleculares, como la PCR, para estudiar la epidemiología de *Malassezia*, en paralelo con los métodos tradicionales de cultivo; aunque este sigue siendo útil para evaluar factores de virulencia, las herramientas moleculares permiten identificar y cuantificar rápidamente las especies involucradas y han sido fundamentales para detectar *M. furfur* en infecciones profundas en pacientes inmunocomprometidos o recién nacidos prematuros con nutrición parenteral (Petrucelli et al., 2024).

Agente etiológico

Aunque durante mucho tiempo se creyó que *Malassezia furfur* era la principal causa de la pitiriasis versicolor, hoy se sabe que *M. globosa* es responsable de la mayoría de los casos, aislándose en hasta el 97 % de ellos; en un número importante de pacientes también se ha identificado *M. sympodialis*, mientras que otras especies como *M. slooffiae* y *M. furfur* son menos frecuentes, es así que, en enfermedades como la psoriasis, se han observado combinaciones más comunes entre *M. sympodialis* con *M. slooffiae* o *M. furfur*. Actualmente, el género *Malassezia* incluye 14 especies diferenciadas por sus características

morfológicas, fisiológicas y genéticas, gracias a la secuenciación completa de genomas como el de *M. globosa* y *M. restricta*, se ha determinado que estas levaduras pertenecen al filo *Basidiomycota*, clase *Ustilaginomycetes*; y, están emparentadas con los hongos del género *Ustilago*; se trata de levaduras que se reproducen por blastoconidios, requieren lípidos para crecer, salvo *M. pachydermatis* y presentan una diversidad considerable en forma, tamaño y capacidad de formar estructuras filamentosas, con morfologías que van desde redondeadas y globosas hasta cilíndricas, dependiendo de la especie. Aunque normalmente habitan como comensales en zonas sebáceas de la piel como el cuero cabelludo, cara, oídos, pecho y espalda, pueden actuar como patógenos oportunistas, especialmente en individuos con alteraciones inmunológicas; la transición de su forma levaduriforme a filamentosa es clave para la invasión del estrato córneo y el desarrollo de la enfermedad, aunque los factores que desencadenan esta transformación no están del todo claros, en efecto, algunos estudios sugieren que estas levaduras pueden activar la vía alterna del complemento, inducir inflamación y alterar la renovación epitelial. Se ha observado un aumento de IgG en pacientes con pitiriasis versicolor y una disfunción en la producción de linfocinas, junto con una reducción de células T reactivas y citoquinas como IL-2 e IFN- α ; además, ciertos componentes de la pared fúngica como mananos y lípidos podrían contribuir a evadir la inmunidad innata. Se ha descubierto que *Malassezia* puede estimular receptores específicos en macrófagos como Mincle, lo que promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias, en este contexto, también se han identificado compuestos como la malassezina e indoles como el indol-3-carbaldehído, que actúan como inmunomoduladores y activan la diferenciación de linfocitos Th17; por otro lado, las alteraciones en la pigmentación de la piel se atribuyen a metabolitos como el ácido azelaico, que inhibe la enzima tirosinasa en los melanocitos y causa hipopigmentación; en efecto, en las lesiones hiperpigmentadas, se ha propuesto que el engrosamiento del estrato córneo o una respuesta inflamatoria más intensa podrían estimular la producción de melanina, explicando así la variedad de manifestaciones clínicas observadas (Andersen et al., 2025).

En este sentido, la interacción de *Malassezia* con su entorno cutáneo sugiere que esta levadura puede aprovechar el triptófano presente en el sudor para estimular la producción de pigmentos, e incluso, en estudios in vitro, se ha visto que puede sintetizar compuestos similares a la melanina por sí misma; esta micosis es más común en climas tropicales, lo que indica que el calor y la humedad actúan como factores predisponentes, es así que, en niños la exposición a la radiación ultravioleta tipo A puede favorecer la producción de ácidos grasos hidroxilados en la piel, los cuales sirven de nutrientes para el crecimiento de *Malassezia*. También se ha documentado un aumento en los

niveles de colesterol y una disminución del escualeno en la piel colonizada, además, ciertos factores como el uso prolongado de corticosteroides sistémicos, trasplantes, desnutrición, embarazo, infecciones crónicas, aplicación de aceites o lubricantes tópicos, el uso de ropa sintética y la oclusión cutánea; pueden favorecer su proliferación. En recién nacidos, la colonización por *Malassezia* comienza alrededor del tercer día de vida y aumenta significativamente durante la primera semana, influida por factores genéticos y ambientales, en casos especiales como la prematurez, hospitalización o el uso de vendajes oclusivos, estas levaduras pueden incluso causar infecciones sistémicas; se ha observado que, en neonatos con catéteres, la piel puede actuar como fuente de colonización del dispositivo, favoreciendo su diseminación si los mecanismos inmunitarios del huésped están comprometidos, además, aunque no es el mecanismo principal, se han aislado especies de *Malassezia* en aspirados bronquiales de neonatos intubados en unidades de cuidados intensivos, lo que sugiere vías alternativas para la fungemia. Durante el embarazo, los cambios fisiológicos como el aumento en la secreción sebácea por la hiperactividad suprarrenal y una inmunosupresión celular moderada podrían favorecer la aparición de foliculitis por *Malassezia*, esta levadura también se ha implicado en otras enfermedades de la piel, como la dermatitis seborreica, foliculitis, blefaritis y dermatitis atópica de la cabeza y cuello. Aunque *Malassezia* no invade el tallo del pelo ni las mucosas en condiciones normales, sí puede infiltrarse en los folículos pilosebáceos y se ha encontrado en muestras tomadas de la mucosa nasal, lo que plantea la posibilidad de que estos sitios funcionen como reservorios que dificultan la erradicación completa y expliquen las recaídas tras tratamientos tópicos. Es menester realizar un análisis desde la perspectiva ecológica del hongo; en este sentido, desde hace más de un siglo se sabe que las especies del género *Malassezia* habitan de forma natural en la piel de animales de sangre caliente, especialmente en los seres humanos, estas levaduras adoptan diferentes formas según el clima: en regiones frías, suelen observarse como células redondeadas agrupadas, con un diámetro de entre 2 y 8 micrómetros, acompañadas de hifas curvas que pueden medir hasta 25 micrómetros de largo; en contraste, en climas tropicales y en menor medida, en zonas templadas, se encuentran formas más alargadas y cilíndricas, con filamentos más delgados y extensos. Estas diferencias morfológicas podrían reflejar la diversidad de especies de *Malassezia* presentes, aunque para confirmarlo serían necesarios estudios moleculares o inmunológicos directamente en los sitios de infección; en investigaciones realizadas en Europa, se ha identificado a *Malassezia globosa* como la principal especie relacionada con la pitiriasis versicolor, presente en el 97 % de los casos, ya sea sola o en combinación con *M. sympodialis* o *M. slooffiae*; a pesar de su relevancia clínica, el proceso exacto

por el cual estas levaduras colonizan e invaden la piel aún se comprende de forma limitada, en parte por la escasez de modelos experimentales que reproduzcan adecuadamente su comportamiento inicial sobre la piel humana. Se han utilizado queratinocitos en cultivo y estrato córneo de cadáveres como modelos de estudio, pero hasta ahora no se ha logrado reproducir la transición de levadura a hifa, probablemente por la ausencia de lípidos u otros factores propios del huésped. En la pitiriasis versicolor, predominan las formas filamentosas, mientras que en otras condiciones como la dermatitis seborreica o en estados de colonización sin enfermedad, predominan las formas levaduriformes, en efecto, se ha planteado que la variabilidad en el tamaño y forma de las levaduras e hifas observadas en el estrato córneo podría deberse a factores como el engrosamiento de esta capa o una pobre viabilidad de las células fúngicas (Arenas, 2019).

Clasificación

Las manifestaciones clínicas asociadas a *Malassezia* son muy diversas y pueden clasificarse según su extensión, es decir, localizadas, diseminadas o eritrodérmicas; según su forma de distribución en la piel como lesiones punteadas, en placas, numulares, reticulares, foliculares o pseudopapulares, o según su alteración del color, hiperpigmentación, hipopigmentación, ya sea primaria o posterior a la lesión o atrofia pigmentaria. Aunque esta levadura se asocia principalmente con afecciones cutáneas, también puede comprometer estructuras foliculares, ungueales e incluso el aparato lacrimal; en este contexto, se han descrito formas raras como la malasseziasis granulomatosa verrugosa, atribuida a *M. pachydermatis* e infecciones en otros órganos, como otitis, sinusitis, neumonía intersticial, peritonitis y septicemia, especialmente en contextos de inmunosupresión o alteración de barreras fisiológicas. Para abarcar el amplio rango de patologías en las que estas levaduras están implicadas, se ha sugerido el término malasseziasis o malasseziosis, que incluye tres categorías: a) infecciones cutáneas, donde se reconoce la pitiriasis versicolor como la forma clásica, una forma inflamatoria conocida como malasseziasis-tiña con presencia de filamentos y otras condiciones donde se observa abundancia de levaduras sin lesión específica; b) infecciones profundas, que comprometen tejidos subcutáneos o estructuras anexas; y, c) formas sistémicas, que implican la diseminación hematológica con compromiso multiorgánico (Andersen et al., 2025).

Clínica

El cuadro clínico de las infecciones cutáneas por *Malassezia* es muy variable y depende de la edad del paciente, la región geográfica y factores predisponentes individuales; tras un periodo de incubación aproximado de dos semanas, aparecen lesiones con una distribución centripeta, que afectan

principalmente el tórax, el cuello y la raíz de las extremidades, pueden extenderse a otras zonas como abdomen, glúteos y extremidades completas e incluso a áreas de roce con ropa interior sintética, especialmente en mujeres. Esta distribución suele coincidir con áreas de mayor densidad de glándulas sebáceas; en niños, predominan las lesiones faciales; y, en lactantes son frecuentes en la cabeza, particularmente en la frente, mejillas, zona preauricular y surcos nasogenianos, además de poder observarse en la región del pañal; las lesiones típicas son máculas de color rosado, café claro u oscuro, hipocrómicas o incluso acrómicas, cubiertas por una descamación fina tipo salvado, que se hace más evidente al raspar suavemente la piel, el denominado, signo del uñazo. En personas de piel clara pueden ser eritematosas, especialmente tras exposición solar, mientras que, en pieles más oscuras o bronceadas, la hipopigmentación resalta más, lo que da origen al término versicolor, debido a que las lesiones pueden tener distintas tonalidades en un mismo paciente; en este sentido se ha observado que estas máculas suelen presentarse en forma de confeti y pueden confluir formando placas irregulares de mayor tamaño con bordes bien definidos, algunas lesiones adoptan morfologías especiales, como una forma pseudodermatofitoide con borde activo, formas atróficas tras el uso de corticosteroides fluorados o máculas hiperpigmentadas como en el caso de la pitiriasis versicolor nigra. En general es factible informar que, esta infección es asintomática, aunque en ocasiones puede causar prurito leve, la evolución es crónica y puede durar desde semanas hasta décadas, especialmente en climas cálidos y húmedos, siendo común la presencia de hipopigmentación residual que persiste hasta una nueva exposición solar; entre sus variantes clínicas destaca la foliculitis por *Malassezia*, una forma inflamatoria más intensa que afecta a adultos jóvenes, con lesiones en tórax, hombros, flancos, raramente en la cara; y, que se presenta como brotes de pápulas o pústulas pruriginosas sin comedones, a menudo precipitados por exposición solar. Esta forma puede ser monomorfa, es decir, solo pápulas o solo pústulas; o polimorfa o papulopustular y suele asociarse a otras condiciones como dermatitis seborreica, acné, uso de corticoides tópicos o inmunosupresión, incluyendo infección por VIH/SIDA. En neonatos se ha descrito la pustulosis cefálica, una erupción pustular en cara, cuero cabelludo y cuello, que simula acné neonatal o miliaria, pero sin afectación folicular; en efecto, se ha vinculado a *M. furfur* y *M. sympodialis* como agentes causales y se diagnostica a través de la presencia de pústulas no foliculares en el primer mes de vida, la identificación del hongo en examen directo; y, la respuesta favorable al tratamiento tópico con ketoconazol al 2% (Priputnevich et al., 2024).

Como se ha evidenciado hasta ahora, las infecciones por *Malassezia* pueden manifestarse en diversos órganos y sistemas, aunque algunos de estos cuadros

clínicos son poco frecuentes y escasamente documentados; en el caso de la onicomycosis, existen reportes aislados que relacionan esta levadura con alteraciones ungueales, aunque su papel como patógeno primario sigue siendo incierto, a menudo se ha encontrado en asociación con otros hongos más reconocidamente patógenos, como *Candida albicans* y *Trichophyton rubrum*, lo que plantea la duda de si actúa como un agente oportunista o simplemente coloniza uñas previamente alteradas. Las manifestaciones clínicas incluyen engrosamiento subungueal o hiperqueratosis y separación de la uña del lecho conocido como onicólisis; en áreas donde *Malassezia* es endémica, se han detectado sus estructuras fúngicas en raspados de uñas de pacientes con pitiriasis versicolor extensa, por otro lado, también se ha implicado en inflamaciones del saco lagrimal o dacriocistitis, con obstrucción y lagrimeo persistente. Otro trastorno posiblemente vinculado es la papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Carteaud, una dermatosis que predomina en mujeres y personas de raza negra, caracterizada por lesiones pigmentadas, queratósicas y de superficie aterciopelada que siguen un patrón reticulado, principalmente en cuello y tronco; aunque se han aislado especies como *M. furfur* y *M. sympodialis* en algunas lesiones, se considera que la participación de *Malassezia* en este cuadro es secundaria a una hiperqueratosis local, más que una causa directa. Finalmente, se han reportado casos graves de otitis externa maligna atribuibles a *M. sympodialis*, en los cuales la infección no solo afecta el conducto auditivo externo con enrojecimiento e inflamación, sino que también puede comprometer estructuras profundas como el hueso temporal y extenderse hacia la base del cráneo, generando complicaciones severas (Andersen et al., 2025; Naik et al., 2025; Pripitnevich et al., 2024).

De igual forma, la pitiriasis capitis, comúnmente conocida como caspa, se considera una manifestación clínica de un proceso reactivo que ocurre en el cuero cabelludo, aunque no produce inflamación evidente, en realidad se acompaña de una inflamación leve a nivel microscópico, esto afecta la cohesión entre los queratinocitos, lo que provoca una descamación excesiva, en efecto, puede presentarse de manera ocasional, reaparecer con frecuencia o persistir de forma continua. Mientras algunos expertos sostienen que la caspa y la dermatitis seborreica son enfermedades distintas, otros las consideran variantes de un mismo espectro, siendo la caspa una forma más leve; a nivel molecular, la caspa se asocia con la producción de calprotectina y la liberación local de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa o TNF- α por parte de los queratinocitos, además, es posible que el sistema neuroinmunocutáneo intervenga mediante la liberación de neuromediadores que generan picazón. Se ha observado la presencia de bacterias y levaduras del género *Malassezia* en el cuero cabelludo afectado, es así que, en personas

con cierta predisposición genética, estas levaduras pueden activar la vía alterna del complemento, desencadenando una respuesta inflamatoria local. Por otro lado, en enfermedades como la dermatitis atópica y la psoriasis, también se ha encontrado una posible relación con *Malassezia*, la dermatitis atópica es una afección crónica de origen genético que vuelve a la piel extremadamente sensible a estímulos externos, incluso leves, aunque aún no se comprende del todo el papel de *Malassezia*, la mejoría clínica observada tras el uso de antifúngicos sugiere que estas levaduras podrían actuar como alérgenos. En el caso de la psoriasis, especialmente en la forma que afecta al cuero cabelludo conocida con el nombre de sebo-psoriasis, se ha propuesto una relación con levaduras lipofílicas como *Malassezia*, debido a que los tratamientos antifúngicos tópicos, como el ketoconazol, suelen mejorar los síntomas, en este sentido, se ha observado que en pacientes con colonización por *Malassezia*, aumenta la expresión de ciertas proteínas implicadas en la proliferación y migración de células de la epidermis, como el factor de crecimiento transformante beta o TGF- β , la proteína de choque térmico 70 o HSP70 y cadenas de integrina, en efecto, estas moléculas están sobreexpresadas en la piel psoriásica colonizada por estas levaduras en comparación con zonas no colonizadas, lo que refuerza la hipótesis de su participación activa en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad (Higashi et al., 2024).

Diagnóstico de laboratorio

El estudio micológico en casos sospechosos de infecciones por *Malassezia* puede iniciarse con métodos simples como el examen directo con hidróxido de potasio o KOH, así como utilizando cinta adhesiva transparente para recoger muestras del cuero cabelludo o de la piel; lo que se busca identificar son células de levadura que brotan de forma unipolar y dejan una pequeña marca o collarite en su base, estas células pueden ser redondeadas, ovaladas o alargadas y en ocasiones se observan en grupos o racimos, también pueden acompañarse de filamentos cortos y sinuosos que, cuando se observan junto a las levaduras, dan lugar a la imagen característica conocida como el patrón de espagueti con albóndigas, muy útil para el diagnóstico visual. Una manera sencilla y efectiva de confirmar pitiriasis versicolor es mediante la adición de tintes como tinta Parker azul combinada con KOH al 20%, o azul de metileno con ácido acético, estos colorantes tiñen las estructuras fúngicas y permiten distinguirlas con mayor claridad, también pueden usarse otras tinciones como la de Albert o el PAS, esta última tras la obtención de una muestra por biopsia superficial con cianoacrilato; en los casos donde las estructuras fúngicas no son fácilmente visibles, se puede mejorar su detección usando tinciones fluorescentes como el blanco de calcoflúor, que tiene afinidad por componentes de la pared celular como quitina y celulosa, este tipo de

tinciones permite no solo ver mejor las levaduras y los filamentos, sino también valorar la viabilidad del hongo bajo microscopía de fluorescencia. En este sentido, una técnica más elaborada, conocida como Padilha-Gonçalves, utiliza varias cintas adhesivas para recolectar escamas, las cuales se tiñen con azul de algodón en lactofenol, luego se enjuagan, deshidratan con alcohol, se tratan con xileno y se preparan para su observación microscópica en un portaobjetos con bálsamo de Canadá, este método permite la liberación de las escamas del adhesivo lo que se traduce en una observación limpia del material fúngico. Para casos como pitiriasis capitis o dermatitis seborreica, puede usarse la tinción de Gram, donde las levaduras aparecen como esporas ovals sin estructuras filamentosas; en otro contexto, es importante destacar que en cultivo, las colonias de *Malassezia* son frágiles, cremosas y de tonalidades blanco-amarillentas; con excepción de *M. pachydermatis*, todas las especies requieren lípidos para crecer, lo cual se logra incorporando aceites o compuestos lipídicos en medios de cultivo especiales como el de Dixon, que permite el desarrollo óptimo de estas levaduras a temperaturas entre 32 y 35 °C. El uso de diferentes compuestos lipídicos en los medios de cultivo también ayuda a distinguir entre especies, debido a que cada una tiene requerimientos específicos; otra herramienta útil para su identificación es la prueba de catalasa, que se realiza añadiendo peróxido de hidrógeno a un frotis, la producción de burbujas indica una reacción positiva. Algunas especies como *M. pachydermatis* pueden ser negativas o mostrar una reacción débil, mientras que *M. restricta* es la única especie dependiente de lípidos que consistentemente no produce catalasa. En infecciones localizadas en piel, normalmente basta con el examen directo sin necesidad de cultivo, pero en casos sistémicos sí es necesario cultivar en medios especiales; para estas situaciones no se ha logrado adaptar un medio compatible con sistemas automatizados de hemocultivo; en este sentido, los auxonogramas o pruebas de utilización de nutrientes pueden complementar la identificación, pero la morfología microscópica sigue siendo clave: presencia de brotes unipolares, reacción de ureasa positiva y tinción característica con tinta Parker, entre otros (Dsouza et al., 2025).

Cada especie de *Malassezia* tiene características propias, por ejemplo, *M. furfur* produce colonias convexas, a veces rugosas y células con formas variadas, observándose incluso una pared celular multilaminada bajo microscopía electrónica; por otra parte, *M. sympodialis* forma colonias planas y pequeñas levaduras ovals con gemación en disposición simpodial; en efecto, *M. pachydermatis*, crece en medios convencionales, sin necesidad de lípidos y presenta células pequeñas con brotes de base ancha. Otras especies, como *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa*, muestran variaciones en el tipo de colonia, la forma celular y los requerimientos lipídicos; por

ejemplo, *M. globosa* tiene colonias lentas y rugosas, no puede usar Tweens como única fuente lipídica, mientras que *M. dermatitis* y *M. japonica* forman colonias amarillas con células de morfología variada y gemación simpodial; *M. cuniculi* produce colonias cerosas tras siete días, con células monogemantes; y, *M. caprae* y *M. equina* difieren principalmente en la actividad de la enzima β -glucosidasa. Por último, si al cultivar una cepa no se detectan ésteres etílicos, es probable que se trate exclusivamente de *M. furfur*, debido a que cuando esta especie se encuentra acompañada por otras, esos compuestos suelen producirse en mayor o menor cantidad, esta observación puede ayudar a confirmar la pureza del aislamiento y orientar mejor el diagnóstico (Dsouza et al., 2025; Sasikumar et al., 2024)

En relación al examen histológico y en el contexto clínico de la pitiriasis versicolor, no suele ser necesario recurrir a la biopsia para confirmar el diagnóstico, debido a que las alteraciones histológicas son generalmente leves; lo más característico es un aumento del grosor de la capa córnea de la epidermis, conocido como hiperqueratosis ortoqueratósica, acompañado por la presencia del hongo *Malassezia* en forma de hifas delgadas y levaduras redondeadas, estas estructuras, que miden entre 2 y 5 micrómetros, pueden visualizarse con tinciones especiales como PAS, Gomori-Grocott o rojo Congo, aunque también son detectables con hematoxilina y eosina, es común encontrarlas en el interior de los folículos pilosos; en algunas variantes clínicas, como las formas papulares, se ha descrito un engrosamiento de la epidermis, mientras que en las formas eritematosas se observa dilatación de los vasos dérmicos. Curiosamente, en zonas cercanas a las colonias fúngicas puede faltar la capa granulosa de la epidermis; y, en ocasiones se han identificado hifas rodeando estructuras sudoríparas como el acrosiringio. Cuando la infección se manifiesta como foliculitis, los folículos afectados suelen estar dilatados por acumulación de queratina y las levaduras pueden invadir tanto el folículo como el conducto pilosebáceo, en estos casos, se desencadena una respuesta inflamatoria que incluye neutrófilos, linfocitos, histiocitos e incluso células gigantes; en las formas atróficas o poiquilodérmicas, la epidermis puede mostrar pérdida de su arquitectura habitual, con vasos dilatados y colágeno dérmico adelgazado, además de infiltrados inflamatorios perivasculares. En una entidad relacionada, la papilomatosis confluyente y reticulada, la histología revela hiperqueratosis, engrosamiento epidérmico y papilomatosis, junto con áreas focales de adelgazamiento del estrato espinoso y vasos dérmicos dilatados con inflamación linfocítica leve; desde el punto de vista ultraestructural, la microscopía electrónica ha permitido observar que en las zonas hipopigmentadas hay melanocitos agrandados, mitocondrias alteradas y signos de degeneración celular, en contraste, las áreas hiperpigmentadas presentan melanosomas de gran tamaño, mientras que en

las hipopigmentadas estos orgánulos son más pequeños de lo habitual (Dsouza et al., 2025; Sasikumar et al., 2024).

Entre los métodos complementarios, la luz de Wood puede ser útil, debido a que las lesiones emiten una fluorescencia amarillo verdosa o dorada, sin embargo, esta fluorescencia no siempre se correlaciona con la intensidad clínica, especialmente si la piel está húmeda, no existen por tanto, pruebas intradérmicas de uso rutinario para esta infección, aunque en investigaciones se han detectado anticuerpos mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Modelos animales como cobayos, conejillos de Indias y ratones han sido utilizados para reproducir lesiones similares a las humanas, lo que ha facilitado el estudio de la respuesta a tratamientos antifúngicos, curiosamente, en ratones sin pelo no se ha logrado inducir la infección, lo que sugiere que la presencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas es clave para el desarrollo de la enfermedad. En otro contexto, la identificación precisa de las especies del género *Malassezia* ha sido posible gracias a técnicas moleculares modernas, se han empleado métodos como el análisis del contenido de bases nitrogenadas (G+C), electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) y secuenciación de regiones específicas del ARN ribosomal; es así que, herramientas como la PCR, la PCR en tiempo real (RT-qPCR) y el análisis de polimorfismos genéticos (AFLP, DGGE, RAPD, RFLP) han permitido diferenciar especies y cepas, incluso se ha logrado distinguirlas por la composición química de su pared celular: por ejemplo, *M. sympodialis* contiene principalmente β -glucanos, mientras que *M. furfur* presenta galactomananos. La secuenciación de regiones del ADN ribosomal como 18S, 5.8S, 28S e ITS ha revelado diferencias genéticas entre especies aisladas de distintas fuentes, lo cual ha sido fundamental para su clasificación taxonómica; dado que *M. pachydermatis* no requiere lípidos para crecer, los análisis moleculares como el hibridaje ADN/ADN y los patrones de PFGE han sido esenciales para confirmar la identidad de las especies lipodependientes; en efecto, recientemente se ha identificado en *M. globosa* un gen que codifica una enzima del sistema del citocromo P450, concretamente una reductasa NADPH-P450, también se han detectado genes para otras enzimas del mismo sistema, lo que explica la eficacia de los antifúngicos azólicos, que actúan sobre este blanco molecular. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras dermatosis que pueden presentar lesiones similares, como el vitíligo, la leucodermia punteada, la pitiriasis rosada, los nevos hipopigmentados, la tiña del cuerpo, la dermatitis seborreica, el eritrasma y algunas formas de lepra; las variantes atróficas pueden confundirse con micosis fungoide, es por ello que desde el punto de vista microbiológico, sea importante distinguir esta infección de otras causadas por *Candida* o dermatofitos (Dsouza et al., 2025; Sasikumar et al., 2024).

Tratamiento

El tratamiento de la pitiriasis versicolor se enfoca más en el aspecto cosmético que en el alivio de síntomas, debido a que se trata de una enfermedad cutánea crónica, generalmente asintomática, que tiende a persistir indefinidamente; aunque no representa un riesgo grave para la salud, puede generar preocupación por los cambios visibles en la piel, su comportamiento está influido por varios factores, como el clima que agrava la enfermedad en ambientes cálidos o húmedos, y mejora en climas templados o fríos; la carga del microorganismo; la genética del paciente; enfermedades asociadas; y, la respuesta inmunitaria individual. A pesar de que responde bien al tratamiento, las recaídas son frecuentes, en regiones tropicales, cerca del 60% de los casos recidivan en el primer año y hasta el 80% dentro de los dos primeros años, es común que después del tratamiento, especialmente en las formas hipopigmentadas, persista una despigmentación leve que puede tardar meses en revertirse, generalmente hasta que la piel se broncea nuevamente con la exposición solar; los tratamientos tópicos incluyen diversas formulaciones como lociones, cremas, geles, espumas y jabones que contienen principios activos con acción antimicótica o queratolítica, en efecto, se utilizan productos a base de ácido salicílico o azufre, soluciones yodadas, hiposulfito o tiosulfato de sodio, propilenglicol, así como agentes como tolnaftato, pirroclnitrina, ácido retinoico, ciclopiroxolamina, terbinafina y butenafina. También son eficaces los imidazoles tópicos como clotrimazol, miconazol o ketoconazol, aplicados durante tres a cuatro semanas; los champús con disulfuro de selenio, piritiona de zinc o ketoconazol son útiles, no solo por su acción antifúngica sino también por sus propiedades antiinflamatorias, se recomienda dejarlos actuar unos minutos antes de enjuagar, con uso frecuente por 2 a 4 semanas, e incluso como mantenimiento mensual. Recientemente se han desarrollado champús en bases gelificadas que permiten que el principio activo se mantenga por más tiempo en los folículos pilosos, lo cual mejora su eficacia; cuando las lesiones son extensas o resistentes, puede ser necesario recurrir a tratamiento sistémico, es así que, el ketoconazol oral puede administrarse en dosis únicas de 400 mg o en tratamientos prolongados de 200 mg al día durante 10 a 30 días; itraconazol, otra opción eficaz, se utiliza en esquemas de 100 a 200 mg diarios por períodos variables según la gravedad del cuadro, también se emplea fluconazol, que se administra una vez por semana durante uno o dos meses, es importante mencionar que un antifúngico más reciente, el pramiconazol, ha mostrado buenos resultados con solo dos o tres dosis diarias de 200 mg. Para los casos de foliculitis asociada a *Malassezia*, los antibióticos no son eficaces, pero sí lo son los antifúngicos azólicos, especialmente por vía oral; en otras condiciones relacionadas, como la dermatitis seborreica incluyendo la caspa, se ha utilizado con éxito el tratamiento con champús

antimicóticos; y, más recientemente, con terbinafina tanto tópica como sistémica. Para la dermatitis seborreica en áreas como la cara o los pliegues, también se han incorporado inhibidores de calcineurina como tacrolimus o pimecrolimus; la hiperpigmentación residual puede tratarse con cicloserina tópica, un compuesto que actúa inhibiendo la producción de pigmentos derivados del triptófano, en estudios clínicos preliminares, ha mostrado respuesta favorable a partir del quinto día de aplicación. Para prevenir recurrencias, es fundamental mantener una adecuada higiene corporal, usar ropa que absorba la humedad, cambiarse con frecuencia, evitar el uso de aceites en la piel o de corticoides tópicos; y, controlar enfermedades subyacentes como la diabetes, es así que, algunos expertos recomiendan el uso mensual de tratamientos tópicos antifúngicos como champús o cremas o incluso esquemas orales preventivos, como ketoconazol o itraconazol a bajas dosis una vez al mes. En ambientes hospitalarios, especialmente en unidades de cuidados intensivos neonatales, la prevención adquiere relevancia adicional, debido a que las levaduras pueden permanecer en incubadoras hasta por dos meses, por ello, se subraya la importancia del lavado de manos riguroso, sobre todo en personal de salud que tiene contacto con animales, como medida efectiva para evitar IAAS o Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. La foliculitis causada por especies del género *Malassezia* representa un desafío terapéutico, porque las opciones de tratamiento actuales son limitadas y en muchos casos, no ofrecen resultados satisfactorios a largo plazo; investigaciones recientes han comenzado a explorar alternativas innovadoras, entre ellas el uso de plasma atmosférico frío (CAP, por sus siglas en inglés). Este tipo de plasma no térmico se ha utilizado en medicina por sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias y ahora se investiga su potencial para inhibir el crecimiento de *Malassezia pachydermatis*, una de las especies implicadas en esta infección; el dispositivo utilizado para generar CAP es un aparato portátil que emite descargas eléctricas controladas a través de finas agujas de cobre, estas agujas están conectadas a un generador de alta tensión, mientras que el electrodo de baja tensión se coloca en contacto con la piel, el aire que se introduce en el sistema sirve como medio para generar el plasma; en el estudio en cuestión, el voltaje aplicado variaba entre 9 y 15 kilovoltios y se mantenía una distancia de 10 mm entre el dispositivo y la piel simulada en el laboratorio, este sistema permite producir un campo de plasma que interactúa con los microorganismos sin generar calor dañino para los tejidos; los ensayos se llevaron a cabo utilizando diferentes especies de *Malassezia* cultivadas en condiciones controladas, se prepararon suspensiones celulares estandarizadas y se evaluó el efecto del CAP sobre estas células, conocidas como planctónicas (es decir, células individuales no organizadas en biopelículas). Para esto, se midió la llamada zona de inhibición, que es el área

libre de crecimiento fúngico después de aplicar el tratamiento, a mayor duración del tratamiento con CAP, mayor fue esta zona, indicando un efecto antifúngico directo. Para entender cómo el plasma afectaba la estructura de las células, se usó microscopía electrónica de transmisión, esta técnica permite visualizar en alta resolución el daño celular provocado por el CAP, las células tratadas mostraron alteraciones estructurales importantes, como la disrupción de sus membranas y pérdida de contenido intracelular, lo que confirma que el plasma interfiere con la integridad celular de *Malassezia*; otro aspecto relevante del estudio fue la evaluación del efecto del CAP sobre biopelículas fúngicas, las biopelículas son comunidades organizadas de microorganismos adheridos a superficies y protegidas por una matriz que las vuelve más resistentes a los tratamientos convencionales; para formar estas biopelículas, se cultivaron diferentes especies de *Malassezia* en microplacas durante cinco días, posteriormente, se eliminó el exceso de células no adheridas y las biopelículas se expusieron al plasma durante intervalos de tiempo definidos; luego de la exposición, se rompieron las biopelículas para contar cuántas células viables quedaban, utilizando métodos microbiológicos clásicos (como el recuento de colonias en placas). Adicionalmente, se aplicó un ensayo semicuantitativo conocido como XTT, que mide la actividad metabólica de las células vivas, este test se basa en una reacción química que produce un color medible si las células están activas, lo que permite estimar de forma indirecta cuántas sobreviven tras el tratamiento. Los resultados obtenidos en estos ensayos fueron prometedores: tanto la reducción del número de colonias como la disminución de la actividad metabólica indicaron que el CAP tiene un efecto significativo sobre la viabilidad de *Malassezia*, incluso dentro de biopelículas; estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar esta tecnología como una herramienta adicional para tratar foliculitis por este patógeno, especialmente en casos resistentes o recurrentes. En definitiva, el uso de plasma atmosférico frío ofrece una alternativa terapéutica innovadora con efectos directos sobre el crecimiento de *Malassezia*, tanto en sus formas libres como organizadas en biopelículas; aunque estos estudios aún se encuentran en etapa experimental, los resultados invitan a seguir investigando para evaluar su seguridad y eficacia clínica, para estudiantes de medicina, este tipo de tecnología representa un ejemplo interesante de cómo la física y la microbiología pueden integrarse para resolver problemas clínicos complejos (Wang et al., 2024).

Piedras

La piedra blanca es una infección fúngica del tallo piloso que ha sido reconocida desde el siglo XIX, su descubrimiento inicial se remonta a 1865, cuando el médico H. Beigel observó unos nódulos blanquecinos adheridos a un postizo en Londres, aunque identificó que se trataba de una infección por

hongos, no logró aislar el microorganismo responsable, las ilustraciones de su trabajo sugieren que pudo haber habido contaminación con otros hongos como *Aspergillus*, lo que dificultó su correcta identificación; a lo largo de las décadas siguientes, diversos investigadores continuaron el estudio de esta afección, describiendo variantes clínicas y proponiendo nuevas clasificaciones. Con el tiempo, se establecieron diferencias claras entre dos formas clínicas: la piedra blanca y la piedra negra, es así que, en 1902 Jean Paul Vuillemin propuso el nombre *Trichosporon beigellii* para el hongo causante de la piedra blanca, basándose en criterios clínicos y microbiológicos, posteriormente, otros científicos como W. Horta y Emile Brumpt confirmaron que la piedra blanca era causada por especies del género *Trichosporon*, mientras que la piedra negra se debía a un hongo distinto, más tarde denominado *Piedraia hortae*. Con el avance de la biología molecular, se descubrió que el género *Trichosporon* incluye varias especies con diferencias genéticas bien definidas, lo que permitió una clasificación más precisa mediante técnicas como el análisis de polimorfismos de restricción (RFLP); desde el punto de vista clínico, estas infecciones denominadas también como piedra alba, piedra negra, tinea nodosa o tricosporia nodosa; se manifiestan como pequeños nódulos adheridos firmemente al cabello, estos nódulos pueden variar en color, desde blanco o amarillento hasta marrón o negro y se localizan en zonas pilosas como el cuero cabelludo, la barba, las axilas o el área genital; la piedra blanca es causada por varias especies de *Trichosporon*, entre ellas *T. inkin*, *T. asahii* y *T. mucoides*, en cambio, la piedra negra es atribuida a *Piedraia hortae*, con características clínicas y distribución geográfica distintas. Aunque la piedra blanca es una micosis poco frecuente, tiene distribución mundial y afecta principalmente a varones jóvenes, se han reportado casos en niños y en grupos familiares, aunque su capacidad de contagio es baja; no se ha demostrado transmisión sexual directa, pero factores como la humedad, el uso compartido de objetos personales como peines o toallas y condiciones médicas como la diabetes o la inmunosupresión pueden favorecer su aparición, también se ha sugerido una posible asociación con el VIH/SIDA. En este sentido, en regiones como Europa, Japón, Rusia y América Latina, se han documentado casos, mientras que en climas fríos como el de Finlandia, la infección es muy rara; es así que, en Brasil, se ha descrito una forma epidémica que afecta la región genital de estudiantes y adultos jóvenes, con presencia de portadores asintomáticos, especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres, además, las especies de *Trichosporon* responsables de la piedra blanca pueden causar infecciones en piel, uñas e incluso diseminarse en pacientes inmunocomprometidos. Por otro lado, la piedra negra se limita a regiones tropicales y subtropicales con alta humedad ambiental, es más común en Sudamérica, el sudeste asiático y algunas islas del Pacífico; en Brasil, ciertas

comunidades indígenas como los xingu y los zoro presentan tasas de infección superiores al 50%, también se ha observado una infección similar en primates de África central, causada por especies relacionadas como *Piedraia quintanilhae*; aunque es raro, se ha documentado un caso de piedra negra causado por *Trichosporon asahii*, lo que sugiere que puede haber cierta superposición entre especies patógenas. Para los estudiantes de medicina, estas infecciones representan un ejemplo interesante de cómo los hongos pueden adaptarse a estructuras queratinizadas como el cabello, aunque suelen ser benignas, su estudio permite comprender la importancia de una identificación precisa del agente etiológico, especialmente cuando se dispone de herramientas moleculares, esto no solo mejora la clasificación taxonómica, sino que también orienta el tratamiento más adecuado para cada caso (Leite Júnior et al., 2024)

Piedra blanca y Piedra negra

Las levaduras del género *Trichosporon* presentan características microscópicas distintivas que permiten su identificación y clasificación, una de sus particularidades es la formación de artroconidios, que son fragmentos de hifas que se desprenden y actúan como esporas, facilitando su reproducción, además, pueden desarrollar otras estructuras reproductivas y mecanismos de adhesión como los apresorios, que les permiten fijarse a superficies queratinizadas como el cabello; desde el punto de vista taxonómico, estos hongos pertenecen a la familia *Cryptococcaceae*, dentro del orden *Trichosporonales*, clase *Tremellomycetes*, todos ellos incluidos en el filo *Basidiomycota*, el mismo grupo que alberga a otros hongos clínicamente relevantes como *Cryptococcus*. Durante mucho tiempo, se utilizó el nombre *Trichosporon beigeli* para referirse al agente causal de la piedra blanca, sin embargo, los avances en biología molecular permitieron demostrar que este nombre agrupaba en realidad a varias especies distintas, actualmente, se reconocen al menos seis especies diferenciadas, entre ellas *T. asahii*, *T. cutaneum*, *T. asteroides*, *T. mucoides*, *T. inkin* y *T. ovoides*. De todas ellas, *T. asahii* es la más relevante en el ámbito clínico, porque se relaciona con infecciones invasivas graves, especialmente en pacientes inmunocomprometidos; por su parte, *T. inkin* se ha vinculado con la piedra blanca en la región púbica, mientras que *T. ovoides* y *T. asahii* se han relacionado con infecciones del cuero cabelludo; en total, se han descrito alrededor de 40 especies dentro del género, de las cuales al menos 14 pueden causar enfermedad en humanos. Desde el punto de vista patológico, en la piedra blanca el hongo se localiza justo por debajo de la cutícula del pelo, sin invadir las capas más profundas como la corteza o la médula, es por ello que estudios con microscopía electrónica han mostrado que las esporas se agrupan formando nódulos visibles, gracias a una sustancia similar a un

cemento que las mantiene unidas, estos nódulos pueden incluso encontrarse en la ropa interior del paciente, lo que sugiere que la reinfección por contacto con fómites podría explicar algunos casos de recurrencia o fracaso terapéutico; las infecciones por *Trichosporon* suelen aparecer en contextos donde la inmunidad del huésped está comprometida, en efecto, factores como la neutropenia, intervenciones quirúrgicas complejas como por ejemplo el reemplazo valvular, quemaduras extensas, heridas abiertas o el uso prolongado de corticosteroides, han sido determinantes de riesgo en la infección; es interesante mencionar que, estos hongos pueden coexistir con otros microorganismos, como bacterias corineiformes, *Acremonium* y *Brevibacterium mebrellberim* lo que puede dificultar el diagnóstico y tratamiento. En contraste, la piedra negra es causada por *Piedraia hortae*, un hongo pigmentado dematiáceo perteneciente al grupo de los ascomicetos; aunque también se localiza bajo la cutícula del cabello, puede ejercer suficiente presión como para romper esta capa y formar una vaina alrededor del tallo piloso, en su forma más avanzada, este hongo puede desarrollar estructuras sexuales como ascas y pseudoparénquimas directamente en el cabello humano, lo cual es poco común en infecciones fúngicas. Estudios ultraestructurales han demostrado que *Piedraia hortae* puede penetrar la corteza del cabello mediante un proceso de digestión enzimática que degrada lentamente la queratina, esta capacidad, junto con una organización densa del tejido fúngico, le permite persistir durante largos periodos; es así que, técnicas como la microscopía electrónica y el análisis por rayos X han revelado la presencia de elementos como fósforo, azufre y calcio en el material extracelular del hongo, estos elementos podrían estar relacionados con la capacidad de los pigmentos similares a la melanina para captar iones y formar sales, lo que contribuye a la estabilidad estructural del hongo. Un aspecto notable de *Piedraia hortae* es que puede completar todo su ciclo vital en el ser humano, incluyendo la producción de esporas sexuales o ascosporas directamente en cabellos vivos, estas esporas pueden liberarse durante el lavado o cuando el cabello está húmedo, lo que facilita su diseminación; es por esta razón que, factores como la sudoración excesiva y una higiene deficiente, especialmente en ambientes húmedos, se consideran condiciones que favorecen la transmisión de esta micosis (Leite Júnior et al., 2024).

Clínica y diagnóstico

La piedra blanca es una infección fúngica que afecta principalmente los pelos del cuero cabelludo, aunque también puede presentarse en otras áreas pilosas como la barba, el bigote, las axilas o la región genital; es poco común que comprometa las cejas o las pestañas, su manifestación más característica son pequeños nódulos blandos, de forma alargada, que se adhieren al tallo del pelo, estos nódulos, que miden entre medio milímetro y cuatro milímetros,

suelen tener un aspecto traslúcido y una textura suave, lo que hace que el término piedra no sea del todo preciso, aunque se les llama blancos, pueden presentar una gama de colores que incluye tonos amarillentos, marrones, grises o rojizos. En efecto, estos nódulos suelen ser escasos, con una cantidad que varía entre uno y diez por cada pelo afectado, al tacto, generan una sensación rugosa, pero pueden desprenderse con facilidad, en muchos casos, no causan síntomas y pasan desapercibidos, siendo descubiertos de forma incidental durante una consulta dermatológica por otros motivos. Se han descrito incluso en personas sanas, especialmente en la región perianal o genital de varones homosexuales, donde se les conoce como piedra blanca genital, lo propio sucede en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con enfermedades hematológicas bajo tratamiento, en los cuales la infección puede evolucionar hacia formas más profundas, con lesiones que pueden parecerse al eccema. Por otro lado, la piedra negra, se localiza exclusivamente en el extremo distal del cabello del cuero cabelludo, se presenta como nódulos oscuros, de color marrón o negro, con forma alargada o cónica; a diferencia de la piedra blanca, estos nódulos son duros y están firmemente adheridos al pelo, lo que produce una sensación arenosa al pasar un peine, lo que suele alertar al paciente sobre su presencia. En términos diagnósticos, relacionados a la piedra blanca, se puede utilizar la lámpara de Wood, que en algunos casos revela una fluorescencia blanco-amarillenta o verdosa, el examen microscópico directo con hidróxido de potasio muestra que el hongo se desarrolla en la superficie del pelo, es decir ectothrix, con filamentos de entre 2 y 4 micrómetros de grosor, tabicados y artrosporas de formas variadas que se tiñen intensamente con colorantes como la tinta azul Parker, en efecto, estas estructuras son clave para confirmar la infección. El cultivo del hongo se realiza en medio Sabouraud, con o sin antibióticos, incubado a temperatura ambiente, en unos 10 a 12 días, se observan colonias blancas o cremosas, de superficie brillante o húmeda, que con el tiempo se secan; al observarlas al microscopio, estas colonias muestran una variedad de estructuras: filamentos, artrosporas, blastosporas y clamidosporas, además de formas de fijación como apresorios y ramificaciones complejas, en este contexto, el crecimiento óptimo ocurre entre 27 y 37 °C; estas levaduras son ureasa-positivas, metabolizan ciertos azúcares y no fermentan carbohidratos y para su identificación precisa se requieren pruebas bioquímicas, como la reacción con diazonio azul; reproducir esta infección en laboratorio usando cabello humano es difícil, aunque se han intentado cultivos en condiciones húmedas y controladas, los resultados son variables, lo que refleja la complejidad del entorno natural en el que se desarrolla el hongo. En el caso de la piedra negra, la lámpara de Wood no revela fluorescencia, el examen directo muestra filamentos fragmentados y estructuras sexuales como ascos, que contienen esporas

sexuales llamadas ascosporas, estas tienen forma de huso, miden aproximadamente 10 por 30 micrómetros y presentan un filamento terminal; el cultivo es más lento: las colonias aparecen en dos a tres semanas, son oscuras, compactas y pueden liberar pigmentos que tiñen el medio; al microscopio, se observan filamentos pigmentados, ramificados y con paredes gruesas, además de clamidosporas y estructuras reproductivas como peritecios (Leite Júnior et al., 2024).

En el contexto de las infecciones fúngicas conocidas como piedra blanca y piedra negra, el análisis histopatológico no es esencial para el diagnóstico, pero puede aportar información complementaria interesante; en el caso de la piedra blanca, se observa que el hongo invade el tallo del cabello desplazando las células de la cutícula, sin provocar inflamación en la piel adyacente, por otro lado, en la piedra negra, las esporas presentan una coloración marrón característica; cuando se aplica la tinción PAS, que permite visualizar polisacáridos presentes en las paredes celulares de los hongos, tanto en la piedra blanca como en la negra, las estructuras fúngicas adquieren un tono rojizo distintivo, lo que facilita su identificación microscópica. Desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio, no existen pruebas serológicas útiles para estas micosis; en su lugar, se recurre a técnicas moleculares avanzadas que permiten identificar con precisión al agente etiológico, estas técnicas se basan en la amplificación y secuenciación de regiones específicas del ARN ribosomal, como la subunidad 18S, así como otras regiones clave como los espaciadores transcritos internos (ITS-1 e ITS-2), las regiones intergénicas (IGS) y los dominios D1/D2 de la subunidad 26S; una herramienta particularmente útil en este contexto es la tecnología Luminex xMAP, que permite detectar múltiples secuencias genéticas en una sola muestra mediante hibridación de ácidos nucleicos, lo que resulta especialmente valioso cuando se requiere un diagnóstico rápido y preciso. El diagnóstico diferencial de estas infecciones incluye una variedad de condiciones que también afectan el tallo piloso o el cuero cabelludo, entre ellas se encuentran alteraciones estructurales del cabello como la tricurrexia nudosa y la monilethrix, así como infecciones como la tricomicosis, la pediculosis (ya sea en la cabeza o en el área púbica), las tiñas del cuero cabelludo, la foliculitis bacteriana, la tricoptilosis (conocida comúnmente como puntas abiertas) y la dermatitis seborreica. Dado que muchas de estas entidades pueden generar síntomas similares o cambios visibles en el cabello, es fundamental realizar una evaluación clínica cuidadosa para evitar errores diagnósticos. En otro contexto, aunque la piedra suele ser una infección superficial y de curso benigno, en personas inmunocomprometidas pueden presentarse complicaciones graves, es así que, en la piedra blanca, por ejemplo, se ha documentado la coexistencia con bacterias como *Brevibacterium* y *Corynebacterium*, el hongo *Trichosporon*,

principal agente causal, puede comportarse como un patógeno oportunista en pacientes con inmunosupresión, dando lugar a infecciones invasivas como otitis, lesiones cutáneas que imitan otras micosis e incluso cuadros severos como endoftalmitis, sepsis, endocarditis, neumonía, abscesos pulmonares o cerebrales; y, peritonitis en pacientes sometidos a diálisis. Estas manifestaciones son especialmente peligrosas en presencia de neutropenia, donde la mortalidad puede ser considerablemente alta; por otro lado, las infecciones ungueales por *Trichosporon* son extremadamente infrecuentes, aunque se han reportado algunos casos en asociación con mohos no dermatofitos, como se ha observado en algunos estudios reportados en la literatura médica (Leite Júnior et al., 2024).

Tratamiento

El tratamiento más eficaz suele ser también el más simple: mantener una higiene adecuada y eliminar el cabello afectado mediante corte o rasurado; en situaciones que requieren intervención médica, se pueden emplear tratamientos tópicos como soluciones yodadas al 1-2%, ácido salicílico en concentraciones variables (5-50%), glutaraldehído al 2%, azufre al 6%, disulfuro de selenio al 2%, tintura de Castellani, clorhexidina, piritiona de cinc, ciclopiroxolamina y diversos antifúngicos azólicos, disponibles en presentaciones tópicas o sistémicas; según los estudios de sensibilidad, los hongos responsables suelen responder bien a benzoimidazoles y polienos y en casos más persistentes o con recaídas frecuentes, se recomienda el uso oral de itraconazol o fluconazol durante al menos un mes, a menudo en combinación con tratamiento tópico. La piedra negra, por su parte, puede ser más difícil de erradicar, el tratamiento habitual incluye terbinafina oral a dosis de 250 mg diarios durante seis semanas, aunque no siempre se logra una respuesta completa; en casos de infección extensa, compromiso de órganos internos o en pacientes inmunodeprimidos, el pronóstico empeora significativamente, con tasas de mortalidad que pueden oscilar entre el 60% y el 90%, es en estas situaciones, que se recurre a antifúngicos sistémicos más potentes como la anfotericina B o el voriconazol; y, si la infección afecta dispositivos médicos implantados, como prótesis cardíacas, es crucial retirar el material infectado para mejorar las posibilidades de recuperación. A pesar de estas posibles complicaciones, la piedra sigue siendo, en la mayoría de los casos, una enfermedad benigna y tratable, curiosamente, en algunas regiones rurales de Europa, especialmente en comunidades con tradiciones culturales arraigadas, no se trata debido a su asociación con prácticas estéticas o rituales; sin embargo, es importante advertir que la piedra blanca tiende a reaparecer si no se mantiene una higiene adecuada o si no se eliminan completamente las fuentes de reinfección, lo que subraya la importancia de la prevención en el manejo de esta micosis (Almarhabi et al., 2025).

A manera de resumen, es factible mencionar que las infecciones fúngicas invasivas representan un serio problema clínico, especialmente en personas inmunodeprimidas, como aquellas con cáncer hematológico, receptores de trasplantes o pacientes en tratamiento con quimioterapia o esteroides; entre los hongos que causan estas infecciones, las especies del género *Trichosporon* han emergido como patógenos oportunistas cada vez más relevantes, se trata de levaduras ambientales que normalmente no causan enfermedad en personas sanas, pero que, en condiciones de inmunosupresión, pueden provocar desde infecciones superficiales en la piel hasta cuadros diseminados graves, con una tasa de mortalidad que puede superar el 80%. Uno de los grandes desafíos en el manejo de estas infecciones es su diagnóstico, las infecciones invasivas por *Trichosporon* suelen ser poco comunes; y, por lo tanto no siempre se consideran de inmediato como una causa probable de sepsis fúngica, a esto se suma su resistencia inherente a varios antifúngicos convencionales, lo cual limita las opciones terapéuticas y retrasa el inicio de un tratamiento eficaz; esta combinación de factores, es decir, diagnóstico tardío, resistencia a medicamentos y estado inmunológico comprometido del paciente; contribuye significativamente a la elevada mortalidad asociada. En los últimos años, se ha observado un aumento de casos de tricosporonosis invasiva en distintas partes del mundo, esta tendencia se relaciona principalmente con el incremento de la población inmunosuprimida, así como con otros factores de riesgo conocidos: el uso de catéteres venosos centrales, la exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro, los tratamientos inmunosupresores y la presencia de neutropenia profunda; todos estos elementos favorecen la entrada del hongo en el torrente sanguíneo y su diseminación sistémica. La forma clínica más común de infección invasiva por *Trichosporon* es la fungemia, es decir, la presencia del hongo en la sangre, esta representa alrededor del 75% de los casos reportados, sin embargo, con frecuencia se confunde con candidemia u otras infecciones por levaduras, lo que retrasa el diagnóstico específico; en pacientes con neoplasias hematológicas, *Trichosporon* ya se ha convertido en la segunda causa más frecuente de fungemia por levaduras, lo que subraya su importancia clínica creciente. Pese a los avances en las técnicas diagnósticas y en la comprensión de la biología de estos hongos, las infecciones invasivas por *Trichosporon* siguen siendo de mal pronóstico, la eficacia limitada de muchos antimicóticos frente a estas levaduras y la dificultad para iniciar un tratamiento oportuno son obstáculos relevantes, lo que hace imprescindible que los futuros médicos estén atentos a su posible presencia en pacientes de alto riesgo y conozcan tanto los métodos de diagnóstico como las alternativas terapéuticas más eficaces (Almarhabi et al., 2025).

Feohifomicosis superficial o Tiña Negra

En 1872, el médico escocés Patrick Manson fue el primero en observar en China una enfermedad cutánea inusual, que más adelante sería objeto de estudio detallado, años después, en 1898, los médicos colombianos Montoya y Flores describieron un cuadro clínico al que denominaron Carate negro, sin embargo, con el conocimiento actual, se considera que probablemente estaban observando una infección distinta, conocida hoy como pitiriasis versicolor. En 1891, el brasileño Alejandro Cerqueira identificó una condición similar, a la que llamó queratomicosis nigricans palmaris; no obstante, fue su hijo quien, en 1916, publicó formalmente los hallazgos junto con ocho casos adicionales. En 1921, el dermatólogo brasileño Werneck Parreiras Horta propuso el nombre *Cladosporium werneckii* para el hongo implicado, durante las primeras décadas del siglo XX, los micólogos Maurice Langeron y João Ramos e Silva intentaron diferenciar entre dos entidades clínicas similares, atribuyéndolas a especies distintas: *C. mansonii* y *C. werneckii*, hoy se sabe que ambas correspondían al mismo organismo; más adelante, en 1973, Dante Borelli sugirió que el agente causal era *Cladosporium castellanii*, aunque investigaciones posteriores indicaron que este hongo probablemente era un contaminante ambiental y no un patógeno verdadero; con el desarrollo de técnicas más precisas de identificación microbiológica, en 1984 los investigadores japoneses Nishimura y Miyaji utilizaron microscopía electrónica para estudiar la morfología del hongo y observaron características específicas en la formación de esporas que justificaron su reclasificación en un nuevo género, al que llamaron *Hortaea*; sin embargo, otros expertos como Michael McGinnis propusieron el nombre *Phaeoannellomyces*, basándose en estructuras similares a las de las levaduras. Finalmente, en 1992, los micólogos Kwon-Chung y Bennett concluyeron que ambos nombres eran redundantes y se estableció oficialmente el nombre *Hortaea werneckii*; actualmente, la identificación precisa de *H. werneckii* puede realizarse mediante PCR utilizando los primers específicos Hor-F y Hor-R. A lo largo del tiempo, esta infección ha recibido múltiples nombres, como tiña negra, cladosporiosis epidérmica, queratomicosis negra palmar, pitiriasis nigra, exofialosis epidérmica y microsporiosis negra; aunque tiña negra es el término más común; algunos especialistas prefieren clasificarla como una feohifomicosis superficial, término que hace referencia a infecciones causadas por hongos pigmentados que afectan únicamente las capas más externas de la piel. Desde el punto de vista clínico, esta micosis superficial se limita a la capa córnea de la piel, especialmente en las palmas de las manos, aunque en ocasiones puede aparecer en otras zonas, se presenta como manchas oscuras, de color marrón o negro, bien delimitadas, sin signos inflamatorios y con una descamación muy fina, estas lesiones no generan síntomas como picazón o dolor, lo que puede

llevar a que pasen desapercibidas o se confundan con otras afecciones dermatológicas benignas; aunque tiene distribución mundial, se trata de una infección poco común, en la literatura médica se han reportado alrededor de 159 casos, en personas de entre 2 y 61 años, afecta a ambos sexos, pero se ha observado una mayor incidencia en mujeres menores de 20 años, quienes presentan el doble de casos que los hombres. No existe una predisposición genética, pero puede afectar a varios miembros de una misma familia debido a la exposición compartida a ambientes contaminados, especialmente en climas cálidos y húmedos, la hiperhidrosis es un factor predisponente importante. En efecto, esta micosis es más frecuente en regiones tropicales y subtropicales, donde las temperaturas promedio rondan los 20 °C, se han documentado casos en América Latina, Asia, África, Estados Unidos y Europa. Este recorrido histórico y científico permite a los estudiantes de medicina comprender cómo el progreso en la micología médica, el desarrollo de técnicas moleculares y el estudio de la ecología de los hongos han sido fundamentales para identificar con precisión a *Hortaea werneckii* como el agente causal de una micosis superficial poco frecuente, pero clínicamente reconocible y de manejo sencillo (Martínez-Ortega et al., 2024; Suman & Kumar, 2024).

Etiología

El agente etiológico, *Hortaea werneckii*, es un hongo negro pleomorfo, lo que significa que puede adoptar diferentes formas, en sus etapas iniciales se comporta como una levadura, pero posteriormente desarrolla una morfología filamentosa, similar a la de los mohos; es así que, pertenece al orden *Capnodiales* y tiene la capacidad de sobrevivir en ambientes con alta concentración de sal, es decir es un organismo halofílico; como suelos costeros, vegetación marina y alimentos salinos; esta característica explica su presencia en regiones marítimas, aunque existen especies relacionadas, como *H. acidophila*, esta no es patógena para los humanos; también se ha aislado *Stenella araguata*, inicialmente identificada como *Cladosporium castellanii*, aunque su papel como agente patógeno aún no está claro. En este sentido, los microorganismos que producen pigmentos como la melanina poseen una ventaja evolutiva significativa, especialmente en ambientes extremos; en el caso de *Hortaea werneckii*, la melanina cumple un papel fundamental en su supervivencia, este pigmento actúa como una barrera protectora frente al estrés osmótico y otros factores ambientales adversos, permitiéndole prosperar en condiciones de alta salinidad donde otros organismos no podrían sobrevivir; cuando se analiza la cantidad de melanina que produce *H. werneckii*, se observa que su rendimiento es del 1,22 %, lo que la convierte en una fuente rica en este pigmento, aunque esta cifra es inferior a la del té negro (2 %), supera ampliamente la de otras fuentes naturales como la soja negra

(0,16 %) o el pollo sedoso de hueso negro (0,095 %). Además, la melanina producida por esta levadura tiene un color negro intenso, muy similar al de la melanina sintética y comparte un espectro cromático con otras melaninas microbianas, que suelen variar entre tonos marrones y negros; desde el punto de vista químico, esta melanina presenta una solubilidad muy baja, lo que significa que no se disuelve fácilmente en la mayoría de los disolventes orgánicos, solo puede disolverse en medios fuertemente alcalinos, como soluciones de hidróxido de sodio o amoníaco; esta baja solubilidad le confiere una gran estabilidad química, lo cual es una ventaja para su uso en aplicaciones biológicas o industriales, especialmente en productos que deben mantener su eficacia en medios acuosos o fisiológicos, esta propiedad también es común en otras melaninas naturales, como las presentes en aves o bacterias. Para estudiar su estructura molecular, se han utilizado técnicas espectroscópicas como la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), que permite identificar los grupos funcionales presentes en la molécula, los resultados mostraron similitudes con la melanina fúngica convencional, incluyendo señales que indican la presencia de compuestos nitrogenados como pirroles e indoles, además, mediante resonancia magnética nuclear, se detectaron señales correspondientes a regiones alifáticas y aromáticas, lo que sugiere una estructura química compleja, con una diversidad de enlaces y grupos funcionales, incluso residuos derivados de proteínas. Una propiedad destacada de esta melanina es su capacidad para unirse a iones metálicos como sodio, calcio, magnesio, hierro y potasio, esta afinidad le permite interactuar con el entorno iónico del organismo y la convierte en un posible agente quelante, útil para aplicaciones médicas como la eliminación de metales pesados o en productos con efectos remineralizantes o reparadores; el análisis mediante microscopía electrónica de barrido reveló que esta melanina posee una estructura ordenada y definida, a diferencia de la melanina sintética, que carece de organización estructural, esta organización puede estar relacionada con su funcionalidad biológica y su estabilidad y el análisis de su superficie mediante espectroscopía de dispersión de energía mostró una composición más parecida a la melanina natural de sepia que a la sintética, lo que sugiere que *H. werneckii* produce un pigmento más cercano al de organismos superiores. Una de las propiedades más relevantes de esta melanina es su potente capacidad antioxidante, gracias a su estructura rica en grupos fenólicos, puede neutralizar radicales libres y especies reactivas del oxígeno o ROS, que son responsables del daño celular, el envejecimiento prematuro y diversas enfermedades crónicas; esta actividad antioxidante fue confirmada mediante ensayos con radicales ABTS y DPPH, donde se midió la capacidad del pigmento para inhibir estos compuestos, los valores de CI_{50} obtenidos fueron muy bajos, incluso inferiores a los del antioxidante estándar

trolox, lo que indica una eficacia antioxidante notable, en otras palabras, en el ensayo con el radical DPPH, la melanina de *H. werneckii* mostró una eficacia 21 veces mayor que la del trolox, este hallazgo la posiciona como un antioxidante de alto rendimiento, ideal para el desarrollo de productos dermocosméticos destinados a prevenir o revertir el daño oxidativo causado por la radiación solar, la contaminación o el envejecimiento. Además de su acción antioxidante, esta melanina también ofrece protección frente a la radiación ultravioleta, funciona como un filtro físico que bloquea las longitudes de onda UVA y UVB, reduciendo así la formación de ROS en las células de la piel; en estudios con cultivos celulares humanos expuestos a radiación UV, se observó que las células tratadas con melanina presentaban significativamente menos daño que las no tratadas, lo que sugiere un mecanismo efectivo de fotoprotección. En cuanto a su seguridad, se evaluó la citotoxicidad de esta melanina mediante ensayos celulares (XTT y SRB) en líneas celulares HEP-2 y se encontró que incluso a concentraciones elevadas (hasta 0,8 mg/ml), la viabilidad celular solo se redujo en un 25 %, lo cual es un resultado favorable; dado que las concentraciones necesarias para ejercer su efecto antioxidante son mucho menores, se considera que esta melanina es biocompatible y segura para aplicaciones tópicas e incluso médicas más avanzadas; en conjunto, las propiedades de la melanina de *Hortaea werneckii*, es decir, su estabilidad química, capacidad antioxidante, efecto fotoprotector, afinidad por metales y baja toxicidad; la convierten en una candidata prometedora para su uso en la industria cosmética y biomédica, su potencial aplicación en protectores solares, cremas antienvjecimiento y productos para el cuidado de la piel abre nuevas posibilidades para el aprovechamiento de compuestos fúngicos en tecnologías médicas innovadoras (Wilson et al., 2024).

Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico por cultivo de esta micosis superficial, el primer paso consiste en limpiar cuidadosamente la piel afectada utilizando alcohol al 70%, esta medida no solo elimina residuos grasos, sino que también reduce la presencia de bacterias y otros microorganismos que podrían interferir con el crecimiento del hongo en el laboratorio; una vez desinfectada la zona, se recolectan escamas de la lesión cutánea y se siembran en un medio de cultivo específico como el agar Sabouraud, este medio puede utilizarse solo o complementarse con antibióticos como cloranfenicol y cicloheximida, que inhiben el desarrollo de bacterias y hongos contaminantes, permitiendo así un crecimiento más selectivo del hongo de interés. El cultivo se mantiene a temperatura ambiente y tras un periodo de incubación que puede variar entre una y tres semanas, comienzan a observarse colonias características con un aspecto similar al de las levaduras, en efecto, son negras, brillantes; y, con el tiempo, pueden adquirir tonalidades verdosas o grisáceas, a medida que

maduran, desarrollan estructuras filamentosas llamadas hifas aéreas, que son indicativas de la transición del hongo hacia una forma micelial, este cambio morfológico es importante, debido a que refleja la capacidad pleomórfica del hongo. En algunos casos, se ha observado que el crecimiento del hongo inicia directamente con una forma filamentosas, lo que ha llevado a algunos investigadores a considerar la posibilidad de que se trate de *Stenella araguata*, sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada de manera concluyente; en las etapas iniciales del cultivo, el examen microscópico revela células ovaladas, semejantes a levaduras, con un tamaño de entre 3 y 10 micrómetros, estas células tienen las características de ser hialinas, presentan un solo tabique y se disponen lateralmente o en los extremos de las hifas, su reproducción ocurre por conidiogénesis, un proceso mediante el cual se forman nuevas células a partir de estructuras especializadas llamadas anélidos. A medida que las colonias maduran, se desarrollan hifas de color verde oscuro, con trayectos irregulares y tabiques visibles, estas hifas pueden originar conidióforos en forma de anélidos, donde se agrupan conidios fusiformes conocidos con el nombre de aneloconidios, los cuales presentan un tabique central; también pueden observarse clamidosporas, que son estructuras de resistencia que permiten al hongo sobrevivir en condiciones adversas. Es importante tener en cuenta que la morfología del hongo puede variar dependiendo del medio de cultivo y de las condiciones ambientales, es por ello que, se recomienda el uso de medios enriquecidos como el Lactrimel, que favorecen un desarrollo más representativo de las características del hongo. En una investigación realizada para identificar con precisión al agente etiológico, se establecieron estudios moleculares a partir de escamas recolectadas del cuero cabelludo afectado, las muestras se cultivaron en agar PDA a 28 °C durante siete días, posteriormente, se extrajo ADN fúngico y se amplificaron secuencias de la región ITS (espaciador interno transcrito) utilizando los cebadores universales ITS1 e ITS4, ampliamente utilizados en la identificación genética de hongos; las secuencias obtenidas fueron ensambladas y comparadas con la base de datos BLAST del NCBI, lo que permitió confirmar que el hongo responsable era *Hortaea werneckii*; esta identificación fue respaldada tanto por las características morfológicas del cultivo como por la secuencia genética, la cual fue registrada en GenBank con el número de acceso PQ455599 (Hernandez-Rodriguez et al., 2025; Zheng et al., 2024).

Para diferenciar *Hortaea werneckii* de otros hongos morfológicamente similares, se puede utilizar una prueba bioquímica sencilla denominada la hidrólisis de la caseína, en esta prueba, *H. werneckii* produce un resultado positivo, lo que permite distinguirla de especies como *Exophiala dermatitidis* también conocida como *Wangiella dermatitidis*, que no posee esta capacidad; actualmente, no existen pruebas serológicas específicas para

esta infección, ni se utiliza la inoculación en animales como método diagnóstico, lo que resalta la importancia de las técnicas microbiológicas y moleculares; es así que, el diagnóstico molecular ha ganado relevancia en los últimos años por su alta precisión con técnicas como la PCR de huellas genéticas o fingerprinting o el análisis de secuencias de la región ITS del ADN ribosomal, que permiten confirmar la identidad del hongo con gran exactitud, estas herramientas son especialmente útiles en casos clínicos atípicos o en estudios epidemiológicos donde se requiere una identificación inequívoca del agente causal. Por otra parte; y, desde el punto de vista histopatológico, rara vez se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico, porque la infección se limita a la capa córnea de la piel; no obstante, si se realiza, los hallazgos suelen ser sutiles debido a que se puede observar hiperqueratosis y mediante tinciones como hematoxilina y eosina, es posible visualizar hifas pigmentadas, cortas o ramificadas, así como blastosporas dentro de esta capa; en ocasiones, también se detecta acantosis leve, es decir, un engrosamiento de la capa espinosa de la epidermis. La dermis, por lo general, no muestra signos de inflamación, aunque en algunos casos puede haber un infiltrado discreto de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos; en definitiva, este conjunto de métodos diagnósticos, desde el cultivo hasta las técnicas moleculares, permite a los futuros médicos comprender cómo se identifica con precisión una micosis superficial como la causada por *Hortaea werneckii*, destacando la importancia de integrar conocimientos clínicos, microbiológicos e histopatológicos para un abordaje diagnóstico integral (Hernandez-Rodriguez et al., 2025; Sánchez-Romero et al., 2025).

En este sentido, cuando un paciente presenta manchas oscuras en las palmas de las manos, es fundamental realizar una evaluación diagnóstica cuidadosa, considerando una amplia gama de posibilidades antes de llegar a una conclusión definitiva, estas pigmentaciones pueden deberse a causas benignas o representar signos de enfermedades más serias, entre las opciones diagnósticas se incluyen los nevos, el melanoma; y, el lentigo maligno, que es una lesión precancerosa; también deben tenerse en cuenta enfermedades sistémicas como la enfermedad de Addison, en la que un desequilibrio hormonal puede provocar hiperpigmentación cutánea, además, existen causas externas como la exposición a sustancias químicas, dermatitis por contacto o pigmentaciones inducidas por metales como el nitrato de plata; otras posibilidades incluyen infecciones como la tiña de la mano y reacciones cutáneas como el eritema pigmentado fijo. Para afinar el diagnóstico, una herramienta muy útil es el dermatoscopio, que permite observar con mayor detalle las capas superficiales de la piel, esta técnica facilita la identificación de patrones específicos en la distribución del pigmento; por ejemplo, un patrón homogéneo, sin variaciones marcadas en el color, puede indicar una lesión

superficial, en algunos casos, se observan estructuras finas que siguen el diseño de los dermatoglifos, formando redes o tramas características. La ausencia de líneas paralelas en el análisis dermatoscópico puede ser una pista importante, porque sugiere que la pigmentación está confinada a la capa córnea, la más externa de la epidermis, este hallazgo orienta hacia causas benignas y superficiales, como una infección fúngica, en lugar de patologías más profundas o malignas (Sánchez-Romero et al., 2025).

Tratamiento

El tratamiento de estas lesiones pigmentadas superficiales suele ser sencillo y efectivo; existen múltiples opciones tópicas que han demostrado buenos resultados, entre ellas se encuentra el ungüento de Whitfield, una combinación de ácido benzoico y ácido salicílico con acción queratolítica y antimicrobiana, también se pueden emplear preparados con ácido retinoico, tintura de yodo al 1-2 %, soluciones de ácido salicílico al 2 % o formulaciones con azufre al 3 %. Los antifúngicos tópicos son especialmente útiles cuando se confirma una etiología micótica, entre ellos se incluyen el tiabendazol al 10 %, la ciclopiroxolamina al 1 %, el disulfuro de selenio al 2 %, así como imidazoles como el clotrimazol o el ketoconazol en concentraciones del 1-2 %; estos productos se aplican una o dos veces al día hasta que las lesiones desaparezcan, en casos leves, incluso la aplicación de cinta adhesiva transparente puede ayudar a remover mecánicamente las capas pigmentadas de la piel. Si las lesiones no responden al tratamiento tópico o si son extensas y persistentes, se puede recurrir a antifúngicos sistémicos; es así que, fármacos como el ketoconazol a dosis de 200 mg/día, itraconazol con una posología de 100 mg/día o terbinafina a razón de 250 mg/día, administrados durante aproximadamente tres semanas, han mostrado eficacia en estos casos; de manera interesante, se ha reportado mejoría en algunos pacientes al reducir la sudoración palmar mediante el uso de cimetidina, lo que sugiere que la humedad excesiva podría favorecer la persistencia de estas lesiones. Desde el punto de vista pronóstico, esta condición es completamente benigna, no representa un riesgo para la salud ni tiene potencial de transformación maligna, su impacto es principalmente estético, porque las manchas oscuras en las palmas pueden generar preocupación o incomodidad en los pacientes; algunas lesiones pueden persistir durante años, mientras que otras desaparecen espontáneamente o con tratamiento, es esencial transmitir tranquilidad al paciente, explicando la naturaleza inofensiva del cuadro y las opciones terapéuticas disponibles para acelerar su resolución. En un estudio realizado con un paciente con diagnóstico confirmado de infección fúngica, se le administró inicialmente con un enfoque combinado: terbinafina oral a dosis de 250 mg diarios, crema de ketoconazol aplicada dos veces al día y champú con miconazol utilizado dos veces por semana; este régimen se mantuvo

durante dos meses y logró eliminar por completo las manifestaciones clínicas, sin embargo, tres meses después de suspender el tratamiento, los síntomas reaparecieron, lo que sugiere una posible recaída o reinfección; este tipo de recurrencia no es infrecuente en infecciones fúngicas superficiales, especialmente cuando el hongo persiste en el ambiente o en estructuras queratinizadas como la piel o el cabello. Para optimizar el tratamiento, se recurrió a pruebas de sensibilidad antifúngica mediante el método de microdilución estandarizado (CLSI M38-A2), que permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de distintos fármacos; la CMI representa la menor concentración de un antifúngico capaz de inhibir el crecimiento del hongo en condiciones controladas de laboratorio, en este caso, los resultados mostraron que el hongo era sensible a la mayoría de los antifúngicos evaluados: itraconazol (0,125 mg/L), voriconazol, terbinafina y ketoconazol (todos con 0,031 mg/L); en contraste, el fluconazol presentó una CMI más elevada (2 mg/L), lo que sugiere una eficacia menor en comparación con los otros agentes. Con base en estos hallazgos, se mantuvo el uso tópico de ketoconazol dos veces al día y el champú con miconazol dos veces por semana, además, se incorporó una crema con halometasona, un corticosteroide de potencia moderada, aplicada una vez al día durante dos semanas para controlar la inflamación local; esta combinación terapéutica logró no solo la desaparición de los síntomas clínicos, sino también la erradicación del hongo, confirmada mediante estudios micológicos posteriores. *Hortaea werneckii* como hongo halófilo, en la mayoría de los casos, responde bien a tratamientos tópicos con antifúngicos como ketoconazol o terbinafina, generalmente en un periodo de una a tres semanas; sin embargo, como se evidenció en este caso, pueden presentarse recurrencias si el paciente continúa expuesto a fuentes de reinfección o si no se eliminan completamente los reservorios del hongo en el entorno, este caso también pone de relieve una preocupación creciente en la práctica médica: la posibilidad de aparición de cepas fúngicas resistentes a los tratamientos antimicóticos, aunque en este paciente no se detectó resistencia en las pruebas de laboratorio, la recurrencia clínica sugiere que la exposición continua a ambientes contaminados, como ocurre en regiones tropicales, puede facilitar la reinfección; factores como el uso inadecuado de antifúngicos, en relación a tratamientos incompletos o automedicación, el uso prolongado de cremas con corticosteroides, la selección natural de cepas resistentes, mutaciones genéticas del hongo y condiciones ambientales favorables pueden contribuir a este fenómeno. En contextos turísticos como la isla de Hainan, donde se desarrolló este caso, la combinación de clima cálido, alta humedad, movilidad poblacional y uso frecuente de antifúngicos crea un entorno propicio para la aparición y diseminación de cepas resistentes, esta

situación resalta la importancia de implementar estrategias de vigilancia epidemiológica, promover el uso racional de antimicóticos y reforzar la formación médica continua en el diagnóstico y manejo de infecciones fúngicas. Para los estudiantes de medicina, este caso representa un ejemplo claro de cómo integrar conocimientos de microbiología, biología molecular y farmacología clínica para tomar decisiones terapéuticas fundamentadas, incluso en infecciones que, a primera vista, podrían parecer simples (Zheng et al., 2024).

Micosis ótica

La otitis externa de origen micótico, también conocida como otomicosis, es una infección del conducto auditivo externo causada principalmente por hongos, aunque hoy es un diagnóstico relativamente común en la práctica médica, su identificación en la literatura científica tiene una historia que se remonta al siglo XIX; en efecto, fue en 1884 cuando H. P. Mayer, en Alemania, describió por primera vez esta condición, años después, en 1889, Harz y Bezold documentaron el aislamiento de *Petriellidium boydii* en infecciones óticas, lo cual marcó un hito temprano en la micología médica aplicada al oído. Con el tiempo, distintos estudios han revelado los agentes causales más frecuentes de la otomicosis, en 1985, un extenso estudio realizado en Inglaterra por Mugliston y O'Donoghue, en más de mil pacientes, encontró que *Candida albicans* fue el hongo más comúnmente aislado, presente en el 58% de los casos, seguido por *Aspergillus niger* en el 38%; ese mismo año, en Suecia, Nielsen reportó una distribución similar: 41% de los casos con *Candida albicans* y 35% con *Aspergillus niger*, esto sugiere una distribución bastante constante de los agentes implicados en diferentes regiones geográficas; por ejemplo, en Nigeria, en un servicio de otorrinolaringología, se detectó esta infección en el 6.5% de casi seis mil pacientes que acudieron por enfermedades del oído, una característica común en estos casos fue el uso previo de antibióticos tópicos, lo que puede alterar la microbiota local y favorecer el crecimiento de hongos como *Aspergillus niger* y *A. fumigatus*. En Brasil, en 2009, un estudio en 103 pacientes halló una prevalencia de otomicosis del 19.4% entre aquellos con otitis externa; los agentes identificados fueron diversos: *Candida* (55%), especialmente *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*; así como varios *Aspergillus* (*niger*, *flavus* y *fumigatus*), además de otras especies menos frecuentes como *Trichosporon asahii* y *Scedosporium apiospermum*. A lo largo de la literatura médica, esta condición ha recibido varios nombres, entre ellos: otitis micótica, infección micótica del oído, miringomicosis, oreja del nadador y otitis por *Aspergillus*; todos estos términos hacen referencia a una misma entidad clínica; es decir, una micosis superficial del conducto auditivo externo. Desde el punto de vista clínico, la otomicosis se presenta con síntomas como inflamación,

descamación del epitelio, picazón intensa, dolor leve a moderado; y, en ocasiones, una hipoacusia. Es una infección que suele tener un curso subagudo o crónico y puede observarse la formación de masas blanquecinas o grisáceas dentro del canal auditivo; los agentes causales más comunes son mohos del género *Aspergillus*, particularmente *A. niger* y *A. flavus*, así como levaduras del género *Candida*. En este contexto, para el futuro médico, es importante reconocer que el diagnóstico de otomicosis requiere una evaluación clínica cuidadosa, considerando factores predisponentes como humedad constante, uso prolongado de antibióticos tópicos y traumatismos locales por el uso de hisopos u objetos en el oído, el conocimiento de los principales agentes etiológicos y su distribución según la región puede ser clave para orientar el tratamiento antifúngico adecuado. En este sentido, es de utilidad reiterar que, el conducto auditivo externo ofrece un entorno ideal para el desarrollo de hongos, debido a que mantiene una temperatura constante, alta humedad, un pH adecuado y una disponibilidad continua de nutrientes como carbohidratos y aminoácidos, estas condiciones favorecen la colonización por hongos, que en circunstancias normales pueden estar presentes sin causar daño, sin embargo, cuando se altera el equilibrio local o sistémico del paciente, estos microorganismos pueden convertirse en agentes patógenos y provocar la infección, también llamada otitis externa fúngica, esta afección puede presentarse de forma aguda, subaguda o incluso crónica, dependiendo de factores como el estado inmunológico del huésped, la exposición ambiental y tratamientos previos. A nivel global, la otomicosis representa una proporción significativa de los casos de otitis externa, con una prevalencia que varía entre el 9 % y el 30 %, lo que la convierte en una causa frecuente de consulta en otorrinolaringología; aunque en la mayoría de los casos se trata de una infección localizada y superficial, puede complicarse si no se trata adecuadamente, entre las complicaciones posibles se incluyen la perforación timpánica, la afectación del oído medio y la progresión hacia otitis media serosa; en efecto, se ha observado que en pacientes inmunocomprometidos, la infección puede extenderse a estructuras óseas vecinas, lo que requiere un abordaje médico y quirúrgico más agresivo. Una de las formas más graves de complicación es la otitis externa necrosante, también conocida como otitis maligna, esta entidad, potencialmente mortal, afecta principalmente a personas con inmunosupresión, como pacientes con diabetes mellitus o aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores; se estima que entre el 12 % y el 35 % de estos casos tienen un origen micótico y además, existe una creciente preocupación por la aparición de hongos resistentes a los tratamientos convencionales; un ejemplo destacado es *Candida auris*, un hongo emergente que ha generado alertas sanitarias

debido a su alta resistencia a múltiples antifúngicos y su capacidad para persistir en ambientes hospitalarios (Nazari et al., 2025).

Etiología y patogenia

Como ya se ha mencionado reiteradamente, la otomicosis es una infección del oído externo causada por hongos oportunistas, es decir, microorganismos que normalmente habitan el ambiente sin generar enfermedad, pero que pueden volverse patógenos cuando se alteran las condiciones locales del huésped; estos hongos suelen comportarse como saprófitos, alimentándose de materia orgánica en descomposición, sorprendentemente, se han aislado más de 60 especies fúngicas pertenecientes a al menos 48 géneros distintos en el conducto auditivo externo de personas sanas, lo que indica que su presencia no siempre implica una infección activa; entre los hongos encontrados se ubican: *Aspergillus niger*; *A. fumigatus*; *A. flavus*; *Candida albicans*; *C. parapsilosis*; *Trichosporon asahii* y *Scedosporium apiospermum*. La infección se establece cuando la piel del conducto auditivo sufre algún tipo de daño que compromete su integridad, este daño puede deberse a diversas causas, como dermatitis por contacto, eccema seborreico, infecciones bacterianas previas, procedimientos quirúrgicos como la mastoidectomía o el uso de objetos que lesionen el epitelio, como hisopos o audífonos; una vez alterada la barrera cutánea, los hongos pueden adherirse y proliferar, formando estructuras filamentosas que se agrupan en masas visibles; curiosamente, tanto la acumulación excesiva como la ausencia de cerumen pueden favorecer esta infección, aunque el cerumen tiene propiedades antimicrobianas, su exceso puede actuar como medio de cultivo; es así que, factores ambientales como la exposición a polvo doméstico rico en esporas fúngicas y el uso prolongado de antibióticos tópicos alteran la microbiota local, facilitando la colonización fúngica, cabe destacar que *Aspergillus* se desarrolla óptimamente en ambientes ligeramente ácidos, con un pH cercano a 6, lo cual coincide con las condiciones normales del oído externo. Desde el punto de vista clínico, la otomicosis suele afectar un solo oído en el 91-95 % de los casos y su periodo de incubación no está claramente definido, la infección puede extenderse desde el tímpano hasta la entrada del conducto auditivo y los síntomas más comunes incluyen inflamación, descamación del epitelio y formación de tapones compuestos por hifas, restos celulares y cerumen. A diferencia de la otitis bacteriana, la otomicosis rara vez produce secreción purulenta u otorrea; en efecto, los pacientes suelen referir prurito intenso, ardor, sensación de quemazón o dolor leve a moderado u otalgia; también es frecuente la sensación de cuerpo extraño y una hipoacusia leve y transitoria, causada por la obstrucción mecánica del canal auditivo. En pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH/SIDA, leucemias o diabetes mal controlada, la otomicosis puede progresar a formas más invasivas, en estos

casos, la infección no solo puede causar pérdida auditiva permanente, sino también extenderse a tejidos profundos como el cartílago o incluso alcanzar el sistema nervioso central, esta posibilidad resalta la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, especialmente en poblaciones vulnerables (Gu et al., 2024; Nazari et al., 2025).

Es menester informar que tras una cirugía de oído, la aparición de otomicosis es una complicación que a menudo pasa desapercibida, a pesar de su capacidad para interferir con la recuperación del paciente, esta infección puede retrasar la cicatrización, generar molestias persistentes y requerir tratamientos adicionales; a pesar de su relevancia clínica, existen pocos estudios que aborden específicamente su aparición en el contexto postoperatorio, lo que ha motivado investigaciones recientes centradas en identificar los factores que favorecen su desarrollo tras intervenciones quirúrgicas. Un aspecto clave en la fisiología del oído externo es la migración epitelial, un mecanismo de autorrenovación mediante el cual la piel del conducto se desplaza desde el centro del tímpano hacia el exterior, a una velocidad aproximada de 0,05 mm por día, este movimiento centrífugo permite mantener el canal limpio y libre de residuos; sin embargo, si durante una cirugía no se reposiciona correctamente el colgajo de piel del conducto, pueden quedar áreas expuestas sin cobertura epitelial, estas zonas desnudas se convierten en puntos vulnerables donde las esporas fúngicas pueden asentarse y proliferar, especialmente durante el periodo de cicatrización; estudios experimentales han demostrado que la piel cicatrizada puede conservar un patrón de migración epitelial funcional, no obstante, si se interrumpe la continuidad del epitelio, por ejemplo, al retirar cerumen muy adherido mediante legrado o aspiración, este movimiento puede detenerse, esta interrupción es especialmente relevante en oídos con perforación timpánica, donde no se pueden usar soluciones tópicas suavizantes, lo que obliga a realizar maniobras mecánicas más agresivas que aumentan el riesgo de dañar la barrera cutánea. La migración epitelial depende en gran medida de una microcirculación adecuada que nutre tanto la epidermis del conducto como la membrana timpánica, en pacientes con enfermedades que afectan la microvasculatura, como la diabetes mellitus, este proceso puede verse comprometido, la cicatrización lenta y la menor capacidad de regeneración en estos pacientes favorecen la colonización fúngica; además, las cirugías repetidas en la misma región pueden inducir fibrosis subepitelial, reducir aún más la irrigación sanguínea y atrofiar las glándulas ceruminosas, debilitando así las defensas locales del oído. Por otra parte, el cerumen desempeña un papel esencial en la protección del oído externo, no solo actúa como barrera física, sino que también posee propiedades antimicrobianas y mantiene un pH ácido que inhibe el crecimiento de hongos, su composición incluye lípidos,

proteínas, enzimas como lisozimas, anticuerpos y minerales, todos con funciones inmunológicas; la eliminación forzada del cerumen, especialmente cuando está firmemente adherido, puede dañar la piel del conducto y facilitar la entrada de microorganismos. Estudios recientes han mostrado que los pacientes a quienes se les retira el cerumen tienen más del doble de riesgo de desarrollar otomicosis en comparación con aquellos que no se someten a esta intervención; las cavidades epiteliales creadas por procedimientos quirúrgicos también representan un factor de riesgo importante, cirugías como la mastoidectomía, que implica la remoción de parte del hueso mastoideo, pueden dejar espacios abiertos que alteran la anatomía natural del oído y aumentan la susceptibilidad, se ha observado que las recurrencias de otomicosis son más frecuentes en pacientes que han sido sometidos a mastoidectomías radicales o a múltiples cirugías, el uso del colgajo tímpanomeatal, una técnica quirúrgica que implica cubrir el injerto timpánico con piel del conducto, también puede influir, si este colgajo se posiciona sobre el injerto en lugar de su ubicación anatómica original, puede dejar un espacio que favorezca la colonización fúngica. En pacientes con diabetes, la cicatrización se ve afectada por varios mecanismos: inflamación crónica persistente, disminución de la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis y reducción en la cantidad de células madre endoteliales, estas alteraciones explican por qué en estos pacientes la otomicosis es más común durante la fase tardía de recuperación quirúrgica; por ello, es fundamental realizar un seguimiento clínico más estrecho y actuar rápidamente ante cualquier signo de infección. Un hallazgo interesante es que, aunque la otomicosis puede aparecer tras una cirugía de oído, no parece afectar negativamente el éxito de los injertos timpánicos, estudios han demostrado que ni la humedad del oído ni la presencia de secreciones interfieren con la integración del injerto en timpanoplastias realizadas por otitis media crónica, en efecto, en estos estudios, se excluyeron los casos con otorrea purulenta y se evaluó la presencia de otomicosis durante la recuperación, concluyendo que esta infección no compromete los resultados quirúrgicos a largo plazo. Existen muchos otros factores que pueden predisponer a la otomicosis y que deben considerarse en la práctica clínica, el uso frecuente de auriculares, la manipulación del oído con objetos como hisopos o llaves y las lesiones cutáneas pueden dañar la barrera protectora; la disminución en la producción de cerumen, los cambios en la microbiota del oído y el uso excesivo de productos como jabones, champús, gotas antibacterianas o soluciones antisépticas también pueden alterar el equilibrio microbiano y favorecer el crecimiento fúngico; incluso remedios caseros como el aceite de coco o de mostaza han sido asociados con un mayor riesgo, por otro lado actividades como nadar, usar saunas o spas aumentan la humedad en el oído, lo que

también favorece la proliferación de hongos; finalmente, condiciones médicas como inmunosupresión, infecciones virales crónicas, tumores nasofaríngeos o tratamientos oncológicos incrementan la vulnerabilidad del huésped; en todos estos escenarios, la otomicosis debe entenderse no como una simple infección localizada, sino como una manifestación de un desequilibrio más amplio que requiere atención médica integral (Gul et al., 2025)

Diagnóstico

El diagnóstico de otomicosis suele basarse en la evaluación clínica, considerando los síntomas del paciente y la inspección directa del conducto auditivo; es común observar acumulaciones de material fúngico de aspecto blanquecino o negruzco, secreciones, inflamación y enrojecimiento local, sin embargo, diferenciarla clínicamente de una otitis externa bacteriana puede ser difícil, por lo que se requieren pruebas complementarias para confirmar la etiología fúngica; en este sentido, las técnicas tradicionales de laboratorio, como el examen microscópico directo y el cultivo en medios específicos, aunque útiles, presentan limitaciones: pueden tardar varios días, no siempre identifican al agente causal y su sensibilidad depende de la calidad del laboratorio. En este contexto, las herramientas moleculares han transformado el diagnóstico de las infecciones fúngicas, métodos como la secuenciación de ADN, especialmente en regiones como el espaciador transcrito interno (ITS), permiten una identificación precisa y rápida de los hongos patógenos, esta región genética se considera actualmente el estándar de oro para la clasificación molecular de especies fúngicas, además, técnicas como la PCR multiplex han demostrado ser más eficaces que los cultivos tradicionales, porque permiten detectar múltiples especies directamente desde muestras de cerumen, sin necesidad de esperar el crecimiento del hongo en el laboratorio. Hasta hace poco, la mayoría de los estudios sobre otomicosis se basaban en métodos clásicos de identificación, centrados en la morfología del hongo, sin embargo, esta aproximación puede ser imprecisa, especialmente cuando se trata de especies raras o de crecimiento lento, es por ello que, se ha planteado la necesidad de estudios que utilicen exclusivamente técnicas moleculares para caracterizar con mayor exactitud los agentes causales de otomicosis; en este sentido, investigaciones recientes han buscado estimar la prevalencia de esta infección confirmada por métodos moleculares y describir la diversidad de especies implicadas, lo que representa un avance significativo en la comprensión de esta patología; por lo tanto es fundamental entender que el diagnóstico de esta infección fúngica no debe basarse únicamente en la clínica, la incorporación de herramientas moleculares permite una identificación más precisa del agente etiológico, lo cual es clave para seleccionar el tratamiento antifúngico más adecuado, prevenir recurrencias y evitar la aparición de resistencia; además, conocer la epidemiología y los

avances tecnológicos en diagnóstico contribuye a la toma de decisiones clínicas fundamentadas. En un contexto netamente clínico, la otoscopia es una herramienta clave para el diagnóstico, porque permite visualizar los signos característicos de la infección, en efecto se observan placas o membranas con aspecto aterciopelado o pulverulento, que pueden presentar una amplia gama de colores gris, marrón, verde o negro, dependiendo del hongo involucrado; en algunos casos, los tapones tienen una apariencia algodonosa o similar al papel secante e incluso se los ha comparado con la textura del queso Camembert; en fases más avanzadas, puede aparecer una inflamación granulomatosa del tímpano denominada miringitis granulosa, con un aspecto rosado, estrías visibles y formaciones en forma de gotas; aunque estos signos indican inflamación, la perforación timpánica es poco común, la evolución suele ser crónica, con episodios agudos intermitentes, si se presenta otorrea, debe sospecharse una coinfección bacteriana. En el diagnóstico de otomicosis, las técnicas micológicas tradicionales siguen siendo fundamentales para confirmar la presencia de hongos en el conducto auditivo externo; el proceso comienza con la recolección de muestras clínicas, como escamas, costras o secreciones, que se examinan al microscopio utilizando soluciones como agua destilada, hidróxido de potasio, yodopovidona (Lugol) o colorantes específicos como el negro de clorazol, estas preparaciones permiten visualizar directamente estructuras fúngicas, principalmente hifas, es decir, filamentos de entre 1 y 4 micrómetros de grosor, así como vesículas terminales y estructuras reproductivas típicas, como las cabezas esporuladas del género *Aspergillus*; en casos donde se sospecha la presencia de levaduras, se pueden utilizar medios cromogénicos como CHROMagar-Candida®, que permiten diferenciar especies de *Candida* según el color de las colonias; otra herramienta útil es la tinción con blanco de calcoflúor, un colorante fluorescente que se une a la quitina de la pared celular fúngica y permite observar las hifas bajo microscopía de fluorescencia. El cultivo de las muestras se realiza a temperatura ambiente en medios específicos como el agar Sabouraud con glucosa, que puede incluir antibióticos para evitar el crecimiento bacteriano, sin embargo, es importante evitar el uso de cicloheximida, porque esta sustancia inhibe el desarrollo de muchas especies fúngicas responsables de otomicosis, también se pueden emplear otros medios como el agar de papa o el medio de Czapek, que favorecen el crecimiento de *Aspergillus* y otros hongos ambientales; paralelamente, se recomienda realizar cultivos bacterianos para descartar coinfecciones, porque la otomicosis puede coexistir con otitis bacterianas, lo que modifica el enfoque terapéutico. Desde el punto de vista histopatológico, rara vez se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico, debido a que los estudios directos y los cultivos suelen ser suficientes; no obstante, cuando se analiza tejido afectado,

pueden observarse alteraciones como hiperqueratosis, paraceratosis (presencia de núcleos en células queratinizadas) y acantosis; en la dermis superficial puede haber un infiltrado inflamatorio de intensidad variable, las estructuras fúngicas se visualizan con mayor claridad mediante tinciones especiales como el ácido peryódico de Schiff o la tinción de Gomori-Grocott, que tiñen selectivamente las paredes celulares de los hongos, facilitando su identificación. No se requieren pruebas inmunológicas ni serológicas para diagnosticar otomicosis, porque se trata de una infección localizada que no suele generar una respuesta inmunitaria sistémica detectable; sin embargo, en algunos laboratorios se puede emplear inmunofluorescencia directa para acelerar el diagnóstico, permitiendo la detección de antígenos fúngicos directamente en las muestras clínicas. Además de los métodos convencionales basados en la morfología de las colonias y las estructuras microscópicas, los avances en biología molecular han permitido desarrollar técnicas más precisas para identificar el hongo causante, una de estas herramientas es la secuenciación del gen de la calmodulina, especialmente útil cuando se requiere una identificación exacta, como en infecciones persistentes o resistentes al tratamiento, esta técnica permite diferenciar especies de *Aspergillus* que pueden parecer idénticas al microscopio, pero que presentan diferencias significativas en su sensibilidad a los antifúngicos. En efecto, es esencial comprender que el diagnóstico de otomicosis no debe basarse únicamente en los síntomas clínicos, porque estos pueden ser inespecíficos y compartidos con otras patologías del oído, un enfoque diagnóstico completo requiere la integración de hallazgos clínicos con técnicas de laboratorio adecuadas, seleccionadas según el contexto del paciente, esta combinación permite no solo confirmar la infección, sino también orientar el tratamiento más eficaz y prevenir recurrencias o complicaciones (Gu et al., 2024; Nazari et al., 2025)

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la otomicosis, comienza con medidas esenciales que no deben subestimarse: mantener una higiene adecuada del conducto auditivo y asegurar que permanezca seco, esto implica la remoción cuidadosa de secreciones, costras o tapones de cerumen, debido a que estos pueden actuar como reservorios de hongos, la limpieza puede realizarse con soluciones antisépticas suaves como agua de Alibour, ácido acético al 2 %, solución de Burow al 2 % o alcohol al 70 %; aunque el mercurocromo o tiomersal al 1 % ha mostrado eficacia, su uso ha disminuido debido a preocupaciones sobre su toxicidad. En situaciones donde hay una coinfección bacteriana, se pueden utilizar antisépticos como el timol al 1 % o antibióticos tópicos, si el agente causal es una levadura del género *Candida*, la nistatina es una opción eficaz, este antifúngico, disponible en ungüento, suspensión o gel

a una concentración de 100,000 UI/mL, se aplica dos veces al día y actúa alterando la integridad de la membrana celular de las levaduras, lo que lleva a su destrucción; para infecciones causadas por hongos filamentosos como *Aspergillus*, existen múltiples opciones tópicas, entre ellas se encuentran el clioquinol, antibióticos como la polimixina B con neomicina y antifúngicos como cresilato, ciclopiroxolamina, tolnaftato al 1 %, clotrimazol, miconazol, bifonazol y ketoconazol, todos disponibles en presentaciones tópicas con concentraciones entre 1 % y 2 %; también es factible utilizar natamicina al 5 %; y, en casos más complejos, anfotericina B en solución a 1 mg/mL; estos tratamientos se aplican directamente en el canal auditivo, generalmente dos veces al día, la elección del antifúngico puede optimizarse mediante pruebas de sensibilidad in vitro, el método de microdilución estandarizado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha demostrado que algunas especies fúngicas muestran resistencia significativa al fluconazol, sensibilidad intermedia al itraconazol, pero buena respuesta a la anfotericina B y al voriconazol; en efecto, el método E-test ha confirmado que el voriconazol es especialmente eficaz contra *Aspergillus spp.* y *Candida albicans*, superando en potencia a otros triazoles como el itraconazol. Cuando existe perforación timpánica, es crucial seleccionar antifúngicos que no sean ototóxicos y que puedan utilizarse con seguridad en el oído medio, en estos casos, el clotrimazol, miconazol, bifonazol, ciclopiroxolamina y tolnaftato han demostrado ser eficaces y bien tolerados, sin comprometer la integridad auditiva; aunque el tratamiento sistémico con antifúngicos no es habitual en otomicosis no complicada, puede ser necesario en infecciones graves o cuando hay compromiso de estructuras profundas como la mastoides o el sistema nervioso central, como ocurre en la otitis externa maligna de origen fúngico; en estos escenarios, antifúngicos como itraconazol, voriconazol y posaconazol son útiles por su buena penetración en tejidos óseos y su eficacia frente a hongos invasores. En presencia de tapones micóticos, es indispensable su extracción manual, esta limpieza mecánica no solo elimina el material infeccioso, sino que también mejora la penetración y eficacia de los tratamientos tópicos aplicados posteriormente. El pronóstico de la otomicosis suele ser favorable, pero es importante tener en cuenta que se trata de una infección con tendencia a la recurrencia, característica se debe a la persistencia de factores predisponentes como la humedad crónica o alteraciones en la barrera cutánea del oído, por ello, la prevención es clave, manteniendo el oído seco, especialmente en personas que practican natación o se exponen frecuentemente al agua, el uso de tapones durante actividades acuáticas y el secado cuidadoso del oído tras el baño, en definitiva estas estrategias simples pero eficaces, reducen el riesgo de reinfección (Ansley et al., 2025).

Micosis Cutáneas

Las micosis cutáneas son infecciones provocadas por hongos que afectan estructuras ricas en queratina, como la piel, cabello y uñas; estas infecciones se clasifican en dos grandes grupos según el tipo de hongo involucrado: las dermatofitosis, causadas por dermatofitos; y, las dermatomicosis, producidas por hongos no dermatofíticos. Aunque ambas pueden presentar manifestaciones clínicas similares, los dermatofitos son los agentes más frecuentemente implicados en infecciones humanas, por lo que reciben mayor atención en la práctica clínica; en cambio, los hongos no dermatofíticos adquieren relevancia principalmente en infecciones ungueales, como la onicomycosis. Los dermatofitos son hongos filamentosos que pertenecen a tres géneros principales, es decir, *Trichophyton*; *Epidermophyton*; y, *Microsporum*. Estos organismos tienen una afinidad particular por la queratina, lo que les permite colonizar tejidos como la epidermis, los folículos pilosos y las uñas; sin embargo, su capacidad invasiva está limitada a las capas más superficiales, por ejemplo, en la piel solo alcanzan el estrato córneo; esta característica explica por qué las dermatofitosis suelen ser infecciones crónicas, superficiales y de bajo riesgo sistémico. Desde el punto de vista clínico, estas infecciones se denominan tiñas según la localización anatómica afectada, en efecto; tiña del cuerpo, del cuero cabelludo, inguinal, del pie, entre otras; cada una presenta características particulares, como descamación, inflamación, placas alopécicas o prurito, lo que permite orientar el diagnóstico clínico (Murray et al., 2021).

Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico, se utilizan herramientas como el examen microscópico directo y el cultivo micológico, en el laboratorio, los dermatofitos pueden identificarse por la morfología de sus esporas; por ejemplo, *Microsporum* produce macroconidios grandes, multicelulares y de pared gruesa, como los de *M. canis*, que presentan entre cinco y ocho células; *Trichophyton rubrum* forma microconidios en forma de pera a lo largo de sus hifas, mientras que *T. mentagrophytes* genera racimos de microconidios y macroconidios aislados con forma de puro. Por su parte, *Epidermophyton floccosum* no produce microconidios, pero sí macroconidios lisos que suelen agruparse en pares o tríos, lo que facilita su identificación; en biopsias de piel, los dermatofitos se observan como hifas hialinas tabicadas y en ocasiones forman cadenas de artroconidios; estas estructuras invaden el estrato córneo y pueden extenderse a los folículos pilosos y cabellos; en efecto, en el pelo, se reconocen tres patrones de invasión: ectotrix (artroconidios en la superficie del tallo), endotrix (artroconidios dentro del tallo piloso) y fávico (hifas y conidios dentro del cabello, con espacios vacíos que recuerdan un panal). Para visualizar estas estructuras, se emplean tinciones especiales como PAS o GMS

(metenamina argéntica de Gomori), que resaltan las paredes celulares fúngicas (Murray et al., 2021).

Ecología

Desde el punto de vista ecológico, los dermatofitos se agrupan según su hábitat natural en tres categorías: geofílicos, zoofílicos y antropofílicos. Los geofílicos habitan en el suelo y rara vez infectan a humanos; los zoofílicos son parásitos de animales y pueden transmitirse accidentalmente al ser humano, generando respuestas inflamatorias intensas; y, los antropofílicos, en cambio, están adaptados al ser humano y se transmiten por contacto directo o a través de fómites, este último grupo suele causar infecciones más persistentes, pero menos inflamatorias. Conocer el origen ecológico del hongo tiene implicaciones clínicas y epidemiológicas, por ejemplo, una infección por una especie zoofílica suele ser más aguda e inflamatoria, pero responde bien al tratamiento; en cambio, una infección por un dermatofito antropofílico tiende a ser más crónica y puede requerir tratamientos prolongados. En este sentido, algunas especies tienen distribución geográfica limitada; *Trichophyton concentricum*, causante de la tiña imbricada, es endémico de Asia y el Pacífico, mientras que en Estados Unidos, *T. tonsurans* ha reemplazado a *Microsporum audouinii* como principal agente de tiña de cuero cabelludo. Estas infecciones son comunes en todo el mundo, pero su prevalencia aumenta en climas cálidos y húmedos, como los de regiones tropicales y subtropicales; es así que, la tiña del cuero cabelludo es más frecuente en niños antes de la pubertad, mientras que la tiña inguinal y del pie afecta principalmente a hombres adultos. En contextos como escuelas o gimnasios, las dermatofitosis pueden alcanzar proporciones epidémicas; a nivel global, *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes* son responsables de la mayoría de los casos, lo que subraya su importancia en la práctica médica diaria (Murray et al., 2021).

Tratamiento

El tratamiento varía según la localización y severidad de la infección; las infecciones localizadas, que no afectan cabello ni uñas, suelen responder bien a antifúngicos tópicos, en efecto, entre los más utilizados están los azoles como miconazol, clotrimazol e itraconazol, así como la terbinafina y la pomada de Whitfield (una mezcla de ácido benzoico y salicílico); esta última, aunque efectiva, puede actuar más lentamente en comparación con los antifúngicos modernos. En casos más severos o extensos como en infecciones del cuero cabelludo o uñas, se requiere tratamiento sistémico por vía oral, aquí destacan itraconazol, fluconazol, terbinafina y griseofulvina, siendo los primeros más efectivos y con un espectro más amplio que la griseofulvina, especialmente en onicomycosis. No todos los casos de onicomycosis son causados por dermatofitos; existen otros hongos filamentosos no dermatofíticos, como

Scopulariopsis brevicaulis, *Neoscytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum*; y, algunos representantes de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Candida*, que también pueden invadir las uñas; en este sentido, la identificación de estos hongos es delicada, porque en muchos casos pueden representar una colonización superficial de un tejido previamente dañado, más que una infección activa, es por ello que para confirmar su papel patógeno se requiere el aislamiento repetido del mismo hongo en varias muestras, además de la observación directa de estructuras fúngicas invasoras. El tratamiento de estas infecciones no dermatofíticas es particularmente desafiante, porque muchas de estas especies muestran resistencia a los antifúngicos disponibles, en estos casos, se pueden combinar tratamientos farmacológicos con procedimientos como la eliminación parcial de la uña afectada, las opciones incluyen el uso de terbinafina o itraconazol por vía oral, así como tratamientos tópicos intensivos con lacas de amorolfina al 5% o pomada de Whitfield; en definitiva, comprender estas características clínicas, diagnósticas y terapéuticas resulta fundamental, debido a que las dermatofitosis, aunque superficiales, son muy frecuentes, impactan la calidad de vida de los pacientes; y, si no se abordan adecuadamente, pueden convertirse en infecciones persistentes y difíciles de erradicar (Murray et al., 2021).

Micosis Subcutáneas

Una vez concluido el estudio de las micosis superficiales y cutáneas, es fundamental avanzar hacia el análisis de las micosis subcutáneas, un grupo de infecciones fúngicas que, aunque menos frecuentes, poseen una relevancia clínica considerable debido a su carácter crónico, su potencial destructivo local y su asociación con contextos de vulnerabilidad social y climática. Estas micosis se desarrollan a partir de la inoculación traumática de hongos presentes en el ambiente, afectando principalmente la piel, el tejido celular subcutáneo; y, en ocasiones, estructuras más profundas como músculos y huesos; en esta sección se abordarán las principales entidades de importancia médica dentro de este grupo: el micetoma, lacaziosis también conocida como lobomicosis, cromoblastomicosis; y, esporotricosis, con énfasis en sus aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, a fin de proporcionar una comprensión integral para el futuro ejercicio profesional en el ámbito de la medicina

Micetoma

El micetoma es una enfermedad crónica y progresiva que ha acompañado a la humanidad desde tiempos remotos, su existencia ya era reconocida en antiguos textos sagrados de la India, como el Atharva Veda; sin embargo, los primeros registros médicos detallados datan del siglo XVII. En 1694, el médico alemán Engelbert Kaempfer describió una forma de esta afección observada

en la región de Malabar, India, como parte de su tesis doctoral; décadas más tarde, en 1842, el cirujano británico John McGill identificó casos similares en el sur de India, en la ciudad de Madrás, poco después, en 1846, el cirujano J. Godfrey publicó en la revista *The Lancet* una descripción clínica de esta enfermedad, a la que denominó *morbus tuberculosis pedis* y ese mismo año, L. Colebrook introdujo el término *pie de Madura*, que se popularizó ampliamente. Durante la segunda mitad del siglo XIX, se reconocieron nuevas manifestaciones clínicas del micetoma, en 1855, Ballingali documentó la afectación ósea y en 1860, Minas describió lesiones en las manos; fue también en 1860 cuando Henry Vandyke Carter propuso el término micetoma, al identificar pequeños granos negros en las lesiones, los cuales correspondían a estructuras fúngicas, su trabajo culminó en una monografía publicada en 1874, que consolidó el conocimiento sobre esta enfermedad; en efecto, ese mismo año, Charles McQuestin reportó los primeros casos en América, específicamente en Sonora, México y en 1893, J. E. Bocarro sugirió que la infección se producía por la introducción traumática del agente causal. Hacia finales del siglo XIX y principios del XX, se descubrió que no solo los hongos eran responsables del micetoma, sino también ciertas bacterias del grupo de los actinomicetos, en 1894, R. Boyce y N. F. Surveyor confirmaron esta participación bacteriana y M. H. Vincent logró aislar *Streptothrix madurae* también denominada *Actinomadura madurae* en un paciente en Argelia. En 1906, A. Laveran identificó otra especie, *Micrococcus pelletieri* o *Actinomadura pelletieri*, en Senegal. Emile Brumpt propuso que diferentes hongos podían causar un cuadro clínico similar y logró cultivar nuevas especies como *Indiella somaliensis* y *Madurella mycetomatis*; entre 1909 y 1911, se describieron casos provocados por hongos de granos blancos, como *Monosporium apiospermum* denominado actualmente como *Scedosporium apiospermum*; finalmente, en 1994, el investigador El Sheikh Mahgoub destacó que el micetoma probablemente tuvo su origen en Sudán, junto con Ahmed Hassan Fahal, estos científicos han sido fundamentales para comprender la epidemiología, las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos, la anatomía patológica y las opciones terapéuticas más adecuadas para esta enfermedad en el contexto africano (Clark et al., 2024).

En años recientes, la investigación sobre el micetoma ha avanzado significativamente gracias al trabajo de científicos internacionales comprometidos con el estudio de esta enfermedad desatendida; uno de los referentes más destacados es el Profesor Ahmed Hassan Fahal, de la Universidad de Jartum en Sudán, quien ha liderado el Mycetoma Research Centre (MRC), una institución pionera en el diagnóstico, tratamiento y comprensión integral del micetoma; desde este centro, se ha impulsado una amplia gama de estudios clínicos y epidemiológicos que han permitido

caracterizar con mayor precisión los distintos tipos de micetoma, así como sus agentes causales y su distribución geográfica, entre los hitos más relevantes bajo su dirección fue la realización del primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego para el tratamiento del eumicetoma. Este estudio, desarrollado en colaboración con la organización internacional DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative), el centro médico Erasmus MC de los Países Bajos y la farmacéutica japonesa Eisai, evaluó la eficacia del antifúngico oral fosravuconazol; los resultados, publicados en 2023, demostraron que este fármaco es seguro, bien tolerado y eficaz, lo que representa un avance terapéutico significativo frente a una enfermedad que históricamente ha carecido de opciones de tratamiento efectivas (Clark et al., 2024).

El micetoma se caracteriza por la formación de estructuras denominadas granos, que corresponden a colonias compactas de microorganismos alojadas en el tejido subcutáneo, estos granos pueden estar compuestos por hongos en los eumicetomas o por bacterias filamentosas aerobias del grupo de los actinomicetos en los actinomicetomas. Entre los agentes bacterianos más frecuentes se encuentran *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*, mientras que entre los hongos destacan *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Petriellidium boydii* y *Neotestudina rosatii*; es fundamental evitar el uso incorrecto del término micetoma para referirse a otras entidades clínicas que, aunque también involucran hongos, presentan una fisiopatología distinta, tal es el caso de los aspergilomas, que son masas fúngicas intracavitarias pulmonares, o los llamados seudomicetomas causados por dermatofitos, cuya evolución clínica difiere notablemente del micetoma clásico. En el ámbito de la investigación etiológica, se han identificado nuevas especies responsables de micetoma gracias al uso de herramientas de biología molecular, lo que ha permitido ampliar el conocimiento sobre la diversidad de agentes causales y mejorar la precisión diagnóstica, este enfoque ha sido clave para el desarrollo de terapias dirigidas y para la implementación de estrategias de salud pública en regiones endémicas; en este sentido, el micetoma tiene una distribución geográfica determinada por factores ecológicos y climáticos, predominando en regiones tropicales y subtropicales, su mayor incidencia se observa en la franja comprendida entre los 14 y 33 grados de latitud norte, que incluye zonas de América Latina, África y Asia; en efecto, ya en 1963 se contaba con un registro geográfico de 854 casos, de los cuales el 60 % correspondía a actinomicetomas y el 40 % a eumicetomas; y, entre los agentes más comunes eran *N. brasiliensis* (32 %), *M. mycetomatis* (19 %), *A. pelletieri* (9 %), *A. madurae* (8 %), *Streptomyces somaliensis* (7 %), *Leptosphaeria senegalensis* (5 %) y *Monosporium apiospermum* (3 %) (Clark et al., 2024).

Etiología y patogenia

En la etiopatogenia del micetoma se han identificado más de 30 especies de hongos verdaderos y varios actinomicetos como agentes causales; gracias a técnicas moleculares modernas, como el análisis del espaciador transcrito interno (ITS) y de las regiones hipervariables D1 y D2 del ARN ribosomal 28S, se han podido distinguir especies específicas como *Madurella pseudomycetomatis* y *Cladophialophora bantiana*, lo cual ha permitido refinar su clasificación. En cuanto al género *Nocardia*, se conocen más de 30 especies, de las cuales al menos 11 tienen relevancia médica, es así que, *Nocardia brasiliensis* es la más frecuente, mientras que otras como *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum* son menos comunes; mediante secuenciación del gen 16S del ARN ribosomal se ha logrado una identificación más precisa de otras especies como *N. abscessus*, *N. farcinica* y miembros del complejo *Nocardia nova* o *N. transvalensis*, esta última es especialmente resistente a antibióticos y suele afectar a personas inmunocomprometidas (Clark et al., 2024).

El género *Actinomadura* presenta una estructura de pared celular rica en peptidoglucanos con componentes como el ácido mesodiaminopimérico y un polisacárido característico llamado madurosa; en efecto, estos organismos forman estructuras granulares con un cemento ácido que los diferencia de las *Nocardia*, cuyo cemento es neutro; este detalle permite distinguirlas morfológicamente en el tejido infectado. *A. madurae* es la especie tipo y otras como *A. pelletieri* han sido renombradas como *A. latina*; algunas especies que antes pertenecían a este género han sido reclasificadas, como *A. dassonvillei*, que ahora forma parte del género *Nocardiosis* (Clark et al., 2024).

Los microorganismos responsables del micetoma suelen vivir libremente en el ambiente, sobre todo en suelos y vegetación como las acacias; la entrada al organismo humano ocurre principalmente a través de traumatismos con espinas, astillas, piedras o incluso picaduras de insectos, una vez en la piel, el crecimiento de estos microorganismos es lento y la respuesta inmunitaria inicial es insuficiente, por lo que comienzan a acumularse neutrófilos sin lograr eliminar la infección. Estudios recientes indican que los hongos involucrados pueden adaptarse durante la infección mediante el engrosamiento de su pared celular, producción de exotoxinas o reestructuración de su citoesqueleto, lo cual dificulta aún más la acción del sistema inmunológico; en efecto, a nivel histológico, es común encontrar depósitos de inmunoglobulinas alrededor de los granos infecciosos, mientras que plásmidos presentes en *Nocardia*, especialmente *N. asteroides* y *N. farcinica*, confieren factores de virulencia adicionales (Clark et al., 2024).

En *Streptomyces somaliensis* se ha documentado la secreción de proteasas extracelulares que afectan la capacidad de los macrófagos para eliminar la

bacteria, así como la presencia de formas celulares resistentes, denominadas formas L, que favorecen la persistencia del patógeno. Algunos componentes derivados de *A. madurae*, como su extracto citoplásmico o una proteína purificada de 20 kDa, han demostrado capacidad para inhibir la proliferación de linfocitos humanos, lo que representa una estrategia de evasión inmunitaria; aunque en general la mayoría de las personas muestran resistencia a la infección, hay factores predisponentes como el uso de inmunosupresores, trasplantes de órganos; y, en menor medida, enfermedades como la diabetes, entre los hongos, el género *Acremonium* ha sido particularmente relevante en pacientes inmunosuprimidos. Con el tiempo, los agentes infecciosos emiten filamentos que forman colonias compactas o granos dentro de los tejidos, los cuales se eliminan a través de fístulas junto a un exudado purulento o mucoso; alrededor de estos granos se forma una reacción inflamatoria rica en neutrófilos, fibrosis y nuevos vasos sanguíneos, las alteraciones vasculares incluyen engrosamiento de la capa muscular de arterias y arteriolas, fibrosis de la íntima; y, en algunos casos, signos de vasculitis. En las lesiones causadas por actinomicetos, el cemento extracelular bloquea el reconocimiento de antígenos por las células inmunes; en contraste, el grano de *Madurella* contiene quitina, pero carece de este cemento (Clark et al., 2024).

El micetoma progresa por extensión local, comprometiendo estructuras profundas como huesos, tendones, nervios y vasos sanguíneos, aunque rara vez se disemina por vía linfática o sanguínea; es así que, los micetomas pequeños o minimicetomas parecen depender de una respuesta inmunitaria más efectiva del huésped y de una menor virulencia de la cepa; cabe destacar que, aunque algunas observaciones han sugerido que las mujeres tienen una mayor resistencia natural, se ha documentado que durante el embarazo el micetoma puede empeorar, probablemente por los altos niveles de estrógenos, estos efectos se revierten tras el parto, esto se ha demostrado en estudios in vitro en donde se ha observado que la progesterona inhibe el crecimiento de hongos causantes de eumicetoma, mientras que el estradiol puede inhibir a *N. brasiliensis*, aunque en modelos animales se ha visto que tanto la progesterona como la testosterona pueden favorecer la progresión del micetoma. Además, se ha encontrado que las infecciones con *N. brasiliensis* pueden afectar el eje hormonal del paciente, disminuyendo las concentraciones de FSH, LH y testosterona; en contraste, infecciones con *A. madurae* tienden a elevar FSH y LH y reducir estrógenos y progesterona, es por ello que se piensa que estos cambios hormonales podrían influir en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, también se ha asociado una pobre respuesta inmune celular adaptativa, particularmente por una baja producción de interferón gamma, con una respuesta humoral alterada caracterizada por

niveles elevados de inmunoglobulinas como IgG3 e IgG4; la función neutrofílica también se ve comprometida por alteraciones en la señalización mediada por IL-8, óxido nítrico sintasa y receptores del complemento, lo cual limita la capacidad del sistema inmune para controlar el tamaño y la progresión de las lesiones (Clark et al., 2024).

A continuación, se presenta una tabla con la clasificación de los organismos más importantes relacionando el tipo de micetoma, color del grano y la posible especie involucrada; en efecto, se destacan los actinomicetomas y los eumicetomas:

Tabla 1. Clasificación de actinomicetomas y eumicetomas

Tipo de micetoma	Color del grano	Agente etiológico
Actinomicetoma	Blanco-amarillento	Nocardia brasiliensis (Lindenberg)
		Nocardia asteroides (Eppinger)
		Nocardia caviae (N. otitidis caviarum) (Snijders)
		Nocardia transvalensis (Pijper y Pullinger)
		Nocardiosis dassonvillei (Brocq-Rousseau)
		Streptomyces somaliensis (Brumpt)
		Actinomadura madurae (Vincent)
	Rojo	Actinomadura pelletieri (Laveran)
Eumicetoma	Blanco	Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum)
		Neotestudina rosatii (Zopfia rosatii)
		Acremonium falciforme (Cephalosporium falciforme)
		Acremonium kiliense
		Acremonium recifei
		Fusarium moniliforme
		Fusarium solani
		Aspergillus nidulans
		Corynespora cassicola
		Cylindrocarpon cyanescens
		Chaetosphaeronema larense
		Phaeoacremonium spp.
		Hyalopus spp.
		Madurella mycetomatis (Laveran)

	Negro	Madurella grisea (Mackinnon, Ferrada y Montemayer)
		Pyrenochaeta romeroi (Borelli)
		Pyrenochaeta mackinnonii
		Pseudochaetosphaeronema lareense
		Exophiala jeanselmei (Langeron)
		Curvularia lunata
		Curvularia geniculata (Conchiobolus geniculatus)
		Leptosphaeria senegalensis
		Leptosphaeria tompkinsii
		Glenospora clapierei
		Plenodomus avramii
		Phialophora verrucosa
		Arthrographis kalrae
		Cladophialophora carrionii (Cladosporium carrionii)

Fuente: Micología Médica Ilustrada; Autor Roberto Arenas, 2014

Clínica

El micetoma es una infección crónica cuyo tiempo de incubación puede oscilar entre algunas semanas y varios años; por lo general, la enfermedad compromete una sola región del cuerpo, siendo las extremidades inferiores el sitio más comúnmente afectado, en especial el pie, sin embargo, también puede manifestarse en otras áreas como la pierna, rodilla, muslo, brazo, antebrazo, hombro, tórax o abdomen; y, muy rara vez en la cabeza o el rostro. Esta distribución suele guardar relación directa con el punto de entrada del agente causal; el cuadro clínico se manifiesta por un aumento progresivo de volumen en la zona afectada, que eventualmente adopta una forma deformante, a esto se suma la aparición de múltiples fístulas que drenan un exudado filante o seropurulento, dentro del cual pueden observarse estructuras conocidas como granos, que corresponden a cúmulos del agente infeccioso; alrededor de estas fístulas a menudo se forman estructuras carnosas elevadas, conocidas como rodetes mamelonados, que en el pasado llegaron a confundirse con nódulos; en algunos casos, los orificios fistulosos se encuentran en depresiones, pueden acompañarse de ulceraciones, costras melicéricas y cicatrices de aspecto fibroso, con alteraciones en la pigmentación de la piel. La evolución de la enfermedad es lenta pero constante, sin remisiones espontáneas, la infección no solo se propaga en la superficie, sino que también avanza hacia capas profundas, afectando tejidos subcutáneos, musculares e incluso estructuras óseas; en efecto, los huesos pequeños, como los del pie o las vértebras, son especialmente vulnerables a la destrucción,

mientras que huesos de mayor tamaño ofrecen mayor resistencia, aunque no están exentos de afectación. En los casos que comprometen la región media de la espalda, es posible que el proceso inflamatorio llegue hasta la médula espinal y desencadene una paraplejía; cuando la lesión está ubicada en los laterales del dorso, esta puede extenderse hacia los pulmones y pleura, incluso perforar la pared torácica y drenar al exterior (Vera-Cabrera et al., 2025).

La discapacidad funcional puede aparecer como resultado de fibrosis en tejidos blandos, aumento del volumen de la región o dolor, siendo más notoria si la zona afectada compromete alguna articulación; así, cuando la rodilla se ve involucrada, se puede llegar a una anquilosis permanente con pérdida significativa de la movilidad; pese a estas alteraciones, los síntomas percibidos por el paciente suelen ser escasos, motivo por el cual muchos buscan atención médica en etapas avanzadas, cuando las lesiones ya están bien establecidas. El dolor no es común y se ha sugerido que esto podría deberse a que algunos microorganismos productores de micetoma secretan compuestos con efecto anestésico, cuando hay dolor, suele relacionarse con la invasión ósea por granulomas, infecciones bacterianas agregadas o daño nervioso ocasionado por fibrosis intensa o alteración del flujo sanguíneo. En los micetomas originados por actinomicetos, es frecuente encontrar infecciones bacterianas agregadas, esto puede provocar síntomas sistémicos como pérdida de peso, anemia, febrícula e incluso amiloidosis en casos avanzados; en este sentido, en las formas graves, la enfermedad puede ser fatal. Las características clínicas varían en función del agente etiológico; es decir, en los eumicetomas, las lesiones suelen estar mejor delimitadas, son menos inflamatorias, avanzan lentamente y permanecen encapsuladas por largos periodos; por el contrario, los actinomicetomas presentan una evolución más destructiva, con mayor capacidad para invadir el hueso desde etapas tempranas (Abdulazeem Abbass et al., 2025).

Existen formas clínicas que pueden considerarse atípicas debido a su localización, número, tamaño o presentación, es inusual, por ejemplo, que un micetoma se desarrolle en la cara o que un paciente tenga más de una lesión simultáneamente; en ciertos casos, la aparición de múltiples lesiones puede explicarse por siembras secundarias, como de una lesión en el pie a la región inguinal o bien por múltiples episodios de inoculación; es curioso que pueden existir presentaciones sin fístulas visibles o incluso con afectación exclusivamente ósea o perióstica. Hoy en día se observan con mayor frecuencia formas clínicas pequeñas o minimicetomas, estas lesiones, que pueden ser únicas o múltiples, tienen formas variables, no siempre aumentan el volumen de la región y muestran solo una o dos fístulas; son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes; y, habitualmente están causadas por *Nocardia brasiliensis*, en efecto, su comportamiento es menos agresivo, no

comprometen estructuras profundas y responden bien al tratamiento con sulfonas o sulfonamidas. Aún se debate si constituyen una entidad clínica distinta o simplemente representan una fase temprana del micetoma clásico, aunque se ha propuesto que estas formas podrían deberse a una mejor respuesta inmunitaria del huésped o a una menor virulencia del microorganismo; por otro lado, en el caso del micetoma causado por *Actinomadura madurae*, este tiende a localizarse en la planta del pie o en sus bordes, siendo raras las localizaciones extrapodales; desde el punto de vista clínico, se manifiesta como una masa abultada, dura, con escasas fístulas, lo que puede dar la impresión de un tumor, al igual que sucede en algunos eumicetomas, su aspecto es poco inflamatorio y los orificios fistulosos que presenta son pequeños y poco notorios (Vera-Cabrera et al., 2025).

Diagnóstico

En el estudio directo de muestras clínicas para micetoma, los granos de origen eumicético y los causados por *Actinomadura madurae* suelen distinguirse a simple vista, en otros casos, es necesario colocar las muestras en soluciones como yodopovidona o suero fisiológico para observarlas bajo el microscopio; en estas condiciones, los elementos fúngicos y bacterianos mantienen su morfología, color y tamaño sin alteraciones; en efecto, la simple observación en fresco suele ser suficiente para identificar especies como *Nocardia*, *A. pelletieri*, *A. madurae* y *Streptomyces somaliensis*, aunque en el caso de los eumicetomas esta tarea es más compleja, porque los granos pueden confundirse con cúmulos de células inflamatorias o incluso con cuerpos extraños. El análisis citológico también resulta útil, sobre todo cuando se realiza a partir de muestras obtenidas por aspiración con aguja fina; en este contexto, es recomendable emplear tinciones como PAS, Gram, Fite-Faraco o Kinyoun; el cultivo es una herramienta fundamental y se puede llevar a cabo en medios como gelosa de Sabouraud a temperatura ambiente, donde las colonias pueden tardar días o semanas en desarrollarse; en este sentido, también se emplean agar sangre, agar infusión cerebro-corazón, Sabouraud con extracto de levadura, Czapek-Dox o Lactrimel. En el caso particular de los actinomicetos, se deben evitar medios con antibióticos, mientras que para hongos verdaderos es importante omitir la cicloheximida, si hay dificultad en la esporulación, conviene utilizar medios de cultivo alternativos. Las características de crecimiento y morfología de las colonias pueden orientar el diagnóstico; es así que, *Nocardia* produce colonias blanco-amarillentas con aspecto yesoso o plegado, a veces comparadas con cotufas; *Streptomyces somaliensis* forma colonias amarillo sucio que se oscurecen en el centro después de varios días; las colonias de *Actinomadura madurae* tienen una apariencia cerosa o cerebriforme, en tonos beige o rosado; y, crecen mejor en medio de Lowenstein-Jensen; por su parte, *A. pelletieri* genera colonias de

color rojo intenso. En cuanto a los hongos, *Madurella mycetomatis* desarrolla colonias de crecimiento variable que al principio son blancas y lisas y más adelante liberan un pigmento marrón en el medio; en el agar corn meal (harina de maíz) produce estructuras reproductivas con fiálides en forma de botella y conidios piriformes o esféricos, así como esclerocios en cultivos antiguos; en este sentido, *M. grisea* se comporta de manera similar, aunque no produce pigmento y desarrolla picnidios en medios pobres. Estos hongos suelen crecer a 28 y 37 °C, siendo su temperatura óptima 33 °C para *M. mycetomatis* y 25 °C para *M. grisea*. Por otra parte, *Neotestudina rosatii* presenta crecimiento lento y forma colonias amarillentas o marrones; en agar corn meal puede generar ascos oscuros con ocho ascosporas bicelulares; *Pyrenochaeta romeroi* produce colonias algodonosas de tono oscuro con picnidios negros de hasta 100 micrómetros, mientras que *P. mackinnonii* forma estructuras aún más grandes, de hasta 500 micrómetros, con picnidiosporas cilíndricas; por su parte, especies de *Leptosphaeria* desarrollan colonias pigmentadas con peritecios semiesféricos y sus ascos contienen esporas ovoides o parcialmente hialinas; *Curvularia lunata* genera colonias vellosas oscuras y esporas curvadas de color oliváceo, con tres septos, y el lóculo más ancho es subterminal (Arenas, 2019).

Otros agentes como *Scedosporium apiospermum* y especies de *Acremonium* o *Fusarium* inicialmente forman colonias blancas que luego adquieren diversas tonalidades; *Aspergillus nidulans*, por ejemplo, se distingue por la presencia de cleistotecios y células de aspecto en avellana; *Petriellidium boydii* posee un estado sexual (*Pseudallescheria boydii*) y uno asexual (*Scedosporium apiospermum*), que produce monosporas alargadas y sinemas de color marrón claro, así como peritecios con ascosporas en forma de limón. Existen pruebas bioquímicas útiles para distinguir entre especies, como la hidrólisis de xantina, tirosina e hipoxantina en *Nocardia*, además de galerías comerciales como API-ZYM®, que permite identificar agentes en pocas horas a partir de las colonias, también están disponibles otras herramientas como API-20, API-32 o sistemas automatizados como VITEK®. Se han realizado estudios experimentales en animales, especialmente en cobayos y ratones. Se ha observado que la formación del micetoma depende tanto del tamaño del inóculo como de la virulencia del microorganismo y del estado inmunológico del huésped; *Nocardia brasiliensis* y *A. madurae* son de los más agresivos, mientras que los eumicetomas resultan más difíciles de reproducir en modelos animales. Desde el punto de vista histopatológico, las imágenes no siempre son específicas, pero algunos hallazgos orientan el diagnóstico; en casos con granos blandos se forman abscesos con células polimorfonucleares, acompañados de fibrosis y dilatación de vasos, en los granos duros, puede haber un granuloma de tipo tuberculoide; en este sentido, el endurecimiento se debe a una sustancia

cementante entre los microorganismos, en los llamados minimicetomas hay fibrosis densa alrededor de pequeños microabscesos y el aspecto de los granos en las tinciones con hematoxilina y eosina resulta esencial para su identificación. Los granos de *Nocardia* suelen ser pequeños, menores a 200 micrómetros, con formas arriñonadas o vermiformes y tienen múltiples clavazas periféricas; los de *A. madurae* son de 1 a 3 mm, de contornos irregulares y color púrpura en tinción y presentan pseudoclavazas; *A. pelletieri* da lugar a granos fragmentados rojo-violáceos, que evocan un plato roto; *S. somaliensis* produce granos duros, poco coloreados y redondos, que al ser cortados dejan un patrón similar a una rodaja de papa. Desde el laboratorio, en las etapas activas de la enfermedad, especialmente en los actinomicetomas, es común observar leucocitosis, aumento de proteína C reactiva y una velocidad de sedimentación acelerada (Arenas, 2019).

En el abordaje diagnóstico del micetoma, los estudios de imagen juegan un papel fundamental, aunque su elección debe seguir una lógica progresiva que vaya desde las técnicas más simples hasta las más complejas o invasivas, siempre que estén disponibles; las radiografías de las zonas afectadas pueden mostrar alteraciones en la densidad de los tejidos blandos y revelar granulomas como sombras densas que pueden estar dispersas o agrupadas, en algunos casos se observa una reacción inflamatoria del periostio que adopta un patrón característico conocido como rayos de sol. Además, es posible identificar procesos de destrucción ósea como osteólisis, zonas de pérdida mineral como en la osteoporosis e incluso cavidades óseas denominadas geodos. Estos últimos pueden variar en su tamaño y cantidad dependiendo del agente causal: suelen ser grandes y escasos en eumicetomas, mientras que en actinomicetomas tienden a ser pequeños y numerosos, lo cual se relaciona con el tamaño y la cantidad de los granos presentes en el tejido; las imágenes simples del cráneo también pueden mostrar pérdida de la estructura normal del hueso y un patrón de esclerosis reactiva; no obstante, es importante tener presente que, con frecuencia, las radiografías convencionales pueden no mostrar hallazgos evidentes, lo que da lugar a una falsa sensación de que el tejido óseo no está comprometido, en esos casos, otras herramientas como la ecografía pueden ser de utilidad, porque permiten identificar lesiones tempranas y ofrecen información sobre la inflamación y la extensión del proceso, sin utilizar radiación; en los eumicetomas, por ejemplo, la ecografía puede mostrar múltiples ecos intensos que representan los granos y cavidades con paredes engrosadas en cuyo interior pueden detectarse restos inflamatorios, en contraste, los actinomicetomas presentan ecos más débiles y menos definidos, generalmente localizados en la base de las cavidades; además, la aspiración de estas lesiones guiada por ultrasonido ha demostrado ser altamente eficaz

para localizar abscesos con precisión. Cuando se requiere una evaluación más detallada, se recurre a estudios como la tomografía axial computarizada de alta resolución, la tomografía helicoidal y la resonancia magnética; estas técnicas permiten detectar lesiones óseas incluso cuando las radiografías son normales, gracias a que generan imágenes en cortes muy finos, entre 1 y 2 mm, lo que facilita la visualización de estructuras diminutas; en efecto, la TAC helicoidal emplea un sistema de detección rotatorio que recoge imágenes desde múltiples ángulos y luego las reconstruye en tres dimensiones, en casos de micetomas ubicados en el tronco, esta modalidad permite determinar hasta qué punto están comprometidas las estructuras viscerales, musculares o vasculares e incluso calcular el volumen afectado; por su parte, la resonancia magnética destaca por no usar radiación y permite observar áreas de inflamación o fibrosis con gran definición, las zonas con alta intensidad en las imágenes se asocian con la presencia de granulomas, mientras que las de baja intensidad reflejan áreas cicatrizadas; un patrón diagnóstico relevante es la presencia de múltiples lesiones pequeñas de alta intensidad rodeadas por una matriz de baja intensidad, lo que se conoce como signo del punto dentro del círculo o nódulos M (Arenas, 2019).

El diagnóstico diferencial es crucial, porque existen otras condiciones que pueden presentarse con trayectos fistulosos y secreción de granos o sin ellos, dentro de los llamados paramicetomas, se encuentran enfermedades como la actinomicosis, producida por actinomicetos anaerobios endógenos; y, la botriomicosis, causada por bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. y *Escherichia coli*, en esta última, los granos están compuestos por elementos filamentosos muy cortos y por bacterias de morfología cocoide, tanto grampositivas como gramnegativas. También existen los seudomicetomas, entidades clínicas con trayectos fistulosos pero sin la presencia de granos, entre los que se incluyen enfermedades como la tuberculosis colicuativa, la esporotricosis, la coccidioidomicosis, los tofos gotosos, la osteomielitis y las infecciones por micobacterias atípicas; se ha documentado, por ejemplo, un caso en el que lesiones nodulares en la piel fueron causadas por la combinación de *Mycobacterium chelonae* y *Exophiala jeanselmei*; por otra parte, un grupo particular son los llamados micetomas dermatofíticos o seudomicetomas dermatofíticos, producen la infección que no se origina por una implantación traumática del agente en el tejido subcutáneo, sino por la diseminación de una infección dermatofítica superficial, usualmente en el folículo piloso; por esta razón, algunos expertos consideran que no deben clasificarse como verdaderos micetomas; clínicamente se manifiestan como nódulos sobre una placa eritematosa con descamación activa en los bordes, aunque no siempre se forman granos, las hifas fúngicas pueden agruparse en estructuras

miceliales de gran tamaño, incluso de hasta 500 micrómetros que se localizan en la dermis, rodeadas por granulomas de células gigantes, mas no en el tejido subcutáneo. En ocasiones se observa el fenómeno de Splendore-Hoeppli; es decir, como una reacción tisular que se observa como material eosinófilo de color rosado en tinciones histológicas que se deposita alrededor del microorganismo. Entre los agentes responsables se han identificado varias especies como *Trichophyton rubrum*, *T. tonsurans*, *Microsporum canis*, *M. gypsum*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum*; estos cuadros se han descrito tanto en personas inmunocompetentes como en individuos inmunosuprimidos; y, se ha registrado al menos un caso asociado a una respuesta inmune tipo Th2. De forma poco precisa, el término micetoma también se ha utilizado para describir masas fúngicas acumuladas en cavidades pulmonares o senos paranasales; estas masas están formadas por hongos del género *Aspergillus* denominados aspergilomas, que pueden crecer dentro de cavidades preexistentes sin invadir activamente el tejido, aunque sí pueden expandirse, estas lesiones no se consideran invasivas y generalmente responden bien al tratamiento quirúrgico, algo similar se ha reportado en lesiones atribuibles a *Candida* spp. Entre las complicaciones más relevantes del micetoma destacan las infecciones bacterianas añadidas, que pueden modificar el curso clínico; en casos avanzados o de evolución crónica, dependiendo de su localización, el proceso puede extenderse hacia órganos internos y comprometer funciones vitales; en efecto, en escenarios prolongados, incluso se ha documentado el desarrollo de amiloidosis renal como complicación secundaria (Arenas, 2019).

Tratamiento

El abordaje terapéutico del micetoma depende del tipo de agente causal; cuando se trata de actinomicetomas, el tratamiento de elección es la quimioterapia con antibióticos, mientras que los eumicetomas requieren una estrategia combinada que puede incluir antifúngicos y cirugía, especialmente si hay compromiso óseo o lesiones que afectan la funcionalidad del paciente; en efecto, en estos últimos casos, la resección completa de la lesión puede ser curativa, particularmente cuando se trata de lesiones bien delimitadas o encapsuladas. Para los pacientes inmunocomprometidos o con afecciones localizadas, se recomienda intervenir de forma precoz con cirugía y desbridamiento exhaustivo, con el fin de evitar progresión y secuelas permanentes.; en contraste, cuando se trata de actinomicetomas, la cirugía no suele ser una opción adecuada, está contraindicada porque podría favorecer la diseminación del agente infeccioso, tanto por vía hematógena como por metástasis locales; de hecho, es recomendable evitar la práctica de amputaciones por micetoma, enfocándose en terapias médicas menos agresivas pero más efectivas. En el caso particular de *Nocardia brasiliensis*, uno de los agentes más comunes, se emplean sulfonamidas como la dapsona en

dosis de 100 a 200 mg al día, evaluando su efectividad a largo plazo, pues el tratamiento puede extenderse por dos a tres años; esta se asocia frecuentemente con trimetoprim-sulfametoxazol en esquemas prolongados que pueden durar hasta dos años, dependiendo de la respuesta clínica; a menudo se combinan sulfonamidas con antibióticos como la estreptomina, este esquema se inicia con una dosis diaria durante un mes, que luego se reduce a aplicaciones cada tercer día, monitoreando posibles daños al nervio auditivo mediante pruebas audiométricas trimestrales. En algunos pacientes se prefiere un régimen alternativo que incluye estreptomina con dapsona dos veces al día, si no se obtiene una mejoría clínicamente significativa, se puede sustituir la dapsona por trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina; otro enfoque incluye el uso de amoxicilina con ácido clavulánico en pacientes que no responden a terapias convencionales, administrada durante varios meses. Por su parte, cuando el agente causal es *Actinomyces madurae*, se suelen combinar trimetoprim-sulfametoxazol con otros antimicrobianos como clofazimina, rifampicina, tetraciclinas, minociclina o incluso isoniazida; estos tratamientos se prolongan por más de seis meses; y, en algunos casos, se emplea kanamicina en ciclos de dos semanas, con pausas para reducir la toxicidad renal y auditiva. En este contexto, la netilmicina se presenta como una opción interesante, porque no muestra resistencia cruzada con otros aminoglucósidos; la amikacina también ha sido utilizada con buenos resultados al inicio del tratamiento, aunque su uso se limita por los costos elevados y su toxicidad acumulativa, en pacientes con lesiones exclusivamente de partes blandas se recomiendan tres ciclos, mientras que en los que presentan afectación ósea se pueden requerir hasta cinco; durante los intervalos de descanso se mantiene el uso de trimetoprim/sulfametoxazol y dapsona; y, en algunos casos se añade rifampicina. En el contexto del tratamiento, se han explorado otras combinaciones como dapsona con fosfomicina o kanamicina, así como la incorporación de antibióticos como clindamicina, claritromicina y fluoroquinolonas, entre ellas ciprofloxacina y moxifloxacina; más recientemente, se han incorporado carbapenémicos como imipenem y meropenem, antibióticos de amplio espectro que se administran por vía intravenosa y son eficaces contra cepas multirresistentes; en efecto, se hospitaliza al paciente y se administra el medicamento en ciclos de tres semanas, combinándolo a menudo con amikacina; el meropenem, además, cuenta con una formulación oral, lo que podría facilitar su uso ambulatorio en el futuro (Arenas, 2019).

Una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento, se continúa generalmente con dapsona para evitar recaídas, en casos avanzados, su uso puede ser indefinido, por lo que se debe realizar vigilancia con biometría hemática regular, debido a que este medicamento puede inducir efectos adversos como

anemia hemolítica o metahemoglobinemia; en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, han surgido antibióticos de la familia de las oxazolidinonas como el linezolid, que tienen la ventaja de un espectro amplio y escasa resistencia cruzada; en este sentido, el torezolid, un derivado más reciente, ha demostrado ser significativamente más potente contra *N. brasiliensis* en estudios preclínicos; como complemento, se han evaluado formulaciones tópicas de kanamicina, como parches y emulgel, en pacientes con actinomicetoma causado por *A. madurae*, con resultados prometedores en pequeñas cohortes. Los índices de curación para los actinomicetomas son relativamente buenos, oscilando entre el 60 y el 90%; para el tratamiento de eumicetomas, los antifúngicos como el ketoconazol e itraconazol son los más utilizados, el primero se administra en dosis elevadas durante más de un año y puede ser eficaz en alrededor del 50% de los casos, especialmente con *Madurella mycetomatis*; el itraconazol muestra mejores tasas de respuesta clínica y menos recurrencias; otro antifúngico, la griseofulvina, ha sido utilizada sola o en combinación con penicilina procaínica, aunque sus resultados son más variables. En infecciones por *Scedosporium apiospermum* se han utilizado tratamientos como miconazol intravenoso o incluso yoduro de potasio, aunque estos se consideran menos estandarizados; cabe mencionar que, en casos de eumicetoma por *S. apiospermum* o *M. mycetomatis*, se han ensayado fármacos más modernos como voriconazol y posaconazol, aunque aún existe poca experiencia clínica; también se ha planteado el uso de diferentes formulaciones de anfotericina B, evaluando cuidadosamente su toxicidad. Fármacos como fluconazol y posaconazol han sido probados, pero no hay consenso sobre su efectividad; en pacientes inmunodeprimidos o receptores de trasplante, los eumicetomas muestran una notable resistencia a los tratamientos convencionales, en estos casos, se sugiere una intervención quirúrgica agresiva y temprana combinada con antifúngicos de primera línea como el itraconazol, o en su defecto, anfotericina B o fluconazol. Es interesante acotar que, para considerar que un paciente ha alcanzado la curación, se deben cumplir ciertos criterios clínicos, microbiológicos y por imágenes; entre ellos se incluyen la reducción del volumen de la lesión, cierre de las fístulas, tres cultivos negativos consecutivos con un mes de intervalo entre cada uno, evidencia de nueva formación ósea en estudios radiológicos y la ausencia de cavidades o granos visibles, ya sea por ecografía o aspiración con aguja fina; en algunos casos, será necesario implementar tratamientos ortopédicos y planes de rehabilitación física para recuperar funcionalidad, adaptando siempre la terapéutica a las características de cada paciente (Arenas, 2019).

En el futuro, se vislumbra la posibilidad de aplicar terapias inmunológicas basadas en el uso de citoquinas o factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos; en modelos experimentales con ratones se ha

observado que ciertas proteínas extraídas de *Candida albicans* pueden inducir una respuesta inmunitaria adaptativa contra infecciones por *Nocardia*, lo que abre la puerta a nuevas estrategias; otra opción que podría explorarse es la administración intraarterial de fármacos, aunque aún no ha sido validada en humanos. Desde el punto de vista pronóstico, los actinomicetomas que no comprometen estructuras óseas suelen responder bien al tratamiento, con evolución favorable; en contraste, si no se tratan a tiempo o el agente causal presenta resistencia, el pronóstico empeora considerablemente, porque la infección progresa de forma lenta pero continua, en estos casos, la diseminación puede alcanzar planos profundos y generar secuelas funcionales graves; las localizaciones en el dorso del pie son las más desfavorables, debido a que el constante movimiento y los traumatismos facilitan la diseminación hacia ganglios linfáticos, en zonas como el dorso o la nuca, puede haber riesgo de compromiso espinal y en el tórax incluso puede alcanzar el pulmón; por su parte, en el abdomen el comportamiento suele ser menos agresivo, porque la fascia muscular actúa como barrera, aunque si el micetoma se localiza en la región inguinal, existe la posibilidad de que invada la cavidad abdominal. Finalmente, cuando el tratamiento no corrige la pérdida funcional o si se ha recurrido a la amputación, la discapacidad es frecuente; en casos avanzados, el deterioro físico y social puede amenazar la vida del paciente, siendo algunos casos extremos incluso letales; es por ello que, la prevención resulta clave y se basa en la mejora de las condiciones de vida, especialmente en zonas rurales y en el uso de calzado cerrado para evitar traumatismos y minimizar el riesgo de infecciones subcutáneas por estos agentes (Arenas, 2019).

Lacaziosis

La lobomicosis, también llamada lacaziosis o enfermedad de Jorge Lobo, es una infección fúngica crónica que afecta principalmente la piel y los tejidos subcutáneos; Fue descrita por primera vez en 1931 por el dermatólogo brasileño Jorge Oliveira Lobo; y, desde entonces se ha identificado como una micosis de evolución lenta, de difícil diagnóstico temprano por su presentación insidiosa; esta enfermedad es causada por el hongo *Lacazia loboi*, aunque con base en revisiones taxonómicas recientes, se ha propuesto el nombre *Paracoccidioides lobogeorgii*. Este microorganismo es levaduriforme, de comportamiento dimórfico; y, hasta el momento no ha podido ser cultivado en medios artificiales, lo que ha dificultado aún más su estudio; en ambientes naturales, los únicos hospedadores conocidos además de los humanos son los delfines, un hallazgo que ha abierto nuevas preguntas sobre su ecología y posible expansión geográfica (Nunes et al., 2024).

Se presenta predominantemente en zonas tropicales de América Latina, especialmente en áreas selváticas como la región amazónica, donde las

personas más afectadas suelen ser trabajadores rurales, agricultores, pescadores y cazadores que tienen contacto frecuente con ambientes húmedos y suelos ricos en materia orgánica. Aunque hay registros en toda Centro y Sudamérica, destacan casos en Brasil, Bolivia; y, en menor medida, en otros países de la cuenca del Amazonas; el mecanismo exacto de transmisión no se ha confirmado, pero se cree que ocurre tras la implantación traumática del hongo en la piel, probablemente a través de pequeñas heridas. Clínicamente, la lobomicosis suele manifestarse como lesiones nodulares de aspecto queloide que aparecen principalmente en las extremidades distales y las orejas, estas lesiones, aunque suelen ser indoloras, pueden producir prurito o disestesia; su forma más frecuente es la localizada, aunque también se han descrito casos con distribución multifocal o incluso diseminada; la evolución es muy lenta, con periodos de incubación que pueden extenderse por años antes de que aparezcan los primeros signos visibles; en efecto, en casos excepcionales, las lesiones pueden adquirir apariencia verrugosa, ulcerarse o imitar cicatrices, máculas o placas, lo que contribuye a su polimorfismo clínico y puede confundir el diagnóstico diferencial con otras dermatosis crónicas (Méndez et al., 2024).

El diagnóstico se basa fundamentalmente en una combinación de criterios clínicos y hallazgos microscópicos; se utilizan técnicas como el raspado, la escarificación o el curetaje de las lesiones, seguidas de examen directo con tinciones especiales, además de biopsia para estudio histopatológico; en las muestras se observan células fúngicas redondeadas, de paredes gruesas pigmentadas, que se agrupan en cadenas conectadas por túbulos, lo que constituye un patrón característico, la visualización directa en lesiones escamosas también puede ser de gran ayuda, especialmente en áreas remotas donde el acceso a estudios histológicos es limitado. El tratamiento representa uno de los mayores desafíos, porque no existe hasta el momento una terapia completamente eficaz y estandarizada; en casos unifocales y bien delimitados, la cirugía con márgenes amplios es el tratamiento de elección y puede prevenir la recurrencia si se realiza de forma adecuada, cuando las lesiones son múltiples o más extensas, se sugiere combinar la cirugía con tratamiento antifúngico sistémico; se han probado fármacos como itraconazol, posaconazol y clofazimina, con resultados variables; en todos los casos se recomienda un seguimiento prolongado, pues existe riesgo de reaparición de la enfermedad, incluso varios años después de una aparente curación (Curtis et al., 2025).

El número de casos diagnosticados sigue siendo bajo, pero probablemente esté subestimado debido al subregistro y a las dificultades diagnósticas; en 2022, se reportaron 907 casos globales, aunque es posible que esta cifra no refleje la realidad epidemiológica, en Bolivia, por ejemplo, el primer caso se

registró en 1982 y desde entonces se han documentado solo unos pocos más, todos en zonas cercanas a la frontera con Brasil. La creciente identificación de delfines infectados en distintas regiones del mundo ha despertado preocupación sobre una posible expansión de la enfermedad en humanos, especialmente si se considera la movilidad de las personas y la modificación de ecosistemas. El conocimiento sobre la lobomycosis sigue siendo limitado y plantea importantes retos clínicos, terapéuticos y epidemiológicos; en efecto, en la actualidad, más allá del abordaje clínico y quirúrgico, se están explorando nuevas opciones, como el desarrollo de inmunoterapias basadas en antígenos fúngicos, aunque estos enfoques aún se encuentran en fases experimentales; la vigilancia clínica, el diagnóstico temprano y la investigación continua son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados y para comprender mejor esta enigmática micosis tropical (Curtis et al., 2025).

Cromoblastomycosis

Antes de que se reconociera en humanos, en 1910 el investigador Carini detectó un parásito en los pulmones y riñones de una rana en Brasil, al año siguiente, Alexandrino de Moraes Pedroso describió el primer caso humano y lo denominó blastomycosis negra; poco después, Emile Brumpt tuvo acceso al mismo paciente y recolectó muestras para analizarlas; en 1914, Max Rudolph comunicó un caso en regiones de Brasil, refiriéndose a la enfermedad como figueira, aunque sin relacionarla con un hongo. Fue recién en 1920 cuando Pedroso y Gómez publicaron el caso inicial junto con otros tres y en 1922 Brumpt propuso el nombre *Hormodendrum pedrosoi* para el agente causal. En Boston, en 1915, Lane y Medlar documentaron un caso en un trabajador portuario con lesiones verrugosas en el pie, quien había tenido contacto con cargamentos provenientes de Brasil; el micólogo Thaxter nombró al hongo *Phialophora verrucosa* y Medlar describió estructuras parasitarias duras que fueron llamadas células escleróticas o esclerotes; en 1922, un grupo de investigadores latinoamericanos propuso el término cromoblastomycosis para referirse a esta infección; hacia 1927, Montpellier y Catanei identificaron en Argelia un caso metastásico y aislaron un hongo que llamaron *Hormodendrum algeriensis*. En 1932, Langeron acuñó el término células fumagoides para describir las estructuras parasitarias vistas al microscopio; posteriormente, en 1933, se informó el segundo caso en Estados Unidos; en 1935, se propuso la palabra cromomycosis como alternativa, aunque tiempo después Ajello defendió volver a usar cromoblastomycosis para designar con precisión la forma verrugosa causada por hongos pigmentados; en efecto, un año más tarde, Carrión describió *H. compactum* en Puerto Rico; y, en Argentina, Pablo Negroni documentó un caso y creó el género *Fonsecaea* para agrupar hongos similares. En 1937, Conant demostró que *P. verrucosa* y *Cadophora americana*

eran el mismo hongo, ese mismo año, en Cuba, se había descrito un caso que no fue confirmado hasta 1941, cuando se identificó el hongo como *Fonsecaea pedrosoi*; en 1944, se notificaron los primeros casos en República Dominicana y con los años, el Instituto Dermatológico de ese país documentó cientos de casos, siendo un referente en la región. En 1946, se aisló una variedad diferente del hongo y en 1954, Trejos le dio el nombre de *Cladosporium carrionii*, ese mismo año, se identificó la enfermedad en Finlandia en personas que usaban baños sauna o presentaban cicatrices por tratamientos tradicionales. Por su parte, en los años sesenta y setenta, se realizaron revisiones amplias y se comenzaron a explorar tratamientos con antifúngicos como la 5-fluorocitosina, mostrando los primeros casos de curación; en las décadas siguientes, se identificaron nuevas especies, como *Acrotheca aquaspersa* (posteriormente reclasificada como *Rhinocladiella aquaspersa*) y *Botryomyces caespitosus*; también se publicaron estudios extensos de series clínicas en Brasil y otros países latinoamericanos y surgieron especies nuevas como *Taeniolella boppi*. A principios del siglo XXI, se aisló *Fonsecaea monophora* en casos de feohifomicosis cerebral y estudios moleculares más recientes identificaron *Fonsecaea nubica* como otra especie relevante; la nomenclatura ha sido variada, con sinónimos como cromomicosis, dermatitis verrugosa o enfermedad de Fonseca (Arenas, 2019).

Agente etiológico y epidemiología

Luego de esta revisión histórica, se determina que la cromoblastomicosis es una micosis subcutánea crónica producida por hongos pigmentados o feoides de la familia *Dematiaceae*, sobre todo de los géneros *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Cladophialophora*. Afecta principalmente a piel y tejido celular subcutáneo, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores; se manifiesta con nódulos, lesiones verrugosas y áreas de atrofia, su evolución es lenta y el tratamiento puede ser complejo, las formas parasitarias típicas incluyen células fumagoides o muriformes, también conocidas como esclerotes. Tiene distribución mundial, aunque predomina en regiones tropicales y subtropicales; hasta 1972, se habían documentado aproximadamente 1800 casos a nivel global, en algunas regiones de África, Asia y América Latina, la incidencia es mayor; se ha informado en países como Sri Lanka, Gabón, Venezuela, Colombia, Brasil, Cuba, Puerto Rico, Argentina y República Dominicana, así como en zonas de clima seco como partes de Australia, Sudáfrica y Madagascar; también existen registros en Europa del Este, Rusia, Alemania y algunas partes de Asia, como China, Japón, India, Malasia e Indonesia. La enfermedad afecta sobre todo a personas adultas, entre los 30 y 60 años, siendo más común en varones, con una relación de hasta 4:1 en algunas zonas; es rara en niños y mujeres, aunque hay excepciones dependiendo del país, las personas más vulnerables suelen vivir en áreas

rurales y tener contacto frecuente con el suelo, a menudo sin protección adecuada en los pies, lo que la vincula con actividades agrícolas o laborales al aire libre; en algunos casos se han reportado complicaciones como carcinoma epidermoide, aunque es raro y la enfermedad no se transmite entre personas; la infección también se ha observado en animales como perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos; en efecto, *Fonsecaea pedrosoi* es una especie muy común en ambientes tropicales húmedos de América Latina, mientras que *Cladophialophora carrionii* se encuentra en regiones más secas como Venezuela, Australia o partes del continente africano; *Phialophora verrucosa* es más frecuente en zonas templadas y húmedas, mientras que *Rhinocladiella aquaspersa* se ha asociado con la cromoblastomycosis en el continente americano; por su parte, *Rhinocladiella mackenziei* se ha implicado en infecciones cerebrales, aunque son casos excepcionales; en tanto que, *Fonsecaea monophora*, inicialmente considerada solo ambiental, hoy se reconoce como causante de cromoblastomycosis en Asia, especialmente en el sur de China. *Fonsecaea nubica* presenta una distribución amplia y *Cladophialophora yegresii*, relacionada con especies de cactus, se considera menos virulenta y aún se estudia su forma de transmisión (Guevara et al., 2022; Jahr et al., 2022).

Los hongos responsables de la cromoblastomycosis pertenecen a un grupo conocido como hifomicetos dematiáceos, que se encuentran comúnmente en el ambiente como saprótrofos, su presencia ha sido documentada tanto en suelos como en vegetación en descomposición, así como en madera trasladada a otros entornos y hasta en ambientes húmedos como los baños sauna. Estos hongos poseen melanina en sus paredes celulares, lo que les confiere un color oscuro característico, razón por la cual se les llama hongos negros, melanizados o feoides; tradicionalmente se los agrupó dentro del filo Deuteromycota, en la familia Dematiaceae, aunque con el tiempo y gracias a estudios más recientes se ha revisado su clasificación taxonómica, sin que exista aún un consenso definitivo; entre los géneros más representativos se encuentra *Fonsecaea*, un ascomiceto anamorfo perteneciente a la familia *Herpotrichiellaceae*, dentro del orden *Chaetothyriales*; este género incluye especies como *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea monophora* y *Fonsecaea nubica*; también se reconocen otras especies implicadas en la micosis, como *Phialophora verrucosa*, descrita desde principios del siglo XX, *F. compacta*, considerada una variante mutante poco frecuente de *F. pedrosoi*; y, *Cladophialophora carrionii*, una especie de ambientes secos que durante mucho tiempo se consideró sinónima de otras especies de *Fonsecaea*, pero que los análisis moleculares actuales distinguen como especie independiente. La variedad de especies asociadas a la cromoblastomycosis es extensa, algunas de ellas son *Cladophialophora samoënsis*, *C. arxii*, *C. yegresii*, *Rhinocladiella*

aquaspersa; y, también especies clasificadas en géneros como *Exophiala*, *Wangiella*, *Botryomyces* o *Phaeosolera*, entre otros; algunas de estas especies se han aislado en lesiones con características clínicas similares a las de la cromoblastomycosis, pero sin las estructuras parasitarias típicas conocidas como células fumagoides, lo que hace que estos casos se consideren dentro del espectro más amplio de las feohifomicosis. Además, otras especies poco comunes como *Aureobasidium pullulans*, *Rhytidhysterion sp.*, *Chaetomium funicola* y *Catenulostroma chromoblastomycosum* han sido vinculadas con manifestaciones cutáneas o sistémicas en personas con inmunidad comprometida; a pesar de la gran diversidad de agentes etiológicos, todos comparten características como ser hongos melanizados de bajo poder patógeno y con sensibilidad térmica, porque no toleran temperaturas corporales elevadas de entre 40 y 42 °C; su patogenicidad parece depender de condiciones del huésped, como la desnutrición, el bajo nivel socioeconómico y algunos factores inmunológicos; en efecto, se ha propuesto que las hormonas también juegan un rol protector, dado que la enfermedad es menos común en mujeres, además, se ha observado cierta predisposición genética asociada a antígenos del complejo HLA, como el A29; las personas inmunosuprimidas, aunque sea parcialmente, también pueden presentar mayor riesgo de desarrollar la infección. El mecanismo de entrada del hongo suele ser un traumatismo en la piel, lo que facilita su penetración y permite que el proceso infeccioso se establezca de forma localizada, posteriormente, la infección puede extenderse por contigüidad, es decir, hacia tejidos vecinos, pero rara vez se disemina por vía linfática o sanguínea; en el cuerpo, estos hongos adoptan una forma parasitaria llamada célula fumagoide o muriforme, estas estructuras, también conocidas como esclerotes, se consideran un estadio intermedio entre hifas y levaduras. Las células fumagoides se dividen directamente y pueden emitir filamentos, lo que refleja una forma de dimorfismo adaptativo; estas estructuras son altamente resistentes y pueden mantenerse viables en medios de cultivo durante largos periodos, lo que explica tanto la cronicidad de la enfermedad como la dificultad para erradicarla; en este contexto, se cree que este dimorfismo depende de la capacidad del huésped para contener la infección y de factores como la presencia de calcio; en algunos casos, incluso *Sporothrix schenckii* var. *luriei*, otro hongo patógeno conocido, ha mostrado estructuras similares a las células fumagoides cuando se encuentra dentro del huésped, motivo por el cual se ha considerado ocasionalmente como un posible agente de cromoblastomycosis (Potenciano da Silva et al., 2023).

Se ha comprobado que el contacto de *F. pedrosoi* con el suero humano puede activar la vía alterna del complemento, una de las rutas del sistema inmunológico, esta activación genera la producción de C5a, una molécula con

acción quimiotáctica que atrae neutrófilos al sitio de la infección, los cuales destruyen las células fúngicas; sin embargo, también se han observado niveles elevados de piridolina en los tejidos afectados, una sustancia relacionada con la formación de colágeno, lo que sugiere una tendencia hacia la fibrosis del tejido como parte de la respuesta inflamatoria. En este contexto, las manifestaciones clínicas dependen de cómo responde el sistema inmunitario del paciente; cuando predominan las lesiones verrugosas con abundantes hongos, se asocia a una respuesta de tipo Th2, que favorece procesos alérgicos y menos eficientes contra hongos; en contraste, cuando hay placas eritematosas con escasos elementos fúngicos, se observa una respuesta Th1, más efectiva en la eliminación de patógenos intracelulares. En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito la presencia de inmunoglobulinas como IgM e IgA; las concentraciones elevadas de IgM podrían deberse a la exposición constante a componentes antigénicos del hongo, la presencia de IgA, incluso sin compromiso de mucosas, podría reflejar el estado inmunológico general del paciente. Algunas investigaciones han señalado que el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) cumple un doble papel en esta enfermedad; por un lado, promueve la fibrosis del tejido afectado; y, por otro, puede generar inmunosupresión local; se ha propuesto que medir los niveles de esta molécula podría servir como marcador para evaluar la respuesta al tratamiento, es así que, niveles altos de TGF- β indican actividad de la enfermedad y persistencia del hongo, mientras que su reducción señala mejoría clínica; si tras un incremento inicial se observa una disminución progresiva, puede interpretarse como un signo favorable de curación, un aumento posterior puede relacionarse con el proceso de cicatrización. La melanina que poseen estos hongos actúa como un escudo protector contra mecanismos inmunitarios, especialmente contra el óxido nítrico producido por células del sistema inmune; esta interacción disminuye la eficacia de la respuesta inmune, dificultando la eliminación del hongo por parte de los macrófagos, además, se ha descubierto que estos microorganismos cuentan con transportadores tipo ABC, que intervienen en la resistencia a múltiples fármacos antimicóticos, lo que complica aún más el tratamiento. La cromoblastomycosis y la feohifomicosis pueden considerarse manifestaciones diferentes de un mismo espectro clínico producido por hongos melanizados, ambas enfermedades reflejan una compleja interacción entre el huésped y el agente infeccioso; en cuanto a las formas clínicas, la cromoblastomycosis puede presentarse con lesiones nodulares, verrugosas, tumorales, en placa o similares a la psoriasis, algunas veces adquiere un aspecto cicatricial, elefantásico o incluso con patrón linfangítico parecido al de la esporotricosis; estas variantes reflejan tanto el comportamiento del hongo como la respuesta inmunitaria del paciente (Potenciano da Silva et al., 2023).

Clínica

En la cromoblastomicosis, el periodo de incubación es prolongado y puede durar varios meses, lo que hace que muchos pacientes no recuerden haber sufrido un traumatismo inicial; las lesiones cutáneas suelen aparecer de forma unilateral y asimétrica, predominando en las extremidades inferiores, especialmente en los pies. También es posible que las uñas cercanas se vean afectadas por la extensión del proceso infeccioso, aunque la diseminación por vía sanguínea o linfática es poco común; las manos, antebrazos y brazos pueden verse comprometidos, pero con menor frecuencia, solo un pequeño porcentaje de los casos presenta una distribución generalizada de las lesiones. Existen incluso reportes de localizaciones más inusuales como en el tórax, abdomen, región glútea, cabeza y cara e incluso se ha descrito un caso posterior a una cirugía ocular; en este sentido, la manifestación inicial suele ser una pápula o nódulo rojizo que no genera picazón y que progresa de forma lenta hacia los tejidos adyacentes, apareciendo otras lesiones a lo largo de meses o incluso años, con el tiempo, estas lesiones adoptan distintos aspectos: pueden presentarse como nódulos rojizos o color piel, como placas verrugosas con descamación intensa o como formaciones vegetantes de superficie húmeda; las lesiones varían de tamaño y pueden ser pequeñas o abarcar un segmento completo del cuerpo, sus bordes tienden a expandirse de manera centrífuga; y, en algunos casos aparece una zona central atrófica con piel más clara y aspecto frágil, como papel delgado. En ocasiones las lesiones se asemejan a placas psoriásicas, pero también pueden presentar formas crateriformes, papilomatosas o verrugosas con apariencia de coliflor. Cuando se sobreinfectan y se ulceran, pueden generar fibrosis que compromete el drenaje linfático, provocando linfostasis y posteriormente una elefantiasis característica del llamado pie musgoso; es importante señalar que la infección no invade músculos ni huesos, aunque en casos excepcionales se ha observado periostitis; la forma verrugosa es la más comúnmente reportada, representando más de la mitad de los casos; sin embargo, el aspecto clínico puede variar según la evolución de la enfermedad y algunas lesiones presentan formas atípicas como la variante linfangítica esporotricoides; por otra parte, existen manifestaciones aún más agresivas, como las úlceras fagedénicas, que se asocian con la feohifomicosis, así como su rara presentación cerebral (Arenas, 2019).

Clasificar la enfermedad según su gravedad resulta complicado debido a su amplia variedad de formas clínicas; en sus etapas iniciales, las lesiones pueden parecer placas rojizas con escamas, similares a tiñas inflamatorias que más adelante desarrollan costras; este comportamiento cambiante impide establecer una clasificación fija, porque una lesión puede evolucionar hacia formas más complejas, incluyendo fibrosis, placas cicatriciales o elefantiasis,

con complicaciones como anquilosis y deterioro funcional, en casos muy avanzados, incluso se ha documentado su transformación en carcinoma epidermoide. La evolución natural de la cromoblastomycosis suele ser lenta, crónica y sin síntomas importantes, algunos pacientes refieren molestias o prurito, pero rara vez se observan signos de rascado; generalmente, buscan atención médica varios años después del inicio de los síntomas, aunque hay quienes han convivido con la enfermedad por más de tres décadas y cuando la localización es en cabeza o cuello, las complicaciones tienden a ser más severas; en otro contexto, con la feohifomicosis cerebral, su diagnóstico representa un gran desafío, especialmente en pacientes que han recibido tratamientos empíricos sin haberse identificado la causa exacta, en áreas donde la tuberculosis es endémica, se suele administrar tratamiento antituberculoso empírico en pacientes con meningitis crónica; no obstante, existen más de cien especies de hongos melanizados, con cerca de sesenta géneros que causan enfermedades humanas, siendo *Cladophialophora bantiana* el agente más frecuentemente implicado en infecciones cerebrales, en menor medida, también se han reportado casos por *Ramichloridium mackenziei*, *Ochroconis gallopava*, *Bipolaris spicifera*, *Exophiala dermatitidis* y *Chaetomium strumarium*. *Fonsecaea pedrosoi*, a pesar de ser un agente importante de cromoblastomycosis, rara vez ha sido responsable de infecciones cerebrales, aunque hay reportes muy limitados. El género *Fonsecaea* que como se ha señalado, pertenece a los hongos melanizados de la familia *Herpotrichiellaceae* y sus principales especies son *F. pedrosoi*, *F. monophora* y *F. nubica*, siendo esta última recientemente diferenciada mediante estudios moleculares; estos hongos que habitan en suelos, madera en descomposición y materia vegetal, se han relacionado con la feohifomicosis cerebral que puede originarse por inhalación de esporas que luego se diseminan por vía hematógena, aunque también puede deberse a una inoculación directa o extensión desde estructuras cercanas como los senos paranasales; la melanina presente en las paredes celulares fúngicas actúa como factor de virulencia porque protege a los hongos de los radicales libres y del hipoclorito generado por los fagocitos durante la respuesta oxidativa, también puede interferir con enzimas hidrolíticas que destruyen a otros microorganismos. Casos documentados han evidenciado afectación cerebral con abscesos y lesiones negruzcas, caracterizadas por la presencia de tejido cerebral necrótico, pus negro y líquido cefalorraquídeo (LCR) oscuro; aunque se han reportado infecciones con abscesos múltiples, no existen casos confirmados de meningitis crónica por este hongo, algunas variantes pueden incluso producir mielitis o aracnoiditis (Hesarur et al., 2020).

Un caso particular que llamó la atención fue el de un paciente con cefalea persistente como principal síntoma, sin signos de inmunosupresión ni lesiones

cutáneas evidentes, la serología para VIH fue negativa y no existía uso de medicamentos inmunosupresores; el paciente mostró una evolución prolongada sin recibir tratamiento antifúngico y a pesar de recibir esteroides y terapia antituberculosa, la mejoría clínica fue mínima; la falta de respuesta a estos tratamientos, junto con pruebas negativas para tuberculosis, apuntó a una causa fúngica como posible origen del cuadro neurológico. El diagnóstico definitivo de feohifomicosis cerebral es complejo porque estos hongos suelen considerarse contaminantes cuando se detectan en cultivo, la identificación precisa requiere observación experta de las características morfológicas en el microscopio; los cultivos, además de ser lentos, dependen de que la muestra contenga hongos viables, sin embargo, las técnicas moleculares actuales, como la PCR panfúngica, permiten una detección más rápida y precisa del material genético fúngico directamente desde el tejido, este método muestra alta sensibilidad y especificidad, incluso en muestras fijadas en parafina y es útil cuando se observan hifas en la biopsia. El pronóstico sigue siendo reservado, con tasas de mortalidad superiores al 60% incluso con tratamiento adecuado; el caso descrito es excepcional, pues el paciente logró sobrevivir más de dos años con sintomatología leve sin haber recibido terapia antifúngica, lo que resalta la necesidad de sospechar estas infecciones en cuadros neurológicos atípicos y resistentes, especialmente en regiones donde las micosis profundas no son infrecuentes (Hesarur et al., 2020).

Diagnóstico

En el análisis micológico, se recomiendan muestras directas de pus, tejido y escamas provenientes de lesiones activas, especialmente aquellas que muestran pequeños puntos oscuros en la superficie; para facilitar la visualización de estructuras fúngicas, estas muestras se tratan con hidróxido de potasio en concentraciones que pueden variar entre el 10% y el 40%; el nivel de calentamiento del preparado o simplemente esperar unos minutos antes de observarlo bajo el microscopio ayuda a despegar la capa córnea. En estos estudios se identifican estructuras características llamadas células muriformes, también conocidas como células fumagoides o esclerotes de Medlar, que suelen presentarse agrupadas, estas células tienen forma redondeada u ovalada, miden entre 4 y 8 micrómetros, son de color café amarillento, poseen una pared celular gruesa y a veces presentan divisiones internas o pequeños filamentos; por su aspecto, se las compara con granos de café o monedas de cobre, es importante diferenciarlas de otras micosis como la feohifomicosis, ya que en esta última no se observan células muriformes; el uso de colorantes como el calcoflúor no mejora su detección debido a que no tiñe adecuadamente la melanina presente en estas estructuras. Para el aislamiento del hongo, los cultivos se realizan en medios convencionales como agar Sabouraud, con o sin antibióticos como cloranfenicol y actidiona, el

crecimiento es lento; y, por lo general, se observan colonias de textura vellosa o algodonosa, con tonalidades que pueden ir del negro al verde oscuro o marrón; en agar-papa el crecimiento es más rápido y la fructificación mejora si se utilizan medios a base de harina de maíz; de manera experimental, se han desarrollado nuevos medios a partir de frutos amazónicos (mango, papaya, banano, guayaba, piña), que permiten una fructificación más rápida, observable en apenas dos días. La identificación precisa del hongo se logra mediante el estudio microscópico de sus estructuras reproductivas, existen tres tipos principales: *Phialophora*, *Rhinocladiella* y *Cladosporium*. El tipo *Phialophora* se caracteriza por fiálides en forma de botella, de base ancha y cuello estrecho, que producen esporas pequeñas, hialinas y agrupadas en ramilletes; en el tipo *Rhinocladiella*, los conidióforos alargados y pigmentados forman conidios en las puntas y los lados, con una disposición tipo escobilla; en el tipo *Cladosporium*, los conidios se generan en cadenas a partir de conidióforos cortos y pigmentados, siguiendo un patrón de crecimiento terminal (Ahmed et al., 2021; Derbyshire et al., 2022).

Algunas especies pueden presentar más de un tipo de reproducción; por ejemplo, *Fonsecaea pedrosoi* puede formar estructuras de tipo *Cladosporium*, *Rhinocladiella*; y, en raras ocasiones, *Phialophora*. *Fonsecaea compacta* se comporta de manera similar, pero sus conidios son más agrupados; otras especies, como *Cladosporium carrionii* y *Rhinocladiella aquaspersa*, también pueden generar fiálides y otras estructuras esporulantes bajo ciertas condiciones; por su parte, *Botryomyces caespitosus* produce colonias compuestas por células oscuras, de pared gruesa y con tendencia a agruparse en racimos; a temperaturas más altas genera blastoconidios sin desarrollar hifas. El estudio histopatológico revela cambios importantes en la epidermis, como hiperqueratosis, acantosis y formación de abscesos intraepidérmicos que explican los puntos oscuros observados clínicamente; en la dermis superficial y media se forma un infiltrado inflamatorio mixto con polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones eosinófilos; casi siempre se encuentra un granuloma con células gigantes del tipo Langhans y las células muriformes pueden localizarse tanto en la epidermis como en la dermis que son fácilmente visibles por su pigmentación y no requieren tinciones especiales. En casos avanzados se puede observar fibrosis del tejido; y, en algunas muestras también se identifican filamentos pigmentados, estos hallazgos se han confirmado mediante técnicas como la microscopía electrónica, que no añaden muchos datos clínicos, pero sí permite ver la estructura interna de estas células y filamentos, también se ha logrado desarrollar la enfermedad en modelos experimentales como ratas de laboratorio. Desde el punto de vista inmunológico, pueden encontrarse anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento, los cuales tienden a

desaparecer con el tratamiento adecuado; se han estudiado pruebas intradérmicas que buscan detectar una respuesta de hipersensibilidad tardía frente a antígenos derivados de *F. pedrosoi*, con resultados prometedores en términos de sensibilidad y especificidad, aunque todavía no se usan de forma rutinaria. En otro contexto, estudios de imagen no se realizan de forma sistemática, pero la linfografía puede evidenciar dilatación de vasos linfáticos y edema, mientras que la linfocentellografía puede ser útil para detectar linfedema persistente no modificado por el tratamiento antimicótico (Ahmed et al., 2021)

En el campo de la biología molecular, se ha detectado una gran diversidad genética entre los hongos responsables de esta infección, lo cual ha llevado a clasificarlos en grupos genéticamente heterogéneos mediante técnicas como la PCR convencional, PCR en tiempo real; y, análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP). Estas herramientas permiten diferenciar especies con mayor precisión y construir árboles filogenéticos; por ejemplo, el uso de secuencias del espaciador interno transcrito (ITS) ha permitido agrupar cepas en distintos clados, como los grupos A y B, con subgrupos adicionales según su origen geográfico; también se han utilizado genes como los de actina y β -tubulina para apoyar estos análisis, útiles tanto para la identificación clínica como para estudios epidemiológicos y taxonómicos. Se ha incorporado una técnica más reciente, llamada LAMP (amplificación isotérmica mediada por asa), que permite detectar ADN de hongos patógenos en tejidos humanos o en el ambiente, con gran rapidez y sin necesidad de equipos atractivos. Desde esta perspectiva, el diagnóstico diferencial incluye diversas enfermedades que pueden confundirse con esta infección, como tuberculosis verrugosa, esporotricosis, carcinoma epidermoide, psoriasis, coccidioidomicosis, leishmaniasis, blastomicosis, micetoma, paracoccidioidomicosis y dermatofitosis; en cuanto a complicaciones, pueden presentarse infecciones bacterianas secundarias, linfostasis verrugosa en cuadros crónicos y en algunos casos transformación maligna hacia carcinoma epidermoide o melanoma, probablemente asociada a inflamación y fibrosis prolongada; se han documentado mutaciones del gen Fas relacionadas con procesos de cicatrización crónica; en formas diseminadas, los hongos pueden llegar al sistema nervioso central y formar abscesos cerebrales, como ocurre en la cladosporiosis cerebral, en ciertos lugares también se han descrito formas metastásicas y es frecuente que esta infección coexista en zonas donde hay otras micosis profundas como micetoma, esporotricosis o paracoccidioidomicosis. Cabe destacar que estas especies fúngicas pueden desarrollar mutaciones que complican su diagnóstico y resolución; en este sentido, un paciente chino con tiña corporal recurrente durante diez años desarrolló una infección fúngica profunda en la axila derecha causada por

Phialophora americana, un hongo dematiáceo poco frecuente en humanos; el estudio genético reveló dos mutaciones diferentes (c.952-1G>A en el intrón 6 y c.184+5G>T en el intrón 2) en el gen CARD9, cada una heredada de un progenitor distinto, este patrón heterocigoto compuesto redujo la cantidad de proteína CARD9 detectable en sus leucocitos. CARD9 es una proteína de andamiaje que conecta los receptores de reconocimiento de hongos de la familia de lectinas de tipo C principalmente Dectin-1, Dectin-2 y Dectin-3, con las vías de señalización de MAP-quinasa y NF-κB; cuando esta proteína falta o funciona mal, se producen menos citocinas inflamatorias (IL-6, TNF-α, GM-CSF) y disminuye la respuesta de los linfocitos Th17 y la producción de IL-17, fundamentales para el control de infecciones micóticas, este paciente presentó lesiones más limitadas a la axila, no obstante, el cuadro ilustra la naturaleza persistente y recidivante de la feohifomicosis, así como la variabilidad clínica según el grado de inmunodeficiencia antifúngica. Para detectar a tiempo infecciones profundas como esta, conviene sospechar inmunodeficiencia cuando un enfermo sufre micosis cutáneas o mucosas repetidas; las pruebas de galactomanano (GM) y 1,3-β-D-glucano (G), los perfiles de citocinas y la inmunofenotipificación aportan pistas adicionales, la biopsia con estudio histopatológico sigue siendo esencial para confirmar feohifomicosis, mientras que el cultivo fúngico y técnicas avanzadas como la secuenciación metagenómica (mNGS) o la espectrometría de masas permiten identificar con precisión el agente etiológico. Finalmente, la secuenciación de exoma completo (WES) ayuda a definir la base genética de la susceptibilidad y a reconocer mutaciones en CARD9 u otros genes relacionados; por lo tanto, comprender estos defectos abre la puerta a estrategias terapéuticas personalizadas y a la detección temprana en familiares portadores, aunque los hallazgos señalan con fuerza la relación entre mutaciones heterocigotas compuestas de CARD9 y la deficiente respuesta antifúngica, aún se requieren estudios que aclaren cómo cada variante altera la señalización celular y contribuye a la enfermedad (Ahmed et al., 2021; Wu et al., 2025).

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad representa un gran reto debido a que es poco frecuente y carece de estudios clínicos controlados; por esta razón, las decisiones terapéuticas suelen basarse en informes de casos, estudios abiertos o en la experiencia de especialistas, no existe un tratamiento único aplicable a todos los pacientes, porque este debe ajustarse a múltiples factores como la especie fúngica involucrada, la severidad de la lesión, la presencia de infecciones bacterianas secundarias, la respuesta inmune individual, la capacidad de absorción de algunos medicamentos antifúngicos y las condiciones socioeconómicas del paciente, debido a que la mayoría de los afectados viven en áreas rurales con recursos limitados. En este sentido, en

muchos casos las lesiones responden inicialmente al tratamiento, pero presentan recaídas frecuentes, incluso durante la terapia, lo que exige un manejo prolongado y constante; en etapas avanzadas, es común tener que usar antisépticos tópicos o antibióticos sistémicos si se detecta una infección bacteriana adicional, en lesiones de pequeño tamaño o cuando la enfermedad se encuentra en fases tempranas, la opción más efectiva es realizar una cirugía que extirpe el tejido afectado de manera amplia y profunda; también se pueden emplear otras técnicas como la destrucción con corriente eléctrica, la congelación con nitrógeno líquido, el uso de láser de dióxido de carbono o incluso radioterapia; y, estas pueden combinarse entre sí o con cirugía convencional para lograr mejores resultados. Existen tratamientos complementarios que han sido explorados, como la iontoforesis utilizando sulfato de cobre en baja concentración, la aplicación local de dimetilsulfóxido, el uso de calor en la zona afectada mediante compresas calientes, baños de agua tibia o mantas térmicas durante varios meses; en algunos pacientes, se ha observado una mejoría parcial al administrar yoduro de potasio por vía oral durante varios meses o incluso más de un año; en efecto, en casos provocados por *Cladophialophora carrionii* se ha utilizado isoniazida con cierto beneficio, así como 5-fluorouracilo en crema al 1% o el uso de compuestos sulfurados derivados del ajo que se forman a partir de la alicina como el ajoeno, en forma de gel al 0.5%, especialmente cuando la infección está en su fase inicial; otras estrategias que han demostrado eficacia incluyen la administración de vitamina D en dosis altas, por vía oral o inyectada, una o dos veces por semana durante varios meses, seguida de dosis más espaciadas durante un período de mantenimiento. También se ha usado tiabendazol por vía oral durante períodos prolongados, a veces de hasta dos años, con resultados variables, este fármaco debe usarse con precaución porque una dosis alta puede causar pérdida del apetito, náuseas y dolor de cabeza; por su parte, la anfotericina B se ha empleado en distintas formas de administración: de manera tópica en lociones, inyectado directamente en la lesión o administrado por vía intravenosa o intraarterial, su uso requiere una vigilancia estricta del estado del hígado y los riñones debido a su toxicidad; la vía intraarterial ha demostrado ser efectiva, aunque es difícil de aplicar y puede provocar daños como necrosis en las zonas distales, cuando se combina con otro medicamento como 5-fluorocitosina se potencia su efecto, logrando mejores resultados en algunos pacientes, este último debe administrarse varias veces al día en dosis elevadas, lo que dificulta el apego al tratamiento, porque puede implicar la ingesta de hasta veinte tabletas diarias durante varios meses, aunque es generalmente seguro, se recomienda controlar periódicamente la función hepática, los niveles de creatinina y otros parámetros bioquímicos, en algunos casos también se ha utilizado el metotrexato; por otra parte, el miconazol ha sido

administrado por vía intravenosa, pero produce efectos adversos importantes a nivel gastrointestinal y hepático, lo que limita su uso; el ketoconazol, en dosis divididas durante al menos seis meses, ha demostrado ser útil, especialmente contra la especie *Phialophora verrucosa*, su efectividad mejora al combinarlo con 5-fluorocitosina, aunque también se requiere controlar su toxicidad hepática; por su parte, el itraconazol es uno de los antifúngicos más eficaces disponibles y ha mostrado buenos resultados, sobre todo frente a infecciones por *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*, se ha administrado en dosis diarias de 200 a 300 mg durante varios meses o en esquemas intermitentes consistentes en una semana de tratamiento al mes durante varios ciclos; aunque no se sabe con certeza cuál es la duración ideal de la terapia, se recomienda continuarla al menos tres veces más del tiempo necesario para que desaparezcan los signos clínicos y las pruebas micológicas sean negativas, este medicamento se puede combinar con otros como 5-fluorocitosina, vitamina D o tratamiento con calor local (S. Liu et al., 2022).

Por otra parte, la terbinafina ha demostrado tasas de mejoría significativas a los cuatro y doce meses de tratamiento, con posibilidad de curación completa en algunos casos, tiene un efecto adicional que disminuye la fibrosis de los tejidos afectados; el fluconazol en dosis moderadas también ha demostrado eficacia. En general, las mejores tasas de éxito se logran cuando se combinan procedimientos quirúrgicos como la extirpación o la congelación de las lesiones con tratamientos antifúngicos prolongados; estudios recientes han señalado que itraconazol, terbinafina, posaconazol, isavuconazol, voriconazol y la 5-fluorocitosina son los medicamentos más efectivos, aun así, los porcentajes de curación siguen siendo variables y oscilan entre el 30 y 50%. Se han propuesto esquemas que combinan itraconazol y terbinafina, sea de forma alternada o simultánea, especialmente eficaces en infecciones causadas por *Fonsecaea monophora*; para reducir costos, también se ha ensayado la combinación de criocirugía con tratamiento intermitente mensual con itraconazol; por su parte, el posaconazol ha mostrado buenos resultados en infecciones por *Cladophialophora carrionii* y *Fonsecaea pedrosoi*, sobre todo si se asocia a cirugía; en contraste, medicamentos como las equinocandinas han resultado ineficaces frente a hongos con pigmento oscuro, como los que causan esta enfermedad. Otras estrategias en investigación incluyen la terapia fotodinámica, que utiliza colorantes como el azul de metileno activado por luz para destruir los hongos. Se han desarrollado estudios experimentales que muestran que los anticuerpos dirigidos contra la melanina fúngica pueden favorecer la destrucción de los hongos al facilitar su ingestión por las células del sistema inmune. También se han evaluado extractos de plantas del género *Pterocaulon*, aunque aún no se conoce con claridad su mecanismo de acción; en otro contexto, ciertos medicamentos originalmente diseñados como

antivirales, como nelfinavir y saquinavir, han demostrado tener efecto antifúngico, porque alteran la estructura de la pared celular de los hongos y cuando se combinan con anfotericina B, evitan que los hongos formen sus estructuras filamentosas. En cuanto al pronóstico, esta enfermedad es de evolución crónica pero suele ser benigna, con mejor respuesta al tratamiento cuando está causada por *Cladophialophora carrionii*; sin embargo, en casos muy extensos puede ocasionar discapacidades funcionales importantes y afectar la vida laboral y social del paciente, en ocasiones requiriendo incluso la amputación del miembro afectado; para prevenir la infección, se recomienda el uso de calzado cerrado en personas que trabajan en zonas rurales, el empleo de guantes al manipular materiales vegetales con una higiene y nutrición adecuadas, porque estos factores pueden reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad (S. Liu et al., 2022).

Esporotricosis

La esporotricosis se describió por primera vez en 1898, cuando el estudiante de medicina Benjamin Schenck identificó tanto la enfermedad como el hongo causante; El micólogo Erwin F. Smith lo bautizó inicialmente *Sporotrichia*; dos años después, Hektoen y Perkins comunicaron un nuevo caso y asignaron al microorganismo el nombre de *Sporothrix schenckii*; a lo largo de las primeras décadas del siglo XX, numerosos investigadores europeos y latinoamericanos, fueron acumulando casos humanos y animales, ensayando tratamientos con yoduro de potasio y analizando la morfología del hongo. En 1947 se registró una epidemia de unos 3 000 mineros de oro en Sudáfrica y en 1963 Carmichael confirmó que la denominación prioritaria correcta era *Sporothrix schenckii*; a partir de 2006, los avances en biología molecular permitieron distinguir nuevas especies dentro del complejo dimórfico *Sporothrix*, como *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. mexicana* (Arenas, 2019).

La esporotricosis es una infección fúngica que afecta principalmente la piel y el tejido subcutáneo, con predilección por la cara y las extremidades; su manifestación clínica más común comienza con la aparición de nódulos que pueden evolucionar hacia lesiones verrugosas localizadas o extenderse siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos, esta enfermedad suele tener un curso subagudo o crónico; aunque en la mayoría de los casos se limita a la piel, en situaciones menos frecuentes puede diseminarse a órganos internos como los pulmones, los huesos o las articulaciones; el agente causal pertenece al complejo de hongos *Sporothrix spp.*, que en individuos inmunocomprometidos puede comportarse como un patógeno oportunista. Se trata de una micosis con distribución casi global, aunque es rara en las regiones polares, su prevalencia es mayor en zonas de clima templado y tropical, las regiones con mayor número de casos incluyen partes de Estados

Unidos como Wisconsin y Florida, la región andina de Sudamérica, Centroamérica, el Caribe, el sur de Brasil, Uruguay, Japón y Sudáfrica. Aunque la mayoría de los casos son aislados, se han documentado brotes en contextos familiares o laborales, como en trabajadores que manipulan paja, cerámica o musgo esfagno o de turbera, así como en pescadores y jardineros; desde el punto de vista clínico, la forma linfangítica es la más frecuente, observándose en aproximadamente dos tercios de los pacientes; la forma fija representa cerca de un tercio de los casos, mientras que la forma sistémica es poco común, con una incidencia menor al 5 %. La distribución por sexo varía según la región, aunque algunos estudios reportan una ligera predominancia en hombres; la enfermedad puede afectar a personas de todas las edades, desde recién nacidos hasta adultos mayores, aunque es más común entre la infancia tardía y los 30 años. Las ocupaciones de riesgo incluyen actividades como la agricultura, jardinería, floristería, carpintería y el manejo de animales, especialmente gatos, que han sido identificados como vectores en brotes zoonóticos. Factores como la pobreza, la desnutrición, el alcoholismo y la infección por VIH aumentan la vulnerabilidad a esta infección; el hongo ha sido aislado en el suelo, en madrigueras de armadillos y en una amplia gama de animales domésticos y silvestres, lo que demuestra su capacidad para mantenerse en el ambiente; en efecto, a nivel global, la incidencia de esporotricosis tiende a incrementarse durante las estaciones lluviosas y cálidas, aunque en algunas regiones también se observa un aumento en épocas frías y secas, esto se debe a que el hongo prospera en temperaturas superiores a los 15 °C y en ambientes con alta humedad, cercana al 90 %; la presencia de la especie *S. globosa* en Europa, Asia, América del Norte y América Latina es un ejemplo de la expansión continua y la diversidad del complejo *Sporothrix* (García-Carnero & Martínez-Álvarez, 2022).

Etiología y patogenia

El hongo responsable de la esporotricosis pertenece al género *Sporothrix*, un grupo de hongos filamentosos clasificados dentro de los ascomicetos, dentro de este género, el complejo *Sporothrix schenckii* agrupa varias especies con diferencias genéticas y biológicas importantes, una de las más estudiadas es *S. schenckii* variedad *schenckii*, cuyas características moleculares distintivas se encuentran en regiones específicas del ARN ribosomal 18S; la estructura de su pared celular, rica en β -glucanos y glucopéptidos como los ramnomananos, cumple funciones clave en la infección, facilitando la adhesión del hongo a los tejidos humanos y activando mecanismos inmunológicos; entre estos componentes destaca una glucoproteína de aproximadamente 70 kilodaltones, que participa directamente en la interacción con el sistema inmune. Los avances en biología molecular han permitido dividir al complejo *S. schenckii* en al menos cinco grupos genéticos o clados, que no

solo difieren en su secuencia genética, sino también en su distribución geográfica, temperatura óptima de crecimiento y sensibilidad a los antifúngicos, esta diversidad podría explicar por qué algunas cepas causan infecciones más agresivas o resistentes al tratamiento; en efecto, *Sporothrix globosa* tiene una menor capacidad patógena en humanos, porque no puede desarrollarse adecuadamente a temperaturas corporales normales, lo que limita su virulencia. Un factor que influye en la capacidad del hongo para generar enfermedad es la presencia de pigmento en sus conidios, las cepas pigmentadas suelen inducir respuestas inflamatorias más intensas, con formación de granulomas, mientras que las no pigmentadas provocan reacciones más leves; en este sentido, la habilidad del hongo para metabolizar distintos azúcares también influye en su capacidad para establecer infección. A pesar de los avances en la caracterización genética, aún existen desafíos, como la diferenciación precisa entre *S. schenckii* y *S. brasiliensis*, esta última considerada más virulenta y asociada a formas clínicas más severas; a nivel celular, *Sporothrix* emplea mecanismos de señalización para adaptarse a distintos entornos, activando rutas bioquímicas que favorecen su transformación a formas patógenas, un ejemplo es la fosfolipasa citosólica A2, que regula el dimorfismo del hongo, pero también se ha identificado la participación de receptores del sistema inmune innato, como el TLR4, en la activación de macrófagos durante la infección. Aunque no se ha identificado con certeza una fase sexual en este hongo, algunas características morfológicas lo relacionan con especies saprófitas como *Ophiostoma stenoceras*; sin embargo, las diferencias genéticas confirman que se trata de organismos distintos, dentro del género *Sporothrix*, algunas especies no son patógenas para humanos, mientras que otras, como *S. luriei*, se han vinculado a casos clínicos esporádicos, especialmente con lesiones cutáneas crónicas y verrugosas. La vía más común de adquisición de la esporotricosis es a través de heridas en la piel, generalmente por contacto con tierra, vegetación o materiales contaminados; actividades como la jardinería, el manejo de plantas, mordeduras de animales o accidentes con herramientas metálicas representan factores de riesgo; aunque la inhalación no es una vía frecuente de contagio, se ha planteado que exposiciones subclínicas podrían inducir cierto grado de inmunidad celular; en los últimos años, se han documentado brotes epidémicos asociados a gatos domésticos, que pueden transmitir el hongo mediante arañazos o mordeduras, estos animales actúan como reservorios y amplificadores de la infección, tanto en humanos como en otros animales. Por otra parte, es necesario indicar que, durante la infección por la mayoría de hongos patógenos, las glicoproteínas juegan un papel crucial en la capacidad del microorganismo para establecerse en el huésped, sobrevivir en su entorno y evadir las respuestas inmunológicas, estas proteínas pueden liberarse

mediante distintos mecanismos, uno de ellos es la vía clásica de secreción, que implica el transporte co-traducciona l a través del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, proceso que requiere un péptido señal en el extremo N-terminal; también existen rutas alternativas, como la secreción postraducciona l independiente de la partícula de reconocimiento de señal, o el transporte mediante vesículas extracelulares. Las proteínas que siguen la vía clásica suelen presentar una estructura característica: un péptido señal, dominios de unión a ligandos, una región central rica en serina y treonina con múltiples glicosilaciones y una porción terminal hidrofóbica que es reemplazada por un anclaje GPI (glicosil-fosfatidil-inositol). Este anclaje permite que la proteína se inserte en la membrana plasmática o se fije de forma covalente a la pared celular; sin embargo, también se han identificado proteínas que no siguen esta ruta convencional, estas proteínas, conocidas como moonlighting, carecen de señal peptídica y de anclaje GPI y son secretadas por mecanismos no canónicos; aunque originalmente son intracelulares, muchas de ellas se localizan en la pared celular, donde cumplen funciones extracelulares relevantes, como la adhesión al huésped y la evasión del sistema inmune. En el caso del género *Sporothrix*, aún no se ha caracterizado completamente el repertorio de proteínas de su pared celular; no obstante, se han identificado varias adhesinas que se unen a componentes de la matriz extracelular del huésped, como la fibronectina, la laminina y el colágeno tipo II; estas proteínas son esenciales para que el hongo se adhiera inicialmente a las células del huésped, un paso clave en el proceso de colonización e inicio de la infección, las adhesinas de *Sporothrix schenckii* presentan una amplia variabilidad en su peso molecular, que va desde los 37 hasta los 152 kDa y estas diferencias pueden observarse entre distintas cepas. Una de las adhesinas mejor estudiadas es la Gp70, una glicoproteína de entre 60 y 70 kDa presente en las especies clínicas más relevantes: *S. schenckii*, *S. brasiliensis* y *S. globosa*; su variabilidad en peso puede deberse a diferencias en los patrones de glicosilación, además de facilitar la adhesión, Gp70 posee un dominio enzimático que le permite degradar compuestos aromáticos cuando el hongo actúa como saprófito, esta proteína se encuentra tanto en la pared celular como en el medio extracelular e incluso en vesículas; curiosamente, su expresión es menor en cepas altamente virulentas, lo que podría facilitar la evasión del sistema inmune, mientras que en cepas menos virulentas su mayor presencia parece favorecer una respuesta inmunitaria más eficaz. Gp70 no solo actúa como adhesina, sino que también es altamente inmunogénica, estudios con anticuerpos monoclonales han demostrado que su neutralización reduce significativamente la infección en modelos experimentales; además, los sueros de pacientes infectados reconocen consistentemente esta proteína, lo que la

convierte en un blanco antigénico prometedor para el desarrollo de estrategias inmunoprolácticas (García-Carnero & Martínez-Álvarez, 2022).

Otro componente importante de la pared celular es el peptidorhamnomanano o PRM, un glicoconjugado compuesto principalmente por manosa y ramnosa, con una fracción proteica menor; aunque inicialmente se estudió por su contenido glucídico, investigaciones recientes han comenzado a caracterizar las proteínas asociadas a este complejo, se han identificado más de 300 proteínas, muchas de las cuales carecen de péptido señal, lo que sugiere que también son proteínas moonlighting secretadas por vías no convencionales. Entre estas proteínas destacan Hsp60 y Pap1, ambas con funciones adhesivas; en efecto, Hsp60 es una chaperona altamente conservada que se expresa en condiciones de estrés celular, en *S. schenckii*, esta proteína se une a diversos componentes de la matriz extracelular, como laminina, fibronectina, elastina y fibrinógeno; en modelos con larvas de *Galleria mellonella*, los anticuerpos dirigidos contra Hsp60 reducen la virulencia del hongo y mejoran la respuesta inmune del huésped; por su parte, Pap1 ha sido identificada en *S. brasiliensis* pero no en *S. globosa* y también cumple funciones adhesivas. Su neutralización mediante anticuerpos específicos ha demostrado reducir la capacidad del hongo para causar daño, lo que la posiciona como un posible blanco para vacunas; en conjunto, las glicoproteínas de la pared celular de *Sporothrix* no solo cumplen funciones estructurales, sino que son elementos clave en la interacción con el huésped, facilitando la adhesión, el inicio de la infección y la evasión del sistema inmune; su estudio ha abierto nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias antifúngicas y vacunas dirigidas contra estos componentes moleculares esenciales (García-Carnero & Martínez-Álvarez, 2022).

La transmisión zoonótica evidencia que existen múltiples fuentes de infección y que la enfermedad no está limitada a una sola especie del hongo; aunque cualquier persona puede infectarse, los individuos con sistemas inmunitarios comprometidos, malnutrición o infección por VIH presentan mayor riesgo de desarrollar formas graves, como la esporotricosis diseminada o las infecciones osteoarticulares y del sistema nervioso central, que pueden ser potencialmente mortales. También se ha observado que la exposición repetida a pequeñas cantidades de esporas puede generar cierta inmunidad, especialmente en personas que viven en zonas endémicas; la forma clínica que adopta la esporotricosis depende de factores como el sitio de entrada del hongo y el estado inmunológico del paciente; es así que, en personas sanas, la presentación más común es la forma cutánea, que comienza con una lesión inicial conocida como chancro de inoculación, esta aparece días o semanas después del contacto con el hongo y puede extenderse a lo largo de los vasos linfáticos, formando nódulos o úlceras persistentes si no se trata

adecuadamente; en casos más graves o en pacientes inmunocomprometidos, el hongo puede ingresar por vía respiratoria y causar infecciones pulmonares, que suelen ser leves o asintomáticas en personas sanas, pero que pueden diseminarse en individuos vulnerables. Por su parte, se han descrito casos de reinfección en personas previamente expuestas, en quienes pueden aparecer nuevas lesiones cutáneas de corta duración o cuadros más severos; estudios experimentales han demostrado que la capacidad de los macrófagos para eliminar al hongo puede ser limitada, lo que favorece la progresión de la enfermedad. Es menester realizar una clasificación clínica de la esporotricosis que se fundamente principalmente en su forma de presentación; en efecto, puede ser fija cuando hay una sola lesión localizada; linfangítica, cuando las lesiones siguen el trayecto de los vasos linfáticos; y, sistémica, cuando afecta órganos internos o se disemina por todo el cuerpo; esta clasificación es fundamental para orientar el diagnóstico y definir el tratamiento más adecuado en cada caso (Arenas, 2019).

Clínica

La esporotricosis es una infección fúngica con un periodo de incubación variable, que puede ir desde unos pocos días hasta aproximadamente tres meses después del contacto con el hongo; a diferencia de otras infecciones, el compromiso de los ganglios linfáticos es poco común; y, cuando ocurre, suele ser más típico de infecciones bacterianas. Entre las formas clínicas que puede adoptar esta micosis, una de las menos frecuentes es la variante fija, que representa entre el 20 y el 30 % de los casos, aunque en ciertas regiones, como Japón, su prevalencia puede ser mayor, esta forma se observa con más frecuencia en mujeres y niños previamente expuestos al hongo y suele localizarse en el sitio exacto de la inoculación, afectando principalmente la piel de la cara, el cuello y el tronco; las lesiones se manifiestan como placas eritematosas infiltradas, con aspecto verrugoso o ulcerado, de forma semilunar y sin dolor, en algunos casos, pueden ser resistentes al tratamiento, aunque también pueden resolverse espontáneamente; existe una variante más superficial dentro de esta forma, que puede presentar pequeñas lesiones satélite alrededor de la lesión principal. La presentación más común de la esporotricosis es la forma linfangítica, esta comienza con un nódulo inicial, conocido como chancro de inoculación, que es indoloro y de color rojo violáceo; con el tiempo, este nódulo puede necrosarse en el centro y transformarse en una úlcera, las lesiones pueden persistir durante semanas o incluso meses y a medida que la infección progresa, el hongo se disemina a lo largo de los vasos linfáticos, formando nuevos nódulos o gomas en su trayecto; en este contexto, las lesiones pueden permanecer cerradas o abrirse y liberar un exudado purulento. En algunos casos, la enfermedad puede resolverse sin intervención médica, pero en otros puede persistir durante años o evolucionar

hacia formas más graves, como la esporotricosis diseminada, la cual afecta con mayor frecuencia las extremidades superiores, seguida por la cara; y, en menor medida, las extremidades inferiores, las lesiones en el tronco son poco comunes. En casos avanzados, especialmente cuando hay múltiples chancros, las lesiones pueden adoptar un patrón similar al micetoma, con placas verrugosas crónicas, sobre todo en los pies; existen formas clínicas mucho más raras, como la esporotricosis mucocutánea, descrita desde principios del siglo XX pero actualmente considerada excepcional, esta variante puede comprometer estructuras como la cavidad oral, la faringe, las cuerdas vocales, la nariz y los senos paranasales, las lesiones en estas áreas suelen ser dolorosas, ulceradas y de tipo granulomatoso, lo que impacta negativamente la calidad de vida del paciente; se cree que esta forma podría representar una manifestación secundaria de una infección diseminada que no fue detectada en su fase inicial (Rodrigues et al., 2022).

Las formas extracutáneas, aunque poco frecuentes, pueden afectar estructuras profundas como huesos y articulaciones; en efecto, los huesos más comúnmente comprometidos son los metatarsianos y metacarpianos, así como las articulaciones en rodillas, dedos y codos; estas infecciones pueden provocar inflamación del periostio o periostitis, destrucción ósea u osteólisis y tenosinovitis; en este sentido, cuando se presenta artritis, suele ser monoarticular, con dolor, inflamación, limitación del movimiento y acumulación de líquido sinovial. En otro contexto, también se han documentado casos de esporotricosis pulmonar, que se manifiesta con tos productiva, a veces con hemoptisis, fiebre y pérdida de peso; otras localizaciones posibles incluyen la conjuntiva ocular, el humor acuoso, el sistema lagrimal y los senos paranasales. En personas inmunocomprometidas, la esporotricosis puede adoptar formas diseminadas; estas se dividen en dos variantes: una forma cutánea, con múltiples lesiones en la piel sin afectación de órganos internos; y, una forma sistémica, que representa una infección oportunista grave, que puede comprometer órganos vitales y provocar fungemia. Los pacientes más vulnerables incluyen aquellos con enfermedades como sarcoidosis, mieloma, linfoma, SIDA, o que reciben tratamientos inmunosupresores como corticoides; lo propio sucede en pacientes con diabetes o alcoholismo crónico; en lo que respecta a la sintomatología se puede esperar, fiebre persistente, pérdida de peso y deterioro general del estado de salud; en casos severos, la infección puede extenderse al sistema nervioso central, aparato digestivo, riñones, hígado, bazo, páncreas, corazón e incluso la glándula tiroides, provocando signo sintomatología diversa. En pacientes con SIDA, estas formas diseminadas pueden ser especialmente agresivas y potencialmente mortales y además, se han reportado casos asociados al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune tras el inicio de

la terapia antirretroviral. Una forma particular es la esporotricosis recurrens cicatrisans, en la que las lesiones adoptan un aspecto similar a forúnculos, con tendencia a la curación espontánea, aunque con posibilidad de recurrencias. Esta amplia gama de manifestaciones clínicas resalta la importancia de un diagnóstico temprano, especialmente en poblaciones de riesgo, para iniciar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones severas (Arenas, 2019).

Diagnóstico

El diagnóstico de la esporotricosis se basa principalmente en la identificación directa del hongo a partir de muestras clínicas obtenidas de lesiones activas, como pus, fragmentos de tejido o secreciones; para confirmar la presencia del patógeno, estas muestras deben cultivarse en medios específicos para hongos; en este sentido, *Sporothrix schenckii* tiene la capacidad de crecer en estos medios tras un periodo de incubación que suele oscilar entre dos y cinco días; su comportamiento varía según la temperatura: a 25 °C se desarrolla en forma micelial, con aspecto filamentosos, mientras que a temperaturas cercanas a los 37 °C adopta su forma levaduriforme, que es la que se encuentra en el organismo humano durante la infección. Una técnica común en el laboratorio para confirmar que se trata de un hongo dimórfico como *S. schenckii* es inducir su conversión de micelio a levadura mediante un subcultivo a 37 °C. Esta transición es una característica clave para su identificación, además, existen pruebas inmunológicas que permiten detectar exoantígenos del hongo, lo que también puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque estas pruebas no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica; cuando se examinan muestras de tejido infectado al microscopio, el hongo puede observarse como levaduras pleomórficas con gemaciones, con tamaños que varían entre 2 y 10 micrómetros, sin embargo, estas formas levaduriformes no siempre son fáciles de detectar en estudios histopatológicos, lo que puede dificultar el diagnóstico directo; un hallazgo que puede orientar es la presencia de un material eosinofílico que rodea a las levaduras, conocido como fenómeno de Splendore-Hoeppli, que forma estructuras denominadas cuerpos asteroides; aunque este fenómeno puede ser útil como pista diagnóstica, no es exclusivo de la esporotricosis y también puede observarse en otras infecciones de origen fúngico, bacteriano o parasitario. También se ha desarrollado una prueba serológica para detectar la infección, pero su uso en la práctica clínica es limitado debido a su disponibilidad y sensibilidad; es por esta razón, que el cultivo del hongo sigue siendo el método más confiable para confirmar la infección por *Sporothrix*, complementado por otras técnicas diagnósticas cuando se considera necesario. (Murray et al., 2021).

Sin embargo, una herramienta complementaria en el diagnóstico de la esporotricosis es la prueba intradérmica, que consiste en la aplicación

subcutánea de una pequeña cantidad (0.1 ml) de un antígeno conocido como esporotricina, este antígeno es un complejo peptidopolisacárido, compuesto principalmente por ramnomananos, capaces de activar la respuesta inmune celular; la reacción se evalúa entre 24 y 48 horas después de la aplicación y se considera positiva si aparece una induración mayor a 5 mm en el sitio de inyección. En este sentido, existen distintos tipos de esporotricina, cada uno con aplicaciones específicas, la esporotricina clásica o metabólica se obtiene del cultivo del hongo, ya sea en su fase levaduriforme a 37 °C o micelial a 28 °C; la derivada de la fase levaduriforme es más sensible y útil para estudios epidemiológicos, mientras que la de fase micelial puede emplearse tanto con fines diagnósticos como de vigilancia; otra variante es la esporotricina celular, que consiste en una suspensión de células completas del hongo, sea en forma de levaduras o conidios y se utiliza principalmente para evaluar la exposición en poblaciones; finalmente, la esporotricina somática, extraída directamente de las células fúngicas, se reserva para investigaciones científicas. En pacientes con lesiones compatibles con esporotricosis, esta prueba suele ser positiva en un alto porcentaje de casos, lo que la convierte en una herramienta útil para apoyar el diagnóstico; sin embargo, un resultado positivo también puede reflejar una exposición pasada, especialmente en personas que viven en zonas endémicas, incluso si nunca desarrollaron síntomas clínicos, en estos casos, la exposición puede haber ocurrido por vía inhalatoria sin manifestaciones evidentes, por ello, su principal valor es epidemiológico. La esporotricina derivada de la fase micelial ofrece mayor especificidad diagnóstica que la obtenida de la fase levaduriforme, aunque en algunos pacientes la reactividad puede desaparecer tras la resolución de la infección; a pesar de sus ventajas, esta prueba presenta limitaciones, su especificidad puede verse afectada por variaciones en la composición del antígeno, que dependen del estado de crecimiento del hongo; en efecto, pueden producirse reacciones cruzadas con hongos filogenéticamente cercanos, como *Ceratocystis* (también conocido como *Ophiostoma*), debido a la presencia de componentes comunes como la manorramnosa, en personas con inmunosupresión severa o anergia, la prueba puede arrojar falsos negativos, independientemente del tipo de esporotricina utilizada. Como se ha destacado anteriormente, las pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra *Sporothrix* no están ampliamente disponibles y presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, pero entre las más eficaces se encuentra la prueba de aglutinación con látex, que ha mostrado una alta precisión diagnóstica, cercana al 100 %; la inmunodifusión alcanza una sensibilidad aproximada del 80 %, mientras que la fijación del complemento es menos sensible, con valores cercanos al 40 %; también se han empleado técnicas como la inmunoelectroforesis y el Western blot, que ofrecen mayor especificidad en contextos de investigación. En casos de

esporotricosis diseminada, especialmente cuando se sospecha afectación del sistema nervioso central, es posible detectar anticuerpos específicos en el líquido cefalorraquídeo; además, se han desarrollado técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta, que superan en especificidad a las tinciones convencionales, con tasas de eficacia entre el 88 % y el 100 %; por su parte, también se ha utilizado la inmunohistoquímica, como la técnica de inmunoperoxidasa, que en algunos estudios ha demostrado ser incluso más precisa que la inmunofluorescencia para detectar el hongo en tejidos. Estas herramientas, combinadas con la evaluación clínica y el cultivo, permiten establecer un diagnóstico más certero de esta infección fúngica; en definitiva, para los estudiantes de medicina, es fundamental comprender que el diagnóstico oportuno depende tanto de la sospecha clínica como del uso adecuado de las herramientas microbiológicas disponibles (Arenas, 2019).

Tratamiento

El tratamiento más empleado para la esporotricosis sigue siendo el yoduro de potasio (KI), una opción terapéutica con larga trayectoria clínica; su mecanismo de acción no se comprende completamente, pero se postula que podría potenciar la actividad de enzimas como la mieloperoxidasa o estimular la respuesta de los leucocitos, facilitando así la eliminación del hongo; las formas cutáneas localizadas responden bien a este tratamiento, con dosis en adultos que oscilan entre 3 y 6 gramos diarios, fraccionadas en tres tomas durante un periodo de 2 a 4 meses; por otro lado, en niños, las dosis se ajustan proporcionalmente, administrando entre un tercio y la mitad de la dosis adulta; una forma común de preparación consiste en disolver 20 gramos de KI en 300 ml de agua, lo que equivale a 1 gramo por cucharada. También existen soluciones saturadas que se dosifican en gotas, iniciando con cantidades bajas que se incrementan progresivamente hasta alcanzar entre 25 y 50 gotas por toma; en casos de intolerancia digestiva o durante el embarazo, se ha propuesto el uso tópico de KI al 10% como alternativa segura. No obstante, el uso de yoduro de potasio puede generar efectos adversos, entre los que se encuentran síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y molestias epigástricas, así como manifestaciones respiratorias leves como rinorrea, faringitis, bronquitis y reacciones cutáneas; en algunos casos, pueden aparecer efectos más severos como erupciones acneiformes, ampollas o eritema nudoso. La toxicidad por potasio puede manifestarse con alteraciones neuromusculares como parestesias, debilidad; y, cardíacas, evidenciadas en el electrocardiograma por ondas T elevadas, ensanchamiento del QRS o bloqueos auriculoventriculares. Pacientes con insuficiencia renal o que consumen fármacos que elevan los niveles de potasio, como diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA, presentan mayor riesgo de complicaciones; además, el KI puede interferir con la función tiroidea,

provocando hipotiroidismo o efecto Wolff-Chaikoff, es decir un fenómeno fisiológico en el que una ingesta elevada de yodo inhibe temporalmente la síntesis de hormonas tiroideas en la glándula tiroidea; o, en menor medida, hipertiroidismo o efecto Jod-Basedow; en raras ocasiones, puede inducir tiroiditis aguda. Por estas razones, su uso está contraindicado en embarazadas y lactantes, debido al riesgo de hipotiroidismo congénito o muerte fetal, por ello es fundamental investigar antecedentes de enfermedad tiroidea antes de iniciar el tratamiento, la mayoría de los efectos adversos desaparecen al suspender el medicamento, incluyendo el hipotiroidismo, que suele resolverse en pocas semanas. En casos leves, la aplicación de calor local puede acelerar la resolución de las lesiones y para formas más severas o con compromiso extracutáneo, el tratamiento de elección es la anfotericina B, administrada por vía intravenosa en dosis acumulativas que oscilan entre 0.5 y 3 gramos, esta terapia puede combinarse con otros antifúngicos como la 5-fluorocitosina, o utilizarse en formulaciones liposomales para reducir la toxicidad; en infecciones sistémicas, es esencial individualizar el esquema antifúngico según la gravedad del cuadro (Arenas, 2019).

Existen otras alternativas terapéuticas eficaces, entre ellas se encuentran la griseofulvina, las esporotricinas en dosis crecientes y el trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 horas); dentro de los azoles, el itraconazol es ampliamente aceptado, con dosis estándar de 100 mg diarios en adultos, ajustables según la severidad; también se ha propuesto un esquema en pulsos (200 mg diarios durante una semana al mes), que ha mostrado eficacia comparable al tratamiento continuo, con menor incidencia de efectos adversos. Por su parte, el posaconazol ha sido explorado como opción terapéutica en casos refractarios; para prevenir cicatrices hipertróficas o queloides, se puede recurrir a corticosteroides como la prednisona, en dosis de 15 a 25 mg diarios durante varias semanas. La terbinafina representa otra opción útil, con dosis que van de 250 a 500 mg diarios, pudiendo llegar hasta 1 gramo en casos resistentes, el tratamiento se mantiene entre 3 y 6 meses, extendiéndose un mes más tras la resolución clínica, este esquema es especialmente útil en pacientes con comorbilidades o que reciben tratamientos que interfieren con el metabolismo del itraconazol; sin embargo, debe evitarse en personas con psoriasis, porque puede agravar esta condición. En pacientes con VIH/SIDA, el itraconazol ha demostrado ser eficaz para controlar la infección, aunque no logra erradicarla completamente, en estos casos, se recomienda mantener un tratamiento antifúngico prolongado o incluso indefinido para prevenir recaídas; el pronóstico es generalmente favorable en las formas cutáneas localizadas, aunque algunas pueden dejar secuelas funcionales o estéticas, las variantes linfangíticas o fijas pueden resolverse espontáneamente, pero las formas diseminadas o sistémicas

implican un riesgo elevado y requieren tratamiento inmediato para evitar complicaciones graves o desenlaces fatales. Desde el punto de vista preventivo, es esencial minimizar el riesgo de inoculación del hongo mediante el uso de guantes al manipular tierra, plantas o materiales orgánicos, así como desinfectar cualquier herida de forma inmediata; también se recomienda evitar el contacto con animales que puedan actuar como vectores, como gatos infectados, en entornos industriales, como la alfarería o la cerámica, se ha sugerido reemplazar materiales naturales por sintéticos para reducir la exposición al hongo (Arenas, 2019).

ACTIVIDADES

Actividad 1

¡Bienvenido a Misión *Micetoma*!

En esta actividad interactiva te convertirás en un investigador médico especializado en enfermedades infecciosas; tu misión es superar una serie de retos respondiendo preguntas sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención del micetoma, una infección fúngica de importancia médica.

Objetivo:

Reforzar tus conocimientos sobre micetoma mediante un juego educativo basado en preguntas de opción múltiple.

¿Cómo jugar?

1. Accede al juego *Misión Micetoma* en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/1Ho9Gw2-ml87nq7v2udbn5rP-aBxdjQfX/view?usp=sharing>
2. Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
3. Responde correctamente cada una de las preguntas para avanzar en la misión.
4. Si respondes incorrectamente, recibirás una breve explicación para reforzar el aprendizaje.
5. Tiempo estimado para realizar la actividad: 7 minutos

Evaluación:

La participación en la actividad será valorada como parte del refuerzo académico, la prioridad es que consolides el aprendizaje, por lo que es importante que completes toda la misión.

Recomendación:

Lee atentamente cada pregunta, revisa tus apuntes si es necesario y disfruta del aprendizaje jugando.

Actividad 2

¡Bienvenido a *Malassezia furfur*: ¡Escape Sebáceo!

En este desafío tomarás el control de *Malassezia furfur*, una levadura lipofílica especializada en vivir sobre la piel humana. Tu objetivo es sobrevivir en un ambiente hostil y recolectar la mayor cantidad posible de lípidos para crecer y prosperar.

Recuerda que *Malassezia furfur* no puede producir sus propios ácidos grasos de cadena larga, por lo que depende de las grasas presentes en el sebo de la piel para sobrevivir. Sin estos lípidos exógenos, no puede multiplicarse; pero cuidado, los macrófagos están patrullando el área, incluso se teletransportan para eliminarte. El objetivo es recolectar lípidos mientras esquivas a los macrófagos del sistema inmunológico, a medida que capturas más lípidos, tu colonia crecerá, si te atrapan los macrófagos, perderás energía o te eliminaras.

¿Cómo jugar?

1. Accede al videojuego *Malassezia furfur*: ¡Escape Sebáceo! en el siguiente enlace:
https://drive.google.com/file/d/1_d7qyOZAT8FksX2rz1e1jKN1n6xC9uhb/view?usp=sharing
2. Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
3. Controla a *Malassezia* moviéndote por el escenario usando las teclas direccionales.
4. Busca y recoge gotas de lípidos que aparecerán aleatoriamente en el entorno.
5. ¡Evita a los macrófagos! Si uno te alcanza, perderás energía.
6. Cuantos más lípidos recojas, más grande será tu colonia.
7. El juego termina si logras recolectar suficientes lípidos para establecer una colonia exitosa o si eres eliminado por los macrófagos.
8. Tiempo estimado para la actividad: 8 minutos

La actividad servirá para reforzar tu comprensión sobre la fisiología y ecología de *Malassezia furfur*, especialmente su relación con los lípidos y el sistema inmunológico.

Recomendación:

Piensa estratégicamente: esquiva primero, recoge después. Recuerda: sin lípidos, no hay vida para *Malassezia*.

Actividad 3

¡Bienvenido a LabScape de Killer Clowns!

Te encuentras atrapado en el laboratorio de una nave espacial dirigida por los Killer Clowns from Outer Space. Este laboratorio aterrador está lleno de trampas, enigmas y misteriosas carpetas espaciales. Solo hay una forma de escapar: usar tu conocimiento para resolver los desafíos científicos. Tu misión es lograr tu liberación, deberás encontrar y abrir tres carpetas espaciales clave: a) carpeta del microscopio; b) carpeta del informe; y, c) carpeta de la puerta final. Cada carpeta contiene preguntas educativas que deberás responder correctamente. Solo así podrás desbloquear puertas, obtener pistas y acercarte a la salida. ¡Pero cuidado! Los Killer Clowns acechan y no dudarán en atraparte si fallas.

¿Cómo jugar?

1. Accede al juego LabScape de Killer Clowns en el siguiente enlace:

https://drive.google.com/file/d/1DQkdnFo_Fr6owiCo86-zXCr69854fEOc/view?usp=sharing

2. Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
3. Cuando encuentres una carpeta espacial, haz clic sobre ella o acércate para abrirla.
4. Lee atentamente cada pregunta y selecciona la respuesta correcta.
5. Si aciertas, desbloquearás la siguiente zona. Si fallas, se te indicará la respuesta correcta y se asignará una nueva pregunta para resolverla.
6. Solo respondiendo correctamente las tres carpetas podrás desbloquear la puerta final y escapar.
7. El juego termina cuando logras salir.
8. Tiempo estimado: 15 minutos.

Esta actividad reforzará tus conocimientos sobre micología aplicada, fortaleciendo tu capacidad de análisis, diagnóstico y resolución de problemas científicos en contextos lúdicos.

Recomendación:

Conserva la calma, piensa antes de responder y utiliza tus conocimientos.
¡Recuerda! Responder bien es tu única salida.

Actividad 4

¡Bienvenido a Fungus Hunter: Guerra Antifúngica!

En esta misión especial te enfrentarás a un desafío crítico: combatir infecciones fúngicas utilizando el tratamiento adecuado. Serás el piloto de una nave médica avanzada encargada de eliminar hongos patógenos peligrosos. Estos microorganismos amenazan con propagarse si no utilizas los antifúngicos correctos. Tu tarea es neutralizar tres tipos de hongos patógenos que invaden el espacio clínico: a) Micetoma; b) Fonsecaea pedrosoi; y, c) Malassezia furfur. Pero ¡cuidado!: no todos los antifúngicos funcionan igual para cada hongo; solo si eliges el tratamiento correcto lograrás eliminarlos. Seleccionar el antifúngico adecuado (Azoles, Equinocandinas o Anfotericina B) para cada hongo enemigo y dispararlo hasta eliminarlo; cada eliminación correcta representa un tratamiento exitoso, si usas el antifúngico equivocado, perderás tiempo valioso y aumentarán tus errores terapéuticos.

¿Cómo jugar?

1. Accede al juego Fungus Hunter: ¡Guerra Antifúngica! en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/1IPVUTMlusLznHrKcfQvu6A7yUBi15xXI/view?usp=sharing>
2. Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
3. Selecciona el antifúngico correcto en la barra desplegable antes de disparar.
4. Desplázate con las teclas W, A, S, D o flechas. Dispara con la tecla Z.
5. Resiste durante 5 minutos eliminando correctamente tantos hongos como puedas.
6. Al finalizar, se mostrarán tus estadísticas con el número de hongos eliminados correctamente y los errores cometidos.
7. Tiempo estimado: 5 minutos por partida.

Esta actividad refuerza tus conocimientos sobre tratamientos antifúngicos, diferenciación de sensibilidad microbiana y aplicación del razonamiento clínico en microbiología médica; es una forma práctica y divertida de afianzar tu criterio terapéutico.

Recomendación:

Estudia las características de cada hongo patógeno y su tratamiento más

efectivo, tu conocimiento es tu mejor arma. Recuerda: solo el tratamiento correcto salva vidas.

Actividad 5

¡Bienvenido a: Micetoma-Wars-La Guerra Intergaláctica contra hongos patógenos!

En esta misión académica te convertirás en el piloto de *Micotoma-Wars*, una nave médica de combate equipada con un arsenal antifúngico de alta precisión; tu objetivo será eliminar la amenaza galáctica de infecciones fúngicas crónicas y diseminadas, poniendo a prueba tus conocimientos sobre antimicóticos y estrategias de tratamiento. Deberás enfrentar distintos tipos de hongos que amenazan la salud del universo clínico. Utiliza tu arsenal de combate:

- Anfotericina B
- Azoles
- Cirugía

No todos los hongos responden igual al tratamiento, algunos son sensibles a los antifúngicos, otros requieren cirugía; y, algunos más presentan resistencia total. ¡Tendrás que observar, elegir y actuar con criterio clínico!

¿Cómo jugar?

- Accede al videojuego: Micetoma-Wars - Guerra Intergaláctica, en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/1FiCOXQ3XGSbQg1sJ4mv1yRMpACeKxuhc/view?usp=sharing>
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Selecciona la opción terapéutica correcta en la barra desplegable antes de disparar, presionando los números 1, 2 o 3.
- Desplázate con flechas y dispara con la tecla Z.
- Elimina tantos hongos como puedas.
- Cuidado: si fallas en tu elección, el hongo se vuelve más agresivo.
- Responde las preguntas correctamente, de fallar perderás una vida.
- Al final, enfrentarás a un *superhongo multirresistente y diseminado*; solo una combinación rápida e inteligente de estrategias podrá vencerlo.
- Tiempo estimado para la actividad: 5 minutos

Esta actividad te permitirá reforzar tu capacidad para distinguir entre hongos patógenos, reconocer su sensibilidad o resistencia y aplicar la opción terapéutica más efectiva (farmacológica o quirúrgica)

Recomendación:

Repasa antes de jugar los tratamientos indicados para micetoma, así como los casos en que la cirugía está indicada o cuando existe resistencia antifúngica. ¡Demuestra tu dominio clínico y salva el universo médico del colapso fúngico, tu criterio es tu mejor arma, buena suerte, piloto!

Actividad 6

¡Bienvenido a Micomaze - El mundo de las Micosis!

En esta misión académica te convertirás en un agente microscópico que debe navegar por el mundo de las micosis para recolectar elementos clave de diagnóstico relacionados con distintas micosis. Tu objetivo es fortalecer tus conocimientos sobre enfermedades fúngicas como cromoblastomycosis, esporotricosis, Malassezia furfur y micetoma, enfrentando hongos que intentan detenerte y superando un hongo mutante especialmente peligroso.

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Micomaze: El Mundo de las Micosis en el siguiente enlace: https://drive.google.com/file/d/1334sjSUuF6Z4bVI2YDVTl_cOH0oZ1JBH/view?usp=sharing
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Selecciona la enfermedad fúngica que quieres estudiar: cromoblastomycosis, esporotricosis, Malassezia furfur o micetoma.
- Usa las flechas del teclado para navegar y recolectar los puntos verdes, que representan elementos clave para el diagnóstico.
- Evita los hongos rojos que te persiguen y el hongo mutante azul que dispara esporas.
- Dispara pastillas antifúngicas (barra espaciadora) para eliminar al hongo mutante.
- Si el hongo mutante dispara esporas y te alcanzan, perderás y el juego se reiniciará con mayor dificultad.
- Cada punto recolectado mostrará un cartel informativo con datos relevantes para el diagnóstico de la micosis seleccionada.
- Cuando hayas recolectado todos los elementos diagnósticos, completarás el nivel y recibirás el resultado diagnóstico de tu recolección.
- Tiempo estimado para la actividad: 5 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características diagnósticas clave de diferentes micosis.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de las micosis mencionadas. ¡Pon a prueba tu conocimiento y estrategia para vencer a los hongos patógenos en el mundo microscópico! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, agente!

Actividad 7

¡Bienvenido a Sporo-Runner: Escape del Laboratorio!

En esta misión académica te convertirás en un recolector que debe navegar por el laboratorio del Dr. Schenckii que está desarrollando el “Proyecto Espora X”; para recolectar pastillas antifúngicas como azoles, equinocandinas y Anfotericina B, para el tratamiento de la humanidad. Tu objetivo es fortalecer tus conocimientos sobre Esporotricosis, enfrentando las esporas flotantes que intentan detenerte y superando las preguntas para avanzar de nivel; son ocho niveles y para superarlos debes contestar correctamente las preguntas.

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Sporo-Runner: Escape del Laboratorio! en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/1f0xaK6DEhH7t44PTXadgTDdNKACMIV0Q/view?usp=sharing>
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Recolecta los azoles, equinocandinas y Anfotericina B; aléjate de las esporas flotantes.
- Usa las flechas del teclado para navegar y la barra espaciadora para saltar.
- Con cada pregunta correctamente contestada te promoverás de nivel; con cada respuesta incorrecta regresarás al nivel 1.
- Tiempo estimado para la actividad: 8 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características específicas de la Esporotricosis necesarias para el diagnóstico correcto.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de la Esporotricosis. ¡Pon a prueba tu conocimiento y salva a la humanidad de esta micosis! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, recolector!

Actividad 8

¡Bienvenido a Cripto-Blaster: Viaje al Centro del Cerebro!

En esta misión académica te convertirás en el piloto de la nave que viajara al centro del cerebro; en tu travesía debes disparar cápsulas de Anfotericina B para eliminar formas de *Cryptococcus neoformans*; recuerda que las especies

provocan inflamación de las meninges lo que dificulta el drenaje del líquido cefalorraquídeo y aumenta la presión; debes eliminar las especies lo más rápido posible; tu objetivo es fortalecer tus conocimientos sobre *Cryptococcus neoformans*, eliminando las especies y respondiendo correctamente las preguntas.

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Cripto-Blaster: ¡viaje al centro del cerebro! en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/1fwwXlbgEE57wSExCdt3WNCBUkc0szRPx/view?usp=sharing>
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Elimina a las especies de *Cryptococcus neoformans*; recuerda que tu agilidad marcará la diferencia, ¡Se rápido en disparar el tratamiento! y evita el incremento de la presión intracraneal.
- Usa las flechas del teclado para navegar y la tecla z para disparar la Anfotericina B.
- Con cada pregunta correctamente contestada te promoverás de nivel; con cada respuesta incorrecta regresaras al nivel 1.
- Tiempo estimado para la actividad: 8 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características específicas de *Cryptococcus neoformans* necesarias para el diagnóstico correcto.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de la *Cryptococcus neoformans*. ¡Pon a prueba tu conocimiento y salva el cerebro de tu paciente! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, piloto!

Actividad 9

¡Bienvenido a Fungi-Defender-XT: Invasión Tisular!

En esta misión académica te convertirás en el defensor inmunológico de los tejidos de un paciente que está siendo invadido por hongos patógenos como *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum* y *Candida spp*; tu tarea consiste en desplegar neutrófilos estratégicamente para que disparen rayos antifúngicos que frenen el avance de la infección. También puedes colocar macrófagos que desplegarán preguntas académicas clave; por cada respuesta correcta, fortaleces tus defensas, pero si fallas, los neutrófilos serán eliminados instantáneamente, permitiendo la invasión fúngica.

Tu objetivo es evitar el colapso tisular mientras fortaleces tus conocimientos sobre micosis invasivas y su relación con la inmunidad innata.

¿Como jugar?

- Accede al videojuego Fungi-Defender-XT: Invasión Tisular en el siguiente enlace:
https://drive.google.com/file/d/1pn4a7N2-xLemxgN5-HINt_gE2u3nBGtf/view?usp=sharing
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Coloca neutrófilos para crear barreras antifúngicas; cada uno disparará rayos que eliminan hongos a medida que se acercan.
- Utiliza los controles del mouse para ubicar neutrófilos y macrófagos en el tejido del paciente.
- Al colocar un macrófago espera que el hongo tome contacto y se activará una pregunta; respóndela correctamente para mantener tu defensa, pero si te equivocas, perderás los neutrófilos instantáneamente y el tejido será invadido.
- Si pierdes el juego, al reiniciar los hongos serán más rápidos en la invasión tisular lo que dificultará más el control inmunológico.
- Tiempo estimado para la actividad: 8 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características clínicas y biológicas clave de diversos hongos patógenos y comprender el papel fundamental de la inmunidad innata en el control de estas infecciones.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de las infecciones fúngicas ¡Pon a prueba tu conocimiento y salva el tejido de tu paciente de la invasión micótica! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, defensor inmunológico!

Actividad 10

¡Bienvenido a La Máquina del Tiempo: Viaje al 2000 AC!

En esta misión académica te convertirás en un viajero del tiempo que tiene que eliminar a *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*; tu tarea es llegar al año 2000 AC respondiendo las preguntas relacionadas con estos hongos.

¿Como jugar?

- Accede al videojuego “La Máquina del Tiempo: Viaje al 2000 AC” en el siguiente enlace:

<https://drive.google.com/file/d/1HkU67GkNOSPFNQ3Knkf5RircUBf79gC/view?usp=sharing>

- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Elimina los hongos mientras viajas a través del tiempo.
- Utiliza las flechas direccionales para desplazarte y la tecla z para disparar.
- Cada vez que elimines un hongo se desplegará una pregunta, contesta utilizando los números de tu teclado 1, 2 o 3 según corresponda, tienes un breve tiempo antes de que la pregunta desaparezca.
- Si contestas correctamente retrocederás 200 años en el tiempo, en contraste si fallas en la respuesta volverás al año 2025.
- Tiempo estimado para la actividad: 4 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características clínicas y biológicas clave de diversos hongos patógenos.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de las infecciones fúngicas por *Cryptococcus neoformans*; *Trichophyton rubrum* y *Candida albicans* ¡Pon a prueba tu conocimiento y viaja al año 2000 AC, para que cumplas la misión establecida al final del juego! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, viajero del tiempo!

CAPÍTULO VI

MICOSIS SISTÉMICAS

Las micosis sistémicas representan un conjunto de infecciones provocadas por hongos dimorfos que, aunque suelen encontrarse en regiones geográficas específicas, tienen la capacidad de propagarse más allá del punto inicial de entrada al organismo, afectando múltiples órganos, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Estas infecciones se adquieren principalmente por la inhalación de esporas presentes en el ambiente, lo que permite que el hongo alcance los pulmones; y, desde allí, pueda diseminarse a otros tejidos; en muchos casos, la infección puede pasar desapercibida o manifestarse con síntomas respiratorios leves, pero también puede evolucionar hacia formas graves y diseminadas. Entre las micosis sistémicas clásicas se encuentran la histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, cada una con características clínicas y epidemiológicas particulares; por ejemplo, la coccidioidomicosis es más frecuente en zonas áridas y semiáridas, como algunas regiones del norte de México y el suroeste de Estados Unidos, donde el hongo *Coccidioides* prospera en suelos ricos en sales; la histoplasmosis, por su parte, se asocia a menudo con la exposición a guano de murciélago o aves y es endémica en áreas con cuevas o construcciones abandonadas; la paracoccidioidomicosis predomina en zonas tropicales y subtropicales de América Latina, donde el hongo *Paracoccidioides* encuentra condiciones ideales en suelos húmedos y ricos en materia orgánica; y, la blastomicosis, aunque menos común en América Latina, se presenta en regiones boscosas y húmedas del continente americano. El diagnóstico de estas infecciones requiere una combinación de métodos clínicos, microbiológicos, serológicos e incluso moleculares y su tratamiento varía según la gravedad del cuadro clínico y el estado inmunológico del paciente, siendo fundamentales los antifúngicos sistémicos como el itraconazol o la anfotericina B. Comprender la patogenia, las manifestaciones clínicas y los enfoques diagnósticos y terapéuticos de estas micosis es esencial, porque su reconocimiento temprano puede marcar la diferencia en el pronóstico del paciente, especialmente en contextos donde estas enfermedades son endémicas o emergentes

Histoplasmosis

En diciembre de 1905, el patólogo Samuel Taylor Darling realizó una autopsia a un paciente afrocaribeño y observó en los histiocitos unas estructuras intracelulares que inicialmente interpretó como protozoarios encapsulados, a los que denominó *Histoplasma capsulatum*, un año más tarde, al identificar otros dos casos con características clínicas similares al kala-azar pero sin

estructuras típicas como el blefaroplasto, propuso que se trataba de una nueva enfermedad; casi simultáneamente, Richard P. Strong, desde Asia, describió hallazgos parecidos aunque con menor detalle, posteriormente, el médico brasileño Henrique da Rocha-Lima, al revisar los cortes histológicos del caso panameño en Europa, concluyó que el agente causal no era un protozoo, sino un hongo, lo que permitió reclasificar la enfermedad como una micosis. Durante las décadas siguientes, se acumularon evidencias que ampliaron el conocimiento sobre esta infección; en 1926, William A. Riley y Cecil J. Watson documentaron un caso en Minnesota; y, en 1929, Katharine Dodd y Edna Tomkins diagnosticaron la enfermedad en un lactante; poco después, William De Monbreun logró aislar y cultivar el hongo, además de reproducir la infección en animales, lo que permitió describir su capacidad de cambiar de forma según la temperatura, fenómeno conocido como dimorfismo térmico; de forma paralela, Hansmann y Schenken también cultivaron el microorganismo, proponiendo inicialmente el nombre *Scepedonium*; en efecto, a mediados del siglo XX, estudios con pruebas cutáneas de histoplasmina y técnicas serológicas como la fijación del complemento demostraron que la infección era mucho más común de lo que se pensaba, incluso en personas sin síntomas y que también afectaba a animales silvestres, lo que sugería un potencial zoonótico. En América del Sur también se realizaron aportes clave; en 1940, Pablo Negroni identificó el primer caso humano en Argentina y poco después se aislaron cepas del hongo en suelos contaminados con excrementos de murciélagos; se documentaron brotes epidémicos en distintas regiones, lo que impulsó investigaciones sobre la ecología del hongo y las condiciones ambientales que favorecen su propagación; investigadores como Chester Wilson Emmons y Amos Christie contribuyeron significativamente a la comprensión de la fisiopatología, las formas clínicas y los mecanismos de transmisión de la enfermedad. Más adelante, se logró identificar la fase sexual del hongo, inicialmente llamada *Emmonsia capsulata* y luego renombrada como *Ajellomyces capsulatus*, lo que permitió completar el entendimiento de su ciclo biológico. En África, se reconoció una variante distinta de la enfermedad, conocida como histoplasmosis africana, a partir de observaciones clínicas realizadas entre las décadas de 1920 y 1930 en países como Ghana y Sudán; en estos casos, se encontraron levaduras de mayor tamaño, que fueron aisladas en cultivos y en 1952, se propuso el nombre *Histoplasma duboisii*, posteriormente clasificado como *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, este agente también ha sido aislado en ambientes naturales, como cuevas habitadas por murciélagos en África occidental. Otra variante, conocida como *farciminosum*, fue identificada inicialmente en animales, especialmente en caballos, donde causaba lesiones granulomatosas en los ganglios linfáticos; aunque a finales del siglo XIX ya se

habían descrito levaduras asociadas a esta enfermedad, fueron clasificadas erróneamente como *Cryptococcus*; no fue sino hasta finales del siglo XX que se estableció su relación con el género *Histoplasma*, reconociéndose como una variante con características clínicas y epidemiológicas propias. Todos estos antecedentes históricos y científicos han permitido comprender la complejidad morfológica, ecológica y patogénica de *Histoplasma capsulatum*, uno de los principales agentes causales de micosis sistémicas en humanos (Ocansey et al., 2022).

La histoplasmosis es una micosis sistémica que afecta primordialmente al sistema fagocítico mononuclear y se origina por la infección con *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico presente en zonas donde abundan excretas de aves y murciélagos; la principal vía de contagio es la inhalación de las esporas del hongo, específicamente microconidios, que se dispersan en el aire cuando el suelo contaminado es perturbado. En la mayoría de los casos, esta infección transcurre de forma asintomática o con síntomas leves, pero en algunos pacientes puede evolucionar hacia formas clínicas graves, con compromiso pulmonar progresivo o lesiones dérmicas persistentes; en los tejidos afectados, es posible observar levaduras pequeñas en el interior de los macrófagos. Existe una variante africana denominada *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, que produce cuadros clínicos distintos, caracterizados por lesiones granulomatosas o supurativas que se localizan principalmente en la piel, tejido subcutáneo y huesos; en este caso, las levaduras observadas en las muestras histológicas son de mayor tamaño y suelen encontrarse agrupadas dentro de células gigantes multinucleadas. Con una distribución geográfica amplia, la histoplasmosis es considerada una de las micosis respiratorias más prevalentes en el mundo, se estima que cerca de 40 millones de personas han sido infectadas globalmente y cada año se detectan alrededor de 200,000 nuevos casos; es especialmente endémica en regiones tropicales y subtropicales de América, aunque también se han reportado brotes en otros continentes como Asia, África, Oceanía y Europa; en áreas con alta exposición ambiental al hongo, una fracción significativa de la población muestra reacciones positivas a pruebas cutáneas con histoplasmina, lo cual evidencia una infección previa, muchas veces sin síntomas. Esta enfermedad puede afectar a personas de cualquier origen y edad; en la infancia, no hay diferencias entre sexos, pero en la adultez se observa una mayor prevalencia en varones, especialmente en mayores de 50 años; más que una profesión específica, el principal factor de riesgo es el contacto con ambientes contaminados, sin embargo, existen actividades asociadas a una mayor exposición, como la minería, exploraciones en cavernas, trabajos en edificaciones antiguas, mantenimiento de sistemas de ventilación y actividades recreativas en zonas rurales o silvestres, también profesiones como ingeniería, geología o

topografía pueden implicar exposición ocupacional relevante (Ocansey et al., 2022).

En personas inmunocomprometidas, el hongo actúa como un patógeno oportunista; patologías como leucemias, linfomas, receptores de trasplantes, el uso crónico de corticosteroides o inmunosupresores; y, terapias que bloquean el TNF- α , incrementan notablemente la susceptibilidad; en efecto, en pacientes con VIH/SIDA, la histoplasmosis se ha identificado como una de las infecciones fúngicas más frecuentes, con tasas de incidencia que pueden llegar al 50% en regiones altamente endémicas. Como se ha mencionado, a lo largo del tiempo, se han registrado más de 200 brotes epidémicos vinculados a actividades que implican el contacto con polvo contaminado, como la limpieza de silos, mantenimiento de aire acondicionado, exploración de cavernas o estadías en edificaciones deshabitadas, estos brotes han afectado tanto a civiles como a personal militar, incluso se han propuesto teorías históricas que vinculan ciertas infecciones antiguas atribuidas a maldiciones con brotes de histoplasmosis o aspergilosis. Respecto a la variante africana, se han documentado poco más de un centenar de casos desde mediados del siglo XX, especialmente en zonas de África central como Senegal y Uganda, así como reportes esporádicos en Japón y Madagascar; esta forma de histoplasmosis afecta a personas de todas las edades y presenta una ligera predilección por el sexo masculino; en este sentido, también se ha identificado en animales, como mandriles, en estudios llevados a cabo en zoológicos. Existe además una variedad distinta llamada *Histoplasma farciminosum*, que presenta distribución en partes de África, Europa del Este, Medio Oriente y Asia, pero no se ha identificado su presencia en América. La histoplasmosis sigue representando un reto importante en la práctica médica, tanto por su heterogeneidad clínica como por su amplia distribución; resulta imprescindible que los estudiantes de medicina desarrollen la capacidad de sospechar esta entidad, especialmente ante pacientes con antecedentes de exposición a ambientes contaminados o con factores de inmunosupresión, para poder establecer un diagnóstico oportuno y aplicar medidas terapéuticas eficaces (Cáceres et al., 2023).

Etiología y patogenia

La histoplasmosis es una micosis causada por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico descrito por primera vez a inicios del siglo XX; esta especie fúngica se presenta en tres formas principales: *capsulatum*, *duboisii* y *farciminosum*, cada una vinculada a distintos contextos clínicos, su forma sexual, conocida como *Ajellomyces capsulatus*, pertenece al orden Onygenales dentro del grupo de los ascomicetos, se ha observado una notable variabilidad genética entre las cepas de este hongo, lo que ha

generado gran interés en su estudio molecular. A pesar de sus diferencias fenotípicas, las variedades *capsulatum* y *duboisii* mantienen similitudes genéticas sustanciales, como patrones idénticos en su ADN mitocondrial, una distinción relevante es que la variedad africana no produce ureasa; análisis filogenéticos basados en secuencias del ARN ribosomal han permitido establecer la relación de este hongo con otras especies patógenas, como *Coccidioides immitis* y *Renispora flavissima*, pertenecientes al mismo grupo taxonómico. Investigaciones más recientes han propuesto que la clasificación tradicional de estas tres variedades podría ampliarse a al menos ocho linajes filogenéticos, definidos por la secuenciación de genes implicados en funciones fundamentales como la producción de proteínas, la organización del citoesqueleto y el metabolismo lipídico, estos hallazgos reflejan una diversidad evolutiva mayor a la reconocida anteriormente (Cáceres et al., 2023).

En su entorno natural, *H. capsulatum* crece en forma de micelio y produce esporas, mientras que al ingresar al cuerpo humano adopta una forma levaduriforme; los suelos ricos en materia orgánica, sobre todo aquellos contaminados por excrementos de murciélagos o aves, son su nicho habitual; en efecto, se ha detectado su presencia en capas profundas del suelo, particularmente en cavernas oscuras y húmedas, es así que, las condiciones de humedad alta, suelos nitrogenados y temperaturas moderadas facilitan el desarrollo de su forma infecciosa; además, este hongo puede coexistir con otros microorganismos del ambiente e incluso adherirse a pequeños artrópodos, favoreciendo su diseminación. Se ha comprobado que algunos murciélagos cavernícolas pueden portar el hongo sin presentar síntomas, actuando como reservorios naturales, también existen registros de infecciones espontáneas en animales domésticos como perros, gatos, rumiantes y roedores; en cambio, las aves generalmente no desarrollan la infección debido a su elevada temperatura corporal, aunque pueden transportar las esporas pasivamente adheridas a su plumaje. La proliferación del hongo se intensifica durante periodos cálidos y húmedos; sin embargo, el riesgo de infección suele aumentar en épocas secas, cuando las esporas son liberadas al ambiente y dispersadas por el viento; las infecciones endémicas suelen ser consecuencia de la inhalación de cantidades pequeñas de conidios y pasan desapercibidas; en contraste, los brotes epidémicos están vinculados a exposiciones intensas en ambientes fuertemente contaminados, lo que puede desencadenar cuadros respiratorios agudos (Chen et al., 2024).

El ingreso del hongo al organismo ocurre principalmente por vía inhalatoria; una vez en los alvéolos pulmonares, las esporas y fragmentos de hifas son fagocitados por macrófagos, donde se transforman en levaduras; esta conversión es clave en la patogenia y está regulada por genes asociados al dimorfismo, como *DRK1* y *WOR1*, que coordinan la expresión de mecanismos

de virulencia y adaptación intracelular. Durante este proceso, múltiples genes regulan funciones estructurales y celulares, incluyendo componentes del citoesqueleto como actina y tubulinas, reguladores del ciclo celular y proteínas de choque térmico (HSP), que ayudan a sobrevivir en el ambiente hostil del interior celular, la forma levaduriforme es crucial para que el hongo pueda evitar la detección por el sistema inmune; en este contexto, la estructura de la pared celular desempeña un papel esencial en la evasión inmunológica, en particular, los polisacáridos como los α -glucanos modulan la respuesta inflamatoria al impedir la activación de receptores como Dectina-1 e inhibir la producción de citoquinas como el TNF- α ; estas estrategias permiten al hongo permanecer viable dentro del organismo e incluso diseminarse hacia tejidos distantes. Una vez dentro del cuerpo, las levaduras intracelulares se alojan preferentemente en órganos pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico, como el hígado, el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales; mientras que en personas inmunocompetentes la infección suele controlarse y dejar secuelas fibrosas o calcificadas, en pacientes con inmunosupresión puede adoptar formas graves, crónicas o diseminadas, asociadas a enfermedades como linfomas, VIH/SIDA o trasplantes, especialmente en contextos de tratamiento con inhibidores del TNF- α . En determinadas situaciones, la histoplasmosis puede adoptar una forma granulomatosa crónica con necrosis caseosa, en la cual el hongo permanece en estado latente por años dentro de granulomas encapsulados, reactivándose si se produce un debilitamiento de la inmunidad, las formas cutáneas primarias, por otro lado, son muy infrecuentes y suelen asociarse a heridas accidentales que introducen directamente al hongo. La variante africana, *H. duboisii*, se manifiesta con lesiones subcutáneas y óseas de mayor tamaño, aunque su modo de transmisión y comportamiento biológico son similares; ha sido detectada en ambientes contaminados con guano de murciélagos en el continente africano; por su parte, *H. farciminosum* está involucrado en infecciones de équidos, caracterizadas por lesiones cutáneas nodulares y procesos linfáticos inflamatorios. El conocimiento detallado de los mecanismos de patogenicidad de *H. capsulatum* permite comprender mejor la variabilidad clínica de la histoplasmosis y constituye la base para el desarrollo de estrategias eficaces en su diagnóstico, tratamiento y prevención (Arenas, 2019).

Clínica

La histoplasmosis puede manifestarse clínicamente de diversas maneras, abarcando desde infecciones inaparentes hasta cuadros graves y de distribución sistémica; dentro de esta gama se reconocen formas respiratorias agudas o crónicas, presentaciones diseminadas agudas o prolongadas; y, manifestaciones vinculadas a reacciones inmunológicas, entre ellas fibrosis del

mediastino, masas granulomatosas pulmonares conocidas como histoplasmosis y ciertos síndromes oculares. Tras la inhalación del hongo, el periodo habitual de incubación oscila entre cinco y dieciocho días; en la mayoría de los individuos infectados, cerca del 95%, la infección transcurre sin causar síntomas detectables, pero cuando aparecen, es más frecuente que ocurran en poblaciones vulnerables, como infantes y personas mayores. Los signos pueden confundirse con enfermedades respiratorias comunes: fiebre moderada, tos productiva, molestia torácica, dolor pleural, cefalea o dificultad respiratoria; algunas veces se acompañan de erupciones cutáneas como eritema nudoso o multiforme; en general, estos síntomas desaparecen por sí solos en pocas semanas, aunque en algunos pacientes pueden evolucionar hacia una afectación pulmonar progresiva, con fiebre persistente, decaimiento, sudoración nocturna, adelgazamiento, estertores al examen físico y tos severa, ocasionalmente con hemoptisis, en los casos más serios pueden sumarse cianosis y visceromegalias. En la infancia, uno de los signos distintivos es la inflamación de ganglios linfáticos del mediastino, que puede presionar estructuras vecinas como bronquios, vasos de gran calibre o el esófago, a pesar de esto, la evolución de la enfermedad suele ser benigna y autolimitada en la mayoría de los afectados, con escasa progresión hacia formas extensas o crónicas (Arenas, 2019).

Una variante inusual es la histoplasmosis cutánea primaria, que se manifiesta por una úlcera superficial sin dolor en el sitio donde el hongo ingresó, generalmente acompañada por adenopatías locales; esta lesión tiende a resolverse sola, aunque en personas inmunocomprometidas puede transformarse en una infección más extensa, con inflamación de tejidos profundos y formación de úlceras de mayor gravedad. Durante brotes epidémicos, la presentación más común es similar a una neumonía atípica, con síntomas generales intensos y compromiso pulmonar severo; las formas diseminadas, aunque raras, son más probables en individuos inmunosuprimidos o en edades extremas, como en lactantes y personas mayores; es decir, en los niños, las formas extensas pueden provocar fiebre persistente, malestar general, tos y pérdida de peso. Las imágenes radiológicas pueden mostrar infiltrados o adenomegalias, aunque también pueden ser normales, lo que retrasa el diagnóstico; en tanto que, en adultos, la diseminación aguda se asocia a pérdida importante de peso, fiebre continua, anemia, linfadenopatías, aumento del volumen hepático y ocasionalmente, diarrea; cuando se presenta de forma crónica, puede afectar la piel con múltiples lesiones, como pápulas, nódulos, verrugas, úlceras o abscesos y generar dolorosas lesiones en mucosa oral que pueden comprometer lengua, encías e incluso laringe. Es frecuente el hallazgo de hepatomegalia y en menor medida esplenomegalia; otros órganos también

pueden verse implicados, generando meningitis, endocarditis, úlceras intestinales o insuficiencia de las glándulas suprarrenales (Arenas, 2019).

En cuadros extremos, pueden surgir complicaciones como perforaciones intestinales, acumulación de pus en cavidad pleural, o lesiones cutáneas que imitan tumores malignos; en efecto, las formas fulminantes se caracterizan por fiebre elevada, deterioro sistémico abrupto, sudoración excesiva, pancitopenia, insuficiencia respiratoria, sepsis e incluso trastornos graves de la coagulación; esta forma es especialmente temida en lactantes menores de un año. En el contexto del VIH, sobre todo en fases avanzadas con niveles de linfocitos CD4 muy reducidos, la histoplasmosis se encuentra entre las infecciones sistémicas más frecuentes; puede iniciar como una faringitis persistente y rápidamente progresar hacia un compromiso multisistémico; son típicas las lesiones en piel y mucosas, fiebre, pérdida de peso, visceromegalias, pancitopenia y endocarditis, las lesiones dérmicas suelen presentarse en el rostro o tórax, en forma de pápulas, úlceras, nódulos o placas verrugosas. La afectación neurológica, aunque poco común, puede ser la primera manifestación o parte de una diseminación más amplia, se manifiesta con cefalea continua, alteraciones cognitivas o del comportamiento, signos neurológicos localizados; y, en etapas avanzadas meningitis e hidrocefalia. La clínica puede variar enormemente según los órganos comprometidos, imitando otras condiciones médicas y dificultando así el diagnóstico; un ejemplo es el denominado síndrome ocular asociado, descrito principalmente en mujeres jóvenes, con disminución de la visión central, pigmentación retinal irregular y neovascularización coroidea; sin embargo, su relación directa con *Histoplasma* sigue en discusión. La variante africana, *H. duboisii*, suele presentarse con lesiones más localizadas en piel, tejido celular subcutáneo, ganglios y estructuras óseas; aunque ocasionalmente puede extenderse a órganos internos como el hígado, los pulmones o la médula ósea, su comportamiento depende en gran medida del estado inmunológico del paciente y del grado de expansión de la infección (Arenas, 2019).

Diagnóstico

El diagnóstico de la histoplasmosis representa un desafío importante en la práctica clínica; la observación directa mediante hidróxido de potasio no suele ser efectiva, por lo que se requieren técnicas más específicas; en efecto, las muestras empleadas para análisis incluyen esputo, líquido broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo, sangre o material obtenido de biopsias y aspirados de médula ósea, estas muestras se fijan con alcohol metílico y se tiñen utilizando colorantes especiales, como PAS, Gomori-Grocott, Wright o Giemsa, que permiten observar al microscopio pequeñas levaduras ovaladas, de entre 2 y 4 micrómetros, alojadas típicamente dentro de macrófagos, rodeadas por

un halo claro sobre un citoplasma azul. En el caso de la variedad africana *Histoplasma duboisii*, las levaduras presentan dimensiones mayores, alcanzando entre 12 y 15 micrómetros, el método más confiable para confirmar la infección es el cultivo fúngico. Las muestras ideales incluyen esputo recogido en la mañana, jugo gástrico o aspirados de médula ósea, que se siembran en medios nutritivos como agar sangre o agar con extracto de levadura; estos cultivos se incuban a 25 °C durante varias semanas, inicialmente, las colonias son blanquecinas, lisas y con el tiempo se tornan más oscuras y vellosas; la morfología típica incluye hifas ramificadas con microconidios pequeños y macroconidios con ornamentaciones espinosas, útiles para la identificación del hongo en su fase micelial. Para observar la conversión a fase de levadura, se emplean medios enriquecidos incubados a 37 °C en presencia de dióxido de carbono, lo que da lugar a colonias cremosas formadas por levaduras pequeñas y blastosporas, también se pueden identificar exoantígenos específicos a través de la reacción con sueros dirigidos contra el hongo; por su parte, en el ámbito inmunológico, se ha utilizado la prueba cutánea con histoplasmina para detectar sensibilización, aunque sus limitaciones son importantes en áreas endémicas o en casos diseminados, debido a reacciones cruzadas con otras micosis; la detección de anticuerpos puede realizarse mediante técnicas como inmunodifusión o fijación del complemento, la presencia de antígenos circulantes se evalúa con ELISA, útil especialmente en sangre, orina y otros fluidos corporales (Chen et al., 2024).

Las técnicas moleculares, como la PCR convencional, en tiempo real o en su versión anidada, son herramientas diagnósticas sensibles y específicas, especialmente útiles en pacientes con inmunosupresión; entre los avances más recientes se encuentra la identificación de una proteína particular del hongo, denominada Hc100, detectable en sangre mediante pruebas moleculares. Desde el enfoque histopatológico, las lesiones varían según la fase evolutiva; en etapas tempranas predominan los infiltrados inflamatorios ricos en macrófagos con levaduras intracelulares, en fases crónicas se desarrollan granulomas, con necrosis central y fibrosis circundante; la tinción con Giemsa destaca un halo claro alrededor de las levaduras, que puede simular la presencia de una cápsula; por su parte, las técnicas como PAS o Gomori-Grocott permiten observar con mayor claridad las estructuras fúngicas; el diagnóstico por imágenes es una herramienta complementaria clave, las radiografías simples pueden mostrar infiltrados, cavitaciones o nódulos calcificados; en casos diseminados, es característico el patrón miliar. Por otra parte, la tomografía computarizada ofrece mayor resolución, identificando signos específicos como el halo invertido, también se emplean técnicas como ecografía para guiar aspiraciones en masas abdominales y

estudios oftalmológicos en caso de sospecha de afectación ocular. El diagnóstico diferencial es amplio debido a la similitud clínica y radiológica con otras enfermedades infecciosas o inflamatorias; es fundamental distinguir la histoplasmosis de entidades como tuberculosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, criptococosis, infecciones virales respiratorias, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, leishmaniasis visceral o brucelosis, las formas cutáneas pueden confundirse con sífilis terciaria, esporotricosis o incluso algunas neoplasias malignas. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la fibrosis del mediastino, inflamación del pericardio, insuficiencia suprarrenal secundaria a afectación glandular y lesiones intestinales que pueden alterar la absorción de nutrientes, en personas con inmunidad comprometida, la infección puede progresar rápidamente y generar daño multisistémico, incluyendo compromiso neurológico y falla respiratoria. A pesar de los avances en diagnóstico molecular e inmunológico, persisten retos importantes, especialmente en pacientes con formas crónicas o diseminadas; por esta razón, es esencial que el abordaje diagnóstico combine métodos tradicionales con tecnologías modernas, asegurando así un reconocimiento adecuado y oportuno de esta infección fúngica (Arenas, 2019).

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la histoplasmosis debe adaptarse a cada caso, tomando en cuenta tanto el estado inmunológico del paciente como la intensidad del cuadro clínico; en individuos inmunocompetentes que cursan con infecciones leves o sin síntomas, no suele ser necesario administrar antifúngicos, siendo suficiente con medidas generales y reposo; cuando se identifican lesiones pulmonares localizadas, como granulomas o cavitaciones, podría considerarse el tratamiento quirúrgico o el uso de anfotericina B para frenar la progresión de los daños tisulares. En los cuadros severos, la anfotericina B convencional constituye el tratamiento de primera línea, administrada diariamente a dosis de 0.6 mg/kg por un periodo de seis semanas; si la infección es leve o moderada en el pulmón, el itraconazol es el fármaco de elección, indicado a razón de 200 mg cada 12 horas, durante seis a doce semanas; en situaciones más críticas se requieren dosis acumulativas más elevadas de anfotericina B, que pueden variar entre 500 mg y 2 g, seguidas por terapia oral prolongada con itraconazol durante un año completo. En presencia de complicaciones como fibrosis mediastínica o masas granulomatosas, se han utilizado esquemas que incluyen itraconazol entre 200 y 400 mg cada 24 horas durante varias semanas; cuando la infección se extiende de forma moderada en pacientes inmunocomprometidos, se emplea itraconazol por periodos prolongados como tratamiento principal, en las formas diseminadas con mayor compromiso sistémico o de órganos vitales, se prefiere anfotericina B en su formulación convencional o liposomal, esta última

con un mejor perfil de tolerancia y seguridad, administrada a dosis de 3 mg/kg al día. Una vez alcanzada la mejoría clínica, se continúa con itraconazol por vía oral durante aproximadamente doce meses, lo que permite consolidar la recuperación y prevenir recaídas; en casos en los que existe compromiso del sistema nervioso central, se ha utilizado anfotericina B administrada por vía intratecal o en su forma liposomal a mayores concentraciones, complementando posteriormente con antifúngicos azólicos a largo plazo (McKinsey, 2021).

En escenarios de evolución crónica, se han ensayado tratamientos con trimetoprim-sulfametoxazol por periodos que van de uno a dos años; otras sulfonamidas, como sulfametoxipiridazina, también han mostrado beneficios en situaciones seleccionadas; para formas menos complejas, se ha recurrido ocasionalmente a ketoconazol, aunque la preferencia actual se inclina por itraconazol o fluconazol debido a su mejor perfil terapéutico; es frecuente iniciar con dosis elevadas de itraconazol que luego se ajustan de manera gradual, en infecciones severas o resistentes al tratamiento convencional, triazoles de nueva generación como voriconazol o posaconazol pueden representar alternativas viables. La afectación ocular secundaria a histoplasmosis, especialmente en presencia de neovascularización coroidea, se ha tratado mediante procedimientos como la fotocoagulación o la inyección intraocular de fármacos antiangiogénicos como bevacizumab o ranibizumab, con el objetivo de preservar la agudeza visual y evitar la progresión de las lesiones; estudios experimentales han explorado la combinación de anfotericina B con caspofungina, mostrando resultados alentadores en modelos animales, aunque su aplicación en humanos aún requiere validación mediante ensayos clínicos controlados. El pronóstico, en líneas generales, es positivo, sobre todo en las formas pulmonares agudas, las cuales tienden a resolverse sin intervención médica; las formas pulmonares crónicas también responden bien al tratamiento, aunque la presencia de cavitaciones puede dificultar la erradicación completa del hongo. Por el contrario, la histoplasmosis diseminada en personas con inmunosupresión grave, como aquellas con VIH en estadios avanzados, conlleva un riesgo significativo de mortalidad si no se detecta y se trata con prontitud; las formas cutáneas primarias suelen evolucionar favorablemente en pacientes inmunocompetentes, pero pueden adquirir un curso más agresivo en individuos inmunodeficientes. Las estrategias preventivas se enfocan en minimizar la exposición a ambientes que podrían contener esporas infecciosas; se recomienda el uso de equipos de protección respiratoria en actividades que impliquen riesgo, como exploración de cavernas, limpieza de sótanos o manipulación de materiales contaminados con excretas animales; una práctica útil es humedecer el terreno antes de removerlo, para reducir la diseminación de conidios al aire, en personas con

inmunosupresión severa, se aconseja evitar completamente entornos potencialmente contaminados, aunque el uso preventivo de itraconazol ha sido propuesto, su eficacia como quimioprofilaxis aún no se ha establecido de manera definitiva. En definitiva, la clave para reducir la carga asociada a esta enfermedad micótica radica en un enfoque integral: diagnóstico temprano, tratamiento antifúngico adecuado y adopción de medidas preventivas dirigidas al entorno y al perfil de riesgo del paciente, esta perspectiva es esencial para mejorar los resultados clínicos y disminuir complicaciones graves (McKinsey, 2021).

Blastomicosis

A finales del siglo XIX, el patólogo Caspar Gilchrist, mientras analizaba una muestra de piel en Baltimore, encontró un microorganismo que confundió inicialmente con un protozoo; posteriormente, llegó a la conclusión de que se trataba de un agente relacionado con las levaduras; junto con W. R. Stokes, investigó un caso con una lesión facial similar al lupus vulgar y lograron aislar el agente infeccioso, lo denominaron *Blastomyces dermatitidis* y demostraron su capacidad para provocar enfermedad en animales de laboratorio; paralelamente, comenzaron a surgir más reportes de casos, especialmente en la ciudad de Chicago, es así que en 1901, Howard Taylor Ricketts describió pacientes afectados por una micosis que bautizó como *Oidium dermatitidis*. El carácter dimórfico del hongo no se estableció con claridad sino hasta 1907, gracias a las investigaciones de W. W. Hamburger; a comienzos del siglo XX ya se exploraban tratamientos poco convencionales, como la radioterapia y el yoduro de potasio, con el tiempo, se reconoció que la enfermedad iba más allá de una afección dermatológica, manifestándose también como un trastorno sistémico; no fue sino hasta 1934 que se lograron definir con claridad las diferencias entre las levaduras responsables de las micosis profundas, consolidando así la identidad taxonómica de *Blastomyces dermatitidis*. Durante las décadas siguientes, la comprensión de esta enfermedad se expandió notablemente; en los años 50 se formuló la hipótesis de que tanto las formas cutáneas como las sistémicas compartían un origen pulmonar, producto de la inhalación de esporas ambientales; más adelante se reportaron casos fuera del continente americano y se comenzó a utilizar la anfotericina B como terapia antifúngica efectiva, también se logró aislar al hongo desde fuentes naturales y se desarrollaron estudios epidemiológicos tanto en humanos como en animales, principalmente caninos (Arenas, 2019).

Bajo este contexto; la blastomicosis, también llamada enfermedad de Gilchrist o de Chicago, es una micosis sistémica causada por el hongo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*, su principal vía de entrada es respiratoria: las esporas son inhaladas, se alojan en el pulmón y allí generan una infección

primaria que frecuentemente pasa inadvertida. En personas inmunocomprometidas, sin embargo, el hongo puede diseminarse hacia la piel, los huesos u otros órganos, generando lesiones granulomatosas que a menudo se concentran en el rostro, aunque también pueden afectar otras regiones; la verdadera prevalencia de la blastomicosis es difícil de precisar debido al elevado número de casos subclínicos; es así que, a mitad del siglo XX se estimaba que existían unos 15,000 casos acumulados y unos 200 nuevos casos al año, aunque algunos registros mencionaban su presencia en regiones africanas; la enfermedad afecta más a varones, con una relación notablemente mayor respecto a las mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más común entre los 30 y 60 años. Se observa en todo tipo de poblaciones, sin distinción de origen étnico o condición socioeconómica; es particularmente frecuente en personas que desarrollan actividades al aire libre, como agricultores, cazadores y excursionistas y trabajadores de la construcción; geográficamente, los casos se concentran principalmente en las regiones centrales y orientales de Estados Unidos, extendiéndose hacia zonas del sur de Canadá, las áreas cercanas a ríos y lagos, como las cuencas del Mississippi, Ohio y Missouri, se consideran endémicas; en efecto, se han reportado casos aislados en partes de África, Europa del Este, India e Israel, las condiciones de humedad y bajas temperaturas parecen favorecer su aparición. En animales, especialmente en perros y gatos, la distribución geográfica y las manifestaciones clínicas de la blastomicosis son muy similares a las de los humanos, lo que sugiere que ambas especies se infectan desde una misma fuente ambiental; en definitiva comprender la evolución histórica y la distribución epidemiológica de esta infección permite familiarizarse con los factores de riesgo y los patrones de presentación, herramientas clave para el reconocimiento clínico temprano, la instauración de tratamiento oportuno y la implementación de estrategias preventivas efectivas (Iqbal, 2023).

Etiología y patogenia

La blastomicosis es una infección producida por *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimórfico que modifica su estructura dependiendo de la temperatura ambiental; a pesar de conservar su denominación histórica, desde el punto de vista taxonómico no es del todo precisa; en este sentido, se reconocen dos serotipos principales, aunque se ha planteado que algunas variantes africanas podrían constituir linajes independientes debido a diferencias antigénicas y morfológicas en sus esporas. Este hongo forma parte del grupo de los ascomicetos y pertenece a la misma familia que otros agentes patógenos de relevancia clínica, como *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*; en su fase sexual se le conoce como *Ajellomyces dermatitidis*, caracterizándose por la producción de gimnotecios que contienen ascosporas; aunque algunos estudios han propuesto ubicar su fase ambiental

dentro del género *Chrysosporium*, su hábitat exacto sigue sin determinarse, aunque se considera que prospera en suelos ricos en restos vegetales, materia orgánica y excrementos, particularmente en zonas húmedas y cercanas a cuerpos de agua. Desde el punto de vista estructural, en su forma micelial predominan polisacáridos como α -glucanos y β -glucanos en la pared celular; al transformarse en levadura, aumenta el contenido de quitina y lípidos, ambas formas del hongo tienen la capacidad de sintetizar etileno; uno de los hallazgos más importantes en su estudio ha sido la identificación de una glucoproteína de 120 kDa conocida como WI-1, la cual actúa como una adhesina clave durante la fase parasitaria, esta proteína forma parte del complejo BAD-1, responsable no solo de la adhesión del hongo al tejido del hospedador, sino también de su capacidad de invasión; en efecto, BAD-1 modula la respuesta inmunológica al inducir la liberación de TGF- β , una citoquina que reduce la producción de respuestas inflamatorias tipo Th1, favoreciendo así la evasión inmunitaria (Iqbal, 2023)

La vía más frecuente de contagio es la inhalación de conidios presentes en el ambiente; una vez en el tracto respiratorio, los macrófagos alveolares fagocitan las esporas y con el apoyo del surfactante pulmonar, se impide en gran medida su conversión a la fase levaduriforme, que es la forma invasiva. Si el sistema inmunológico logra controlar esta fase inicial, se activa una respuesta inflamatoria que puede culminar en la formación de granulomas o en fibrosis pulmonar; por el contrario, si los mecanismos de defensa son inefficientes, el hongo puede diseminarse mediante la circulación linfática o sanguínea hacia otros órganos. La infección cutánea de origen primario es poco común y usualmente resulta de la introducción directa del hongo por lesiones en la piel, especialmente en situaciones de contacto con animales enfermos o sus restos; se ha identificado un componente sérico que interfiere con la movilidad de los neutrófilos, favoreciendo así la persistencia del microorganismo en los tejidos. El control efectivo de esta infección depende fundamentalmente de una respuesta inmune mediada por células T tipo Th1, responsables de activar mecanismos de defensa específicos; aunque se desarrolla inmunidad adquirida tras la exposición, los anticuerpos circulantes no parecen ser determinantes en la protección frente a nuevas infecciones. En personas con inmunosupresión, *Blastomyces dermatitidis* puede actuar como un patógeno oportunista, reactivándose en individuos previamente expuestos, especialmente aquellos que reciben terapias inmunomoduladoras, como inhibidores del TNF- α . Desde el punto de vista clínico, la blastomicosis puede dividirse en formas primarias y secundarias; las presentaciones primarias suelen afectar los pulmones; y, en raras ocasiones, la piel de forma directa; en tanto que, las formas secundarias, más complejas, implican una diseminación progresiva hacia tejidos como la piel, el sistema óseo o múltiples órganos

internos; es decir, el espectro clínico es amplio, pudiendo ir desde cuadros sin síntomas hasta enfermedades sistémicas severas que requieren intervención médica intensiva (Iqbal, 2023).

Clínica

La blastomycosis es una micosis sistémica que puede pasar desapercibida en sus primeras etapas, porque muchas veces se presenta con síntomas similares a los de una gripe leve; el periodo de incubación es variable, oscilando entre una semana y tres meses, aunque lo más común es que los síntomas aparezcan alrededor de los 45 días posteriores a la exposición; en su forma pulmonar sintomática, los pacientes pueden experimentar tos seca, dolor torácico, cambios en la voz, fiebre de bajo grado; y, en algunos casos, dolor pleural; aproximadamente la mitad de los casos se resuelven sin intervención médica, pero en otros, la enfermedad progresa hacia una neumonía o bronconeumonía, con posible afectación de la pleura. En fases más avanzadas, puede evolucionar hacia una infección crónica con características supurativas, manifestándose con tos productiva con esputo mucopurulento o hemoptoico, fiebre persistente, dolor torácico, mialgias, artralgias y pérdida de peso, en raras ocasiones, puede presentarse eritema nudoso como manifestación cutánea. Las lesiones cutáneas son frecuentes en los casos sintomáticos y pueden aparecer en la cara, extremidades y mucosas orales, linguales, esofágicas o laríngeas, estas lesiones adoptan formas variadas, como pápulas purulentas con costras oscuras, nódulos o verrugas de bordes irregulares, a veces ulceradas y con áreas atróficas; en ciertas localizaciones, estas lesiones pueden simular neoplasias malignas, como el carcinoma escamocelular, lo que puede dificultar el diagnóstico; cuando la infección cutánea es resultado de una inoculación directa, suele presentarse como una lesión única acompañada de linfadenopatía regional y linfangitis; en cambio, la presencia de múltiples lesiones dérmicas suele indicar una diseminación hematógena desde un foco pulmonar primario (Linder et al., 2023).

En los casos de diseminación sistémica, los órganos más comúnmente afectados, además de los pulmones y la piel, incluyen el sistema musculoesquelético, el tracto genitourinario y el sistema nervioso central; la afectación ósea es frecuente, especialmente en vértebras, costillas, cráneo y huesos largos o pequeños y puede manifestarse como abscesos fríos, fístulas o lesiones osteolíticas, también puede presentarse artritis monoarticular. En el aparato urogenital, aunque menos común, se han descrito casos de afectación en testículos, epidídimo, próstata y escroto; por su parte, las manifestaciones neurológicas incluyen meningitis y abscesos en el cerebro o en el espacio epidural; aunque poco frecuentes, también se han documentado infecciones oculares, desde queratitis hasta panoftalmitis. En pacientes

inmunocomprometidos, como aquellos con enfermedades hematológicas malignas o en tratamiento con glucocorticoides, la blastomicosis puede evolucionar rápidamente, con diseminación multiorgánica, lesiones cutáneas de presentación variable y afectación del sistema nervioso central; en personas con inmunodeficiencia severa, como los pacientes con SIDA, la enfermedad puede tener un curso fulminante, además, puede coexistir con otras micosis respiratorias como la histoplasmosis o la criptococosis, lo que complica aún más el diagnóstico y manejo clínico. En definitiva, la blastomicosis es una infección que puede adoptar múltiples formas clínicas, desde cuadros respiratorios leves hasta enfermedades diseminadas graves; la piel es el sitio extrapulmonar más frecuentemente afectado, con lesiones que pueden evolucionar desde pápulas hasta placas verrugosas ulceradas; también pueden observarse linfadenopatías y linfangitis. Las lesiones óseas líticas están presentes en una proporción significativa de los casos diseminados, especialmente en la pelvis y la columna lumbar; otros sitios posibles de afectación incluyen la próstata, los testículos, el epidídimo y el sistema nervioso central, donde pueden desarrollarse meningitis o abscesos profundos; en efecto, es fundamental reconocer la diversidad de manifestaciones clínicas de esta micosis para lograr un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado (Linder et al., 2023).

Diagnóstico

El diagnóstico micológico de la blastomicosis se basa en la obtención de muestras clínicas como esputo recolectado en la mañana, secreciones bronquiales o pus de lesiones activas; estas muestras se examinan directamente con soluciones como hidróxido de potasio o solución salina, lo que permite observar al microscopio levaduras de gran tamaño, entre 8 y 30 micrómetros, que presentan una morfología característica: brotan con una base ancha y permanecen unidas a la célula madre, formando estructuras dobles; estas levaduras tienen un citoplasma granular con cuerpos refringentes y su visualización puede mejorarse con técnicas como el citodiagnóstico o tinciones de Papanicolaou. Las pruebas cutáneas presentan limitaciones debido a reacciones cruzadas con otros hongos dimorfos como *Histoplasma*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides*, lo que reduce su especificidad diagnóstica; actualmente se están desarrollando antígenos más purificados que podrían mejorar la confiabilidad de estas pruebas, a pesar de los avances, el cultivo sigue siendo el método de referencia; en efecto, se utilizan medios como agar Sabouraud con antibióticos, agar sangre o medio Lactrimel, incubados a temperatura ambiente, el crecimiento del hongo es lento, pudiendo tardar de dos semanas a tres meses y las colonias pueden variar desde lisas hasta vellosas o pigmentadas, en los primeros días, se observan agrupaciones micelianas con espículas. En el cultivo, el hongo

desarrolla un micelio hialino, delgado y ramificado, con conidios ovoides o piriformes que emergen lateral o terminalmente, asemejándose a una paleta; estos conidios se disponen en conidióforos laterales y con el tiempo también se forman clamidosporas: el hongo muestra un notable pleomorfismo y debido a su potencial infeccioso, los cultivos deben manejarse con precaución (Linder et al., 2023).

Desde el punto de vista histopatológico, los tejidos afectados muestran una respuesta inflamatoria intensa, con hiperplasia pseudoepiteliomatosa y formación de granulomas que pueden ser supurativos o de tipo tuberculoide; estos granulomas están compuestos por neutrófilos, linfocitos e histiocitos y suelen acompañarse de vasodilatación marcada; en algunos casos se observa necrosis, caseificación o fibrosis, en las formas crónicas, las levaduras son escasas, mientras que en las formas diseminadas son abundantes y se asocian a necrosis tisular. Estas levaduras tienen una pared celular gruesa y doble, con múltiples núcleos y algunas presentan una morfología que recuerda la huella de un zapato; no se tiñen bien con hematoxilina y eosina, pero son visibles con tinciones especiales como plata metenamina de Grocott, PAS, Papanicolaou, Gram y rojo Congo, en microscopía electrónica, se observa una pared celular con dos capas bien definidas separadas por un espacio claro; por su parte, en el análisis hematológico, pueden encontrarse signos inespecíficos como anemia microcítica, leucocitosis con predominio de neutrófilos y una velocidad de sedimentación globular elevada, las pruebas serológicas tradicionales, como la fijación del complemento, tienen baja especificidad; la inmunodifusión mejora la sensibilidad y especificidad, especialmente cuando se realiza con sueros recientes; por otra parte, métodos más modernos como el ELISA, el inmunoensayo enzimático (EIA) y el radioinmunoensayo ofrecen mayor precisión, aunque aún pueden presentar reacciones cruzadas con *Histoplasma*. Las técnicas moleculares, como la PCR dirigida a regiones específicas del ADN fúngico (ITS1, ITS4, D1, D2), permiten una identificación precisa, además, el uso de sondas de ácidos nucleicos combinadas con quimioluminiscencia puede alcanzar sensibilidades superiores al 87%. Un criterio diagnóstico adicional es la conversión térmica del hongo entre su forma micelial y levaduriforme; para inducir la fase de levadura, se cultiva a 37 °C en medios como agar sangre o agar nutritivo, donde las colonias adquieren un aspecto plano, cremoso y de color amarillo pálido, al microscopio, se observan levaduras multinucleadas con blastosporas de base ancha; también es posible aislar el hongo desde muestras respiratorias utilizando agar con fosfato de amonio; en la fase micelial, se pueden detectar exoantígenos mediante técnicas de doble difusión en agar (Linder et al., 2023).

La fase sexuada del hongo se obtiene cultivando a 25 °C en medios especiales como extracto de levadura con polvo de hueso o agar de harina de maíz,

donde se desarrollan estructuras reproductivas llamadas cleistotecios, que contienen ascosporas. La patogenicidad del hongo ha sido confirmada en modelos animales como hámsteres dorados y cobayos, mediante diferentes vías de inoculación; estos modelos permiten estudiar la progresión de la enfermedad y evaluar nuevas estrategias diagnósticas. En los estudios por imágenes, las alteraciones pulmonares varían según la fase de la enfermedad; en la forma neumónica, las radiografías pueden mostrar infiltrados bilaterales difusos, lesiones nodulares hiliares o miliares y cavitaciones en una cuarta parte de los casos; algunas opacidades pueden simular tumores pulmonares; por su parte, en el sistema óseo, se identifican tanto lesiones osteolíticas como osteoblásticas, por lo que se recomienda una evaluación radiológica completa. Herramientas como la broncoscopia con fibra óptica, la tomografía computarizada y la aspiración guiada por ultrasonido han mejorado significativamente la capacidad diagnóstica. En este sentido, el diagnóstico diferencial de la blastomycosis incluye una amplia gama de enfermedades pulmonares como neumonías bacterianas, tuberculosis, silicosis, sarcoidosis, nocardiosis y otras micosis profundas; las lesiones cutáneas deben diferenciarse de patologías como tuberculosis cutánea, micobacteriosis, piodermas, leishmaniasis, esporotricosis y otras infecciones granulomatosas; por su parte, en su forma ósea, puede confundirse con tuberculosis ósea o coccidioidomicosis; en efecto, en los estudios micológicos es fundamental distinguirla de otros hongos dimorfos como *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides* o *Histoplasma*. La blastomycosis puede complicarse con infecciones bacterianas secundarias, otras micosis como candidiasis o histoplasmosis e incluso con neoplasias pulmonares; por ello, un enfoque diagnóstico integral que combine métodos micológicos, histológicos, serológicos, moleculares y de imagen es esencial para un manejo clínico adecuado y oportuno (Linder et al., 2023).

Tratamiento

El tratamiento de la blastomycosis debe adaptarse a la forma clínica de la enfermedad y al estado inmunológico del paciente; en casos leves, como las formas cutáneas o pulmonares sin complicaciones, puede considerarse el drenaje de las lesiones o incluso una intervención quirúrgica si está indicada; sin embargo, el tratamiento antifúngico sigue siendo fundamental, la anfotericina B es el fármaco de elección en casos graves, aunque su uso requiere vigilancia estrecha por su toxicidad, la dosis total recomendada ronda los 2 gramos; en situaciones con afectación del sistema nervioso central, ojos o tiroides, se prefiere la formulación liposomal de anfotericina B, que ofrece mejor penetración tisular y menor toxicidad, una vez estabilizado el paciente, se continúa con antifúngicos azólicos como itraconazol, fluconazol o voriconazol para consolidar la respuesta y prevenir recaídas. En niños con

compromiso pulmonar limitado, se ha utilizado dihidroxiestilbamidina, aunque su uso ha disminuido por los efectos adversos, como náuseas, vómitos, toxicidad hepatorenal y neuropatía periférica. Otros antifúngicos como los imidazoles sistémicos han sido probados, pero el miconazol mostró alta toxicidad y frecuentes recaídas; por su parte, el ketoconazol, aunque inicialmente útil, se ha limitado por sus efectos hormonales y hepáticos reversibles, especialmente en tratamientos prolongados; el itraconazol es actualmente el antifúngico oral preferido para casos moderados, administrado en dosis de 200 a 400 mg diarios, con tasas de curación cercanas al 95%; el fluconazol, aunque útil, tiene una eficacia menor, con tasas entre el 65% y el 87%. En pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH, se recomienda iniciar con anfotericina B y luego mantener con itraconazol u otros azoles; en casos con afectación del sistema nervioso central, el voriconazol ha demostrado ser más eficaz que otros azoles, gracias a su mejor penetración en el líquido cefalorraquídeo; por otra parte, el posaconazol aún se encuentra en evaluación clínica y aunque se han desarrollado vacunas experimentales en modelos animales, su uso en humanos no está establecido; se han probado inmunógenos dirigidos contra antígenos específicos del hongo, como el complejo WI-1/BAD-1, pero su efecto protector es limitado y no se ha demostrado una inmunidad duradera más allá de ocho semanas (Thompson et al., 2021).

El pronóstico depende de la forma clínica y de la rapidez con que se inicie el tratamiento; en pacientes inmunodeprimidos sin tratamiento, la forma diseminada puede ser letal en más del 90% de los casos en un periodo de dos a siete años; las formas cutáneas suelen ser benignas y en ocasiones remiten sin tratamiento, aunque se recomienda tratar todos los casos para evitar complicaciones. El régimen con itraconazol incluye una dosis de carga de 600 mg diarios durante tres días, seguida de 200 a 400 mg diarios por un periodo de seis a doce meses; este fármaco es bien tolerado y tiene baja toxicidad, aunque requiere un ambiente gástrico ácido para su adecuada absorción. Otros azoles como el ketoconazol o el fluconazol son menos recomendables por su menor eficacia o mayor riesgo de efectos adversos; el voriconazol es una opción valiosa en casos con compromiso neurológico; es importante tener en cuenta que los azoles están contraindicados durante el embarazo, en formas graves o potencialmente mortales, se utiliza anfotericina B convencional en dosis de 0,7 a 1 mg/kg/día, hasta alcanzar una dosis total de 1,5 a 2 gramos; en situaciones especiales, como afectación del sistema nervioso central o embarazo, se prefiere la formulación liposomal, administrada en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, por su menor toxicidad renal. Entre los efectos adversos más relevantes de la anfotericina B se encuentran la insuficiencia renal, hipopotasemia, anemia, fiebre, escalofríos, náuseas y

reacciones locales como tromboflebitis; estos efectos son menos frecuentes con las formulaciones lipídicas, que se consideran más seguras en pacientes con condiciones clínicas complejas, la elección del tratamiento debe individualizarse, considerando la localización y gravedad de la infección, así como el estado inmunológico y las comorbilidades del paciente (Thompson et al., 2021).

Coccidioidomicosis

Durante el siglo XX, la antropología forense aportó evidencias de que algunas culturas precolombinas del suroeste de los Estados Unidos, como la Sinagua, ya sufrían infecciones por *Coccidioides immitis* desde hace más de mil años antes de nuestra era; estos hallazgos arqueológicos indican que la coccidioidomicosis no es una enfermedad reciente, sino una micosis endémica con raíces profundas en regiones áridas y semiáridas del continente americano. El primer caso clínico documentado en humanos fue descrito en Argentina en 1892 por un estudiante de medicina, quien observó lesiones cutáneas inusuales en un paciente; en ese momento, el agente causal fue erróneamente clasificado como un protozoo; la cabeza del paciente fue conservada como material de estudio, dada la rareza del hallazgo; poco tiempo después, en Estados Unidos, se identificaron casos similares entre trabajadores agrícolas inmigrantes, lo que permitió a los médicos establecer patrones clínicos comunes; inicialmente, se pensó que el microorganismo pertenecía al grupo de los *Sporozoa* y se le denominó *Coccidioides immitis*, aunque más adelante se confirmó que se trataba de un hongo. Fue en 1900 cuando se demostró que el agente etiológico era un hongo dimorfo. A través de cultivos y experimentación en animales, se comprobó que las esporas se desarrollaban en hifas y que la vía de entrada era por inhalación; se identificaron estructuras esféricas con endosporas, responsables de desencadenar la respuesta inflamatoria del huésped. Este descubrimiento permitió comprender el ciclo biológico del hongo y su mecanismo patogénico, introduciendo el término granuloma coccidioidal para describir las formas progresivas de la enfermedad; en las décadas siguientes, se desarrollaron pruebas diagnósticas más precisas, como las reacciones cutáneas con antígenos específicos y se realizaron estudios epidemiológicos que delimitaron las zonas endémicas. En los años treinta, se logró aislar el hongo directamente del suelo, lo que confirmó su relación con actividades agrícolas y exposición ambiental; también se describieron las distintas formas clínicas de la enfermedad, desde infecciones asintomáticas hasta cuadros graves y se reconoció el eritema nudoso como una manifestación inmunológica frecuente (Arenas, 2019).

Uno de los avances más significativos fue el trabajo de Charles E. Smith, quien lideró investigaciones exhaustivas en comunidades rurales; a través de pruebas cutáneas, seguimiento clínico y análisis ambientales, estableció la relación entre la exposición al hongo y la aparición de síntomas, además de determinar el periodo de incubación; sus estudios demostraron que la mayoría de los casos primarios eran leves o subclínicos, pero que en personas inmunocomprometidas o de ciertos grupos étnicos, la enfermedad podía diseminarse y volverse potencialmente mortal. Durante la Segunda Guerra Mundial, se documentaron miles de casos entre reclutas en campos militares, lo que impulsó medidas preventivas como el asfaltado de caminos y la reforestación para reducir la exposición al polvo contaminado; a partir de entonces, se perfeccionaron las técnicas serológicas y se estandarizó el uso de extractos antigénicos como herramientas diagnósticas. Las investigaciones continuaron en las décadas posteriores, incluyendo estudios en animales silvestres y marinos, lo que reforzó la idea de que *Coccidioides* forma parte de un ecosistema complejo; en efecto, a mediados del siglo XX, se introdujo la anfotericina B como tratamiento antifúngico y en los años ochenta comenzaron a utilizarse los azoles, marcando un cambio importante en el manejo terapéutico de la enfermedad. En los años noventa, la coccidioidomicosis fue reconocida como una infección oportunista en personas con VIH y en pacientes inmunosuprimidos, como los receptores de trasplantes; su capacidad para formar esporas resistentes y generar aerosoles infecciosos en el laboratorio llevó a que se la considerara un posible agente de bioterrorismo. Por su parte, con los avances en genética del siglo XXI, se identificaron dos especies distintas dentro del género: *Coccidioides immitis*, presente en el oeste de Estados Unidos y *Coccidioides posadasii*, distribuido en otras regiones de América; esta diferenciación permitió entender mejor las variaciones clínicas y geográficas de la enfermedad; en este sentido, la coccidioidomicosis también es conocida como fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, enfermedad de Posadas-Wernicke o granuloma coccidioidal, se trata de una infección sistémica causada por un hongo dimorfo, cuya forma infectante se inhala y llega a los pulmones; puede cursar de forma asintomática, presentarse con síntomas leves o evolucionar hacia formas graves y diseminadas, afectando meninges, huesos, articulaciones, piel o tejido subcutáneo. Aunque puede infectar a personas sanas, actúa también como patógeno oportunista en individuos inmunodeprimidos; en la mayoría de los casos, la infección genera inmunidad duradera y las formas moderadas suelen resolverse sin recaídas; sin embargo, el tratamiento sigue siendo esencial para evitar complicaciones y asegurar una recuperación completa (Arenas, 2019).

Desde la perspectiva epidemiológica, la coccidioidomicosis es una de las infecciones fúngicas respiratorias más comunes y potencialmente graves en regiones endémicas; en Estados Unidos, se estima que cada año se presentan alrededor de 150,000 nuevos casos, concentrándose principalmente en estados como Arizona y California, a pesar de esta alta incidencia, la mayoría de las infecciones, cerca del 60%, cursan sin síntomas. Solo un pequeño porcentaje, aproximadamente el 1%, progresa hacia formas diseminadas, que pueden comprometer múltiples órganos, esta enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad o sexo, incluyendo niños y mujeres embarazadas; se ha observado que ciertos grupos étnicos presentan mayor susceptibilidad a desarrollar formas graves, en estudios realizados en el sureste de Estados Unidos, se ha documentado una mayor frecuencia de enfermedad diseminada en personas de ascendencia africana o filipina; por su parte, en poblaciones latinoamericanas, se ha sugerido una posible asociación entre el tipo sanguíneo y la predisposición a formas sintomáticas, siendo los grupos A y B los más implicados. El hongo *Coccidioides* se encuentra en regiones áridas y semiáridas del continente americano; estas zonas se caracterizan por tener baja precipitación anual, suelos alcalinos y arenosos, vegetación xerófila y amplias variaciones térmicas entre el día y la noche; el hongo se adapta bien a estas condiciones, siendo capaz de sobrevivir incluso a 30 centímetros de profundidad en el suelo, se ha aislado en madrigueras de animales como roedores, zarigüeyas y ardillas terrestres, que actúan como reservorios indirectos. El riesgo de infección está estrechamente relacionado con la exposición ambiental; es así que, personas que trabajan o viven en zonas endémicas, como agricultores, militares, arqueólogos y obreros de la construcción, tienen mayor probabilidad de inhalar las esporas del hongo; también están en riesgo quienes manipulan cultivos del hongo en laboratorios; por otra parte, factores como terremotos, sequías, vientos intensos, remoción de suelos y migraciones humanas pueden aumentar la dispersión de esporas, incluso se ha observado una mayor incidencia en escolares que practican deportes al aire libre en comparación con aquellos que no lo hacen (Ampel, 2020).

Numerosas especies animales pueden infectarse de forma natural; se han reportado casos en armadillos, caballos, ovejas, primates, asnos, leones marinos, delfines, zorros, búfalos y cerdos; en este contexto, en perros y gatos que viven en zonas endémicas, la enfermedad puede manifestarse con síntomas respiratorios, lesiones cutáneas o formas diseminadas que afectan el sistema nervioso central, incluso se ha documentado un caso de infección ocular en una llama. En Estados Unidos, los estados más afectados son Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas; en Arizona, la incidencia se triplicó entre 1999 y 2007 y para 2011 se reportaban más de 50 casos por cada

100,000 habitantes en algunos grupos; por su parte, en California también se observó un aumento significativo; aunque el hongo prolifera más durante las temporadas lluviosas, los brotes suelen coincidir con eventos extremos como tormentas de polvo, sismos o sequías prolongadas. Fuera de Estados Unidos, se han identificado zonas endémicas en América Central y del Sur. En Centroamérica, se han reportado casos en Guatemala, Honduras y El Salvador; en Sudamérica, el hongo ha sido identificado en Paraguay, Venezuela (especialmente en Falcón, Lara y Zulia), Colombia (en Guajira, Magdalena y César) y Argentina (en las regiones del Chaco y la Patagonia); recientemente, también se han descrito focos en el noreste de Brasil, en estados como Piauí, Ceará, Bahía y Maranhão. A pesar de su amplia distribución en zonas áridas del continente, la coccidioidomicosis continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada en muchos países, debido a la falta de vigilancia epidemiológica y recursos diagnósticos; en estas regiones, los casos suelen concentrarse en poblaciones vulnerables como niños pequeños y adultos mayores y con frecuencia se presentan en forma cutánea, especialmente en personas con ocupaciones rurales; en este sentido, es fundamental reconocer la importancia del contexto geográfico y ambiental en la epidemiología de esta micosis, así como su potencial para causar enfermedad grave en individuos susceptibles (Ampel, 2020).

Etiología y patogenia

El hongo responsable de la coccidioidomicosis fue inicialmente identificado como *Coccidioides immitis*, un organismo dimorfo que recibió su nombre por su parecido con protozoos del género *Coccidia* y su capacidad para causar enfermedad grave; sin embargo, estudios genéticos más recientes revelaron diferencias significativas entre cepas de distintas regiones, lo que llevó a la identificación de una segunda especie: *Coccidioides posadasii*; ambas comparten características morfológicas, pero difieren en su distribución geográfica y composición genética, lo que ha permitido clasificarlas como especies distintas dentro del mismo género. Durante mucho tiempo se pensó que *Coccidioides* era un hongo saprofito, es decir, que vivía exclusivamente en materia orgánica en descomposición; sin embargo, comparaciones genómicas con otros hongos han sugerido que este microorganismo ha evolucionado para adaptarse a tejidos animales muertos, lo que explicaría su capacidad para sobrevivir tanto en el ambiente como en el interior de un hospedador; esta dualidad entre vida libre y parasitismo parece ser una adaptación evolutiva clave. El ciclo de vida del hongo se desarrolla en regiones semiáridas, caracterizadas por escasa precipitación, vegetación resistente a la sequía y temperaturas extremas; en el ambiente, el hongo crece como un micelio que

se fragmenta en artroconidios, estructuras infecciosas que pueden ser liberadas al aire y fácilmente inhaladas; la infección ocurre con mayor frecuencia en verano y otoño, especialmente en zonas donde predominan arbustos como *Larrea tridentata* (Ampel, 2020).

Una vez inhalados, los artroconidios se transforman en esférulas dentro del tejido pulmonar; estas estructuras contienen numerosas endosporas que, al liberarse, pueden diseminarse localmente y perpetuar la infección; esta transformación ocurre en aproximadamente cinco días y la liberación de endosporas se da entre 12 y 24 horas después de la maduración. En este proceso intervienen enzimas como quitinasas, glucanasas y proteasas, que además de facilitar la invasión tisular, actúan como antígenos que estimulan la respuesta inmune; en este sentido, la coccidioidomicosis no se transmite de persona a persona, porque las esférulas presentes en secreciones respiratorias no son infectantes, solo se ha reportado un caso excepcional de transmisión por mordedura de un gato infectado. En la mayoría de los casos, la infección primaria es asintomática y genera inmunidad duradera; en otros, puede presentarse con síntomas respiratorios leves en las primeras semanas y en un pequeño porcentaje, la enfermedad progresa dejando secuelas pulmonares como nódulos o cavidades; en este contexto, la respuesta inmunológica inicial involucra la activación de neutrófilos y macrófagos, que fagocitan los artroconidios; sin embargo, para eliminar eficazmente al hongo, es necesaria la activación de linfocitos T tipo Th1, también participan mastocitos y eosinófilos, con una notable liberación de IgE. La inmunidad adaptativa se caracteriza por la producción de citocinas, activación del sistema del complemento y una respuesta celular mediada por linfocitos T; se ha demostrado que el interferón gamma favorece la resistencia a la infección, mientras que la interleucina 4 se asocia con mayor susceptibilidad. En animales, la enfermedad puede afectar a múltiples especies con distintos grados de severidad; en efecto, en rumiantes, suele limitarse a los ganglios linfáticos mediastínicos; en caballos, llamas, primates y especialmente perros, puede presentarse como una infección osteoarticular o sistémica; también se han reportado casos en fauna marina, como leones marinos y delfines, aunque el mecanismo de infección en estos animales aún no está completamente claro (Ampel, 2020).

La elevada capacidad reproductiva del hongo, con esférulas que liberan cientos de endosporas, junto con mecanismos de evasión inmunológica, explican su potencial patógeno; entre estos mecanismos destacan la producción de metaloproteinasas como MEP1, que degradan proteínas necesarias para el reconocimiento inmunológico y estructuras como la envoltura hidrofóbica, la matriz mucilagínosa que rodea las endosporas, dificultando la acción de células fagocíticas y enzimas oxidativas. Por su parte,

el hongo produce enzimas como elastasas, colagenasas, ureasas y genera amoníaco, lo que alcaliniza el entorno tisular y favorece su proliferación, también puede sintetizar melanina, lo que podría protegerlo frente a las defensas del hospedador; las formas diseminadas de la enfermedad son poco frecuentes, pero pueden presentarse en personas con predisposición genética, en tratamiento con inmunosupresores como corticosteroides, ciclosporina o inhibidores del TNF-alfa; y, en mujeres embarazadas, especialmente en el tercer trimestre; se ha identificado que ciertos alelos del complejo HLA clase II están asociados con mayor riesgo o protección frente a formas graves. En personas con inmunodeficiencias, como aquellas con VIH y recuentos bajos de linfocitos CD4, la coccidioidomicosis se comporta como una infección oportunista; sin tratamiento antirretroviral, el riesgo de enfermedad activa es elevado; en efecto, en estos casos, la respuesta inmune se ve alterada, con predominio de células B y niveles elevados de IgE; por otra parte, en mujeres embarazadas, el riesgo de diseminación aumenta en el segundo y tercer trimestre y se ha observado una mayor incidencia en mujeres jóvenes de origen africano. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede presentarse en varias formas; es así que, aproximadamente el 60% de los casos son asintomáticos, en el resto, puede manifestarse como una infección pulmonar primaria, que varía de leve a grave. La forma cutánea primaria es extremadamente rara; en casos secundarios, pueden desarrollarse formas pulmonares crónicas benignas o formas diseminadas graves, que afectan meninges, piel y otros órganos; en definitiva, comprender esta diversidad clínica y los factores que influyen en la progresión de la enfermedad es esencial para un diagnóstico y manejo adecuados (Ampel, 2020).

Clínica

El periodo de incubación de la coccidioidomicosis suele ser de una a tres semanas, en la mayoría de los casos, cerca del 60%, la infección transcurre sin síntomas; sin embargo, cuando la infección pulmonar primaria se manifiesta clínicamente, puede adoptar desde formas leves hasta cuadros graves. En las presentaciones más leves, los síntomas pueden confundirse fácilmente con una infección respiratoria común, incluyendo fiebre moderada, cefalea, escalofríos, sudoración nocturna y tos seca; en casos más severos, puede desarrollarse una neumonía con fiebre alta, dolor torácico, tos con esputo hemoptoico, pérdida de apetito y adelgazamiento progresivo, algunas complicaciones incluyen derrame pleural, diseminación miliar pulmonar e incluso neumotórax espontáneo, este último asociado a la ruptura de cavidades pulmonares. En un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar aguda también se observan manifestaciones cutáneas, como eritema nudoso, exantemas similares al sarampión, conjuntivitis ampollosa, síndrome de Sweet o lesiones granulomatosas que pueden simular otras dermatosis inflamatorias,

además, es frecuente la presencia de artralgias e inflamación articular, lo que ha llevado a que en algunas regiones se conozca esta micosis como reumatismo del desierto; por otro lado, la forma cutánea primaria es extremadamente infrecuente y suele estar relacionada con accidentes en laboratorios, en los pocos casos documentados, las lesiones afectan principalmente la cara, extremidades superiores o inferiores y se presentan como nódulos ulcerados o verrugosos que evolucionan hacia úlceras, acompañadas de linfadenopatía regional (Ampel, 2020).

Cuando la infección no se controla, puede progresar localmente con la formación de cavitaciones pulmonares o masas inflamatorias conocidas como coccidioidomas; estas lesiones se acompañan de fiebre persistente, dolor torácico y tos crónica, a veces con expectoración purulenta o hemoptoica; aunque muchos pacientes logran recuperarse, existen formas pulmonares crónicas que pueden durar años y mostrar resistencia al tratamiento antifúngico. La diseminación extrapulmonar ocurre principalmente en personas con exposición intensa al hongo o con alteraciones en la inmunidad, aproximadamente una cuarta parte de los casos diseminados compromete las meninges, dando lugar a cuadros graves como meningitis, meningoencefalitis o meningomielitis; estos pueden manifestarse con cefalea intensa, fiebre, alteraciones neurológicas o psiquiátricas; y, en casos avanzados, hidrocefalia o parálisis; en efecto, estas formas tienen una alta mortalidad, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, receptores de trasplantes, personas con neoplasias hematológicas, infección por VIH o mujeres embarazadas. Por otra parte, las manifestaciones cutáneas en la diseminación pueden incluir úlceras, verrugas, pústulas, abscesos, placas infiltradas o gomas, localizadas principalmente en cabeza, cuello y tórax; la infección también puede alcanzar huesos y articulaciones, generando fístulas con drenaje de material purulento que contiene el hongo en su fase parasitaria. En algunos casos, las lesiones aparecen en sitios previamente traumatizados, fenómeno conocido como *locus minoris resistentiae*; además, puede haber compromiso de ganglios linfáticos, bazo, hígado y otros órganos, siendo más frecuente en cadenas ganglionares cervicales, axilares y supraclaviculares; aunque poco común, también se han descrito casos con afectación de tráquea, bronquios, tubo digestivo y endocardio. El espectro clínico de la coccidioidomicosis es amplio y puede simular muchas otras enfermedades, lo que dificulta su diagnóstico; las personas con VIH son especialmente vulnerables y en ellas la enfermedad puede adoptar formas sistémicas graves; en este sentido, se han reportado casos con adenopatías generalizadas y reacciones inflamatorias intensas asociadas al síndrome de reconstitución inmunológica; aunque la fungemia es rara, puede presentarse en pacientes con VIH sin tratamiento o en aquellos que reciben inmunosupresores como corticosteroides, ciclosporina o

inhibidores del TNF-alfa; es decir, en este grupo de alto riesgo, la diseminación extrapulmonar es frecuente, con afectación hepática, esplénica y del sistema nervioso central y una mortalidad que puede superar el 60%. Luego de esta revisión, es fundamental reconocer la diversidad de manifestaciones clínicas de esta micosis, su relación con factores inmunológicos, ambientales; y, la importancia de un diagnóstico temprano para evitar complicaciones graves (Boro et al., 2022).

Diagnóstico

La coccidioidomicosis puede extenderse más allá del sistema respiratorio y comprometer múltiples órganos; entre los sitios más frecuentemente afectados se encuentran los ganglios linfáticos, así como el bazo, hígado, piel y estructuras respiratorias como la tráquea y los bronquios; aunque es poco habitual, también puede localizarse en el tubo digestivo o en el corazón; esta diversidad de manifestaciones clínicas ha llevado a que se la conozca como una gran imitadora, porque puede simular muchas otras enfermedades. En personas con infección por VIH, particularmente aquellas que no reciben tratamiento antirretroviral, la enfermedad puede evolucionar de forma agresiva; también se han documentado casos graves tras la reconstitución inmunológica; es decir, en estos pacientes, la diseminación extrapulmonar es frecuente y puede comprometer el sistema nervioso central, el hígado y el bazo, con una elevada tasa de mortalidad; las mujeres embarazadas y los pacientes inmunosuprimidos constituyen otros grupos de alto riesgo. El diagnóstico micológico puede iniciarse con muestras respiratorias como esputo, exudado o lavado gástrico; estas se procesan con hidróxido de potasio o yodopovidona para observar al microscopio esférulas de gran tamaño, con doble pared y múltiples endosporas internas; tinciones especiales como PAS, Gomori-Grocott o Papanicolaou permiten resaltar estas estructuras y el uso de blanco de calcoflúor facilita su detección mediante fluorescencia, aunque no permite visualizar las endosporas con nitidez (Boro et al., 2022).

El cultivo del hongo representa un riesgo biológico considerable, por lo que solo debe realizarse en laboratorios con medidas estrictas de bioseguridad; inicialmente, las colonias son lisas, pero con el tiempo adquieren un aspecto velloso o algodonoso, con tonalidades blanco-grisáceas o amarillentas; al microscopio, se observan hifas delgadas y segmentadas, junto con artroconidios rectangulares y estructuras como artroclamidosporas. La inoculación experimental en animales también ha sido utilizada como método diagnóstico; en modelos como hámsteres o cobayos, la infección puede inducirse fácilmente y las esférulas aparecen en pocos días, en estos modelos, se han observado infecciones localizadas o generalizadas, incluyendo orquitis. Desde el punto de vista serológico, se han desarrollado pruebas sensibles que

detectan antígenos purificados mediante técnicas como ELISA o fijación del complemento; se han identificado proteínas específicas, como un polipéptido de 19 kDa y se han implementado métodos moleculares como la PCR y sondas de ADN, que permiten confirmar la presencia del hongo incluso en tejidos fijados; en pacientes asintomáticos, se ha detectado una proteína llamada lectina de unión a manosa, que podría tener valor pronóstico. En el análisis histológico, los pulmones muestran una respuesta granulomatosa alrededor de las esférulas, con presencia de células gigantes, linfocitos y fibrosis; en fases avanzadas, puede haber necrosis o calcificación; las lesiones cutáneas pueden presentar hiperplasia con ulceración, granulomas o estructuras similares a las observadas en sarcoidosis. Los estudios por imágenes no ofrecen hallazgos específicos, pero pueden revelar consolidaciones pulmonares, cavidades, nódulos calcificados, linfadenopatías o lesiones óseas; en casos con compromiso del sistema nervioso central, la resonancia magnética y la tomografía computarizada son útiles para detectar masas epidurales o compresión medular; por su parte, las lesiones óseas suelen afectar el esqueleto axial y pueden manifestarse como osteomielitis, periostitis o cavidades líticas. El diagnóstico diferencial es amplio y debe considerar múltiples patologías; en el aparato respiratorio, puede confundirse con infecciones virales o bacterianas, tuberculosis, histoplasmosis o paracoccidioidomicosis; por otra parte, las lesiones cutáneas u óseas pueden parecerse a sífilis, leishmaniasis, esporotricosis, micetoma o incluso neoplasias; en consecuencia, es fundamental diferenciar las esférulas de *Coccidioides* de otros hongos como *Cryptococcus*, *Candida*, *Rhinosporidium seeberi* o *Blastomyces* y no confundirlas con los esporangios de mucorales que pueden aparecer en cultivos (Boro et al., 2022).

Tratamiento

El tratamiento de la coccidioidomicosis debe individualizarse según la presentación clínica, la extensión de la enfermedad y las condiciones del paciente; en casos leves, especialmente cuando la infección pulmonar no presenta complicaciones, el manejo puede limitarse a reposo y tratamiento sintomático con analgésicos, antipiréticos o antitusígenos; si la tos es productiva, se pueden emplear expectorantes. En situaciones donde hay síntomas pulmonares más intensos y localizados, como hemoptisis asociada a cavitaciones, puede ser necesaria una intervención quirúrgica, como una lobectomía o resección segmentaria; cuando la enfermedad se presenta de forma más severa, el tratamiento de elección es la anfotericina B, administrada por vía intravenosa en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, sin exceder un total acumulado de 1 a 3 gramos durante un periodo de hasta seis meses. El inicio del tratamiento debe ser gradual, con dosis diluidas en solución glucosada y administradas lentamente bajo estricta vigilancia; la dosis se incrementa

progresivamente según la tolerancia del paciente y su función renal, este fármaco puede provocar efectos adversos como fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos y nefrotoxicidad, por lo que es fundamental monitorear parámetros como urea y creatinina; por lo que, la administración previa de antihistamínicos o corticosteroides puede ayudar a mitigar estas reacciones. En algunos casos, los efectos secundarios impiden alcanzar la dosis terapéutica ideal; si hay intolerancia, se puede suspender temporalmente el tratamiento y reiniciarlo con una dosis menor tras un breve descanso; en casos de meningitis, la anfotericina B puede administrarse por vía intratecal en pequeñas dosis espaciadas. Para pacientes con enfermedad diseminada o compromiso del sistema nervioso central que no responden adecuadamente a la anfotericina, el posaconazol, a dosis de 800 mg diarios, ha mostrado eficacia; en mujeres embarazadas con formas diseminadas, la anfotericina B sigue siendo la opción más segura, porque los azoles están contraindicados por su potencial teratogénico; por otra parte, las formulaciones lipídicas o liposomales de anfotericina B, en dosis de 3 a 6 mg/kg/día, ofrecen un mejor perfil de seguridad (Peçanha-Pietrobon et al., 2023).

Otras alternativas incluyen el miconazol intravenoso, aunque su uso es limitado por su toxicidad; el ketoconazol ha sido utilizado en formas cutáneas u óseas, pero su uso prolongado puede causar hepatotoxicidad y alteraciones hormonales, por lo que se reserva para casos específicos. Los triazoles como el itraconazol y el fluconazol son opciones más seguras y efectivas en muchos casos; el itraconazol se administra por vía oral en dosis de 200 a 400 mg diarios y puede combinarse con anfotericina en cuadros graves; el fluconazol, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, es especialmente útil en el tratamiento de la meningitis coccidioidal; también se han investigado terapias experimentales, como la nikomicina Z, que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular del hongo; en efecto, se han probado nuevas formulaciones de polienos y equinocandinas como la caspofungina, sola o en combinación con triazoles. Antifúngicos más recientes como el voriconazol y el posaconazol han sido utilizados en humanos, aunque la experiencia clínica aún es limitada. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos primarios, que tienden a resolverse espontáneamente; solo una pequeña proporción de pacientes desarrolla complicaciones graves como meningitis; en casos diseminados, el tratamiento suele ser efectivo, aunque pueden presentarse recaídas. La mayoría de los pacientes que superan la infección desarrollan inmunidad duradera; por otra parte, en mujeres embarazadas, el pronóstico ha mejorado gracias al diagnóstico temprano y al uso adecuado de anfotericina B. Finalmente, las estrategias preventivas se enfocan en reducir la exposición al hongo en zonas endémicas, especialmente en personas con mayor riesgo, como trabajadores rurales, personal militar, arqueólogos, embarazadas,

pacientes inmunosuprimidos y personal de laboratorio; entre las medidas implementadas se incluyen la pavimentación de caminos, la siembra de césped, la reforestación y el uso de fungicidas para disminuir la dispersión de esporas desde el suelo; en el ámbito de laboratorio, es crucial evitar el crecimiento excesivo del hongo en cultivos, después de diez días, se recomienda cubrir los cultivos con agua para prevenir la liberación de esporas; las muestras deben desinfectarse con formol antes de su observación microscópica. Aunque se ha desarrollado una vacuna eficaz en modelos animales, aún no se ha logrado una protección efectiva en humanos; actualmente se investigan nuevas vacunas, incluyendo formulaciones con esférulas inactivadas y vacunas recombinantes basadas en proteínas del hongo (Peçanha-Pietrobom et al., 2023).

Paracoccidioidomicosis

A inicios del siglo XX, se describió por primera vez una enfermedad que afectaba principalmente las mucosas y los ganglios linfáticos y que fue interpretada como una forma de granuloma de origen fúngico. El agente responsable fue identificado como un hongo dimorfo y en ese momento se lo agrupó dentro de un conjunto de micosis conocidas como hifoblastomicosis; con el tiempo, se profundizó en el estudio de sus características clínicas e histológicas, lo que llevó a proponer un nuevo nombre para el hongo, relacionándolo con levaduras del grupo de los ascomicetos; a medida que avanzaron las investigaciones, se descubrió que este hongo era capaz de inducir una respuesta inmunológica significativa en el huésped, evidenciada por la producción de anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad cutánea; esto motivó una reclasificación taxonómica, separándolo de otros hongos similares y estableciendo una entidad clínica propia. El nombre definitivo del género se propuso tras observar su comportamiento dimórfico en cultivo y sus rasgos morfológicos distintivos; desde entonces, el hongo ha sido objeto de numerosos estudios en Sudamérica, que han aportado información valiosa sobre su distribución geográfica, su interacción con el sistema inmune, su respuesta a tratamientos antifúngicos y su ecología. Durante el siglo pasado, los primeros tratamientos incluyeron el uso de sulfonamidas, aunque posteriormente se incorporó la anfotericina B como antifúngico de referencia; el hongo ha sido aislado ocasionalmente en ambientes naturales, especialmente en suelos húmedos y en animales silvestres, lo que ha permitido comprender mejor su ciclo ecológico; con el desarrollo de técnicas moleculares, se identificaron variantes genéticas del género *Paracoccidioides*; y, hoy se reconoce que incluye al menos cuatro especies distintas, una de ellas comparte un ancestro evolutivo que se remonta a más de 30 millones de años. A lo largo del tiempo, esta enfermedad ha recibido diferentes

denominaciones, como blastomicosis sudamericana, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida o granuloma paracoccidioidal; actualmente, se la reconoce como una micosis sistémica causada por un hongo dimorfo del género *Paracoccidioides*; la infección se produce por inhalación de conidios, que se alojan inicialmente en el aparato respiratorio; desde allí, la enfermedad puede permanecer sin síntomas o evolucionar hacia formas clínicas agudas, subagudas o crónicas, con posibilidad de diseminarse a mucosas orales y faríngeas, ganglios linfáticos, piel, huesos o vísceras; en ausencia de diagnóstico y tratamiento oportuno, puede llegar a ser potencialmente mortal; en efecto, esta breve introducción es esencial, porque permite comprender la evolución histórica del diagnóstico y tratamiento de esta micosis, así como su relevancia clínica en regiones endémicas de América Latina (Arenas, 2019).

Desde la perspectiva epidemiológica, la paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica de América Latina, especialmente prevalente en regiones húmedas y subtropicales; se estima que alrededor de diez millones de personas han estado expuestas al hongo *Paracoccidioides*, aunque solo un pequeño porcentaje aproximadamente el 2%, desarrolla la enfermedad de forma sintomática. La verdadera magnitud del problema es difícil de determinar, porque no se trata de una enfermedad de notificación obligatoria; en zonas endémicas, se calcula que hasta la mitad de la población ha tenido contacto con el hongo y cerca del 30% podría presentar infecciones subclínicas; estudios con pruebas intradérmicas en niños han mostrado una prevalencia cercana al 5%. El número de casos clínicamente evidentes asciende a varios miles, con una incidencia anual que puede alcanzar hasta 3 casos por cada 100,000 habitantes en áreas de alta endemidad; aunque puede afectar a personas de cualquier edad, sexo o grupo étnico, es mucho más frecuente en hombres adultos, especialmente entre los 30 y 50 años; esta diferencia de género es menos marcada en la infancia, donde la distribución entre niños y niñas es más equilibrada, la enfermedad es más común en personas que viven o trabajan en zonas rurales o periurbanas, particularmente en trabajadores agrícolas. En este sentido, diversos factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad, entre ellos condiciones que comprometen la inmunidad, como la desnutrición o el uso de inmunosupresores; también se han identificado factores hormonales y genéticos que podrían influir en la susceptibilidad, incluyendo ciertos alelos del sistema HLA como HLA-A9, B13, B40 y DRB1*11, que se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes afectados; es importante destacar que la transmisión no ocurre de persona a persona; en la naturaleza, el hongo ha sido aislado en animales silvestres como el armadillo de nueve bandas, cuya distribución coincide con las zonas endémicas de la enfermedad (Arenas, 2019).

Esta micosis se ha asociado con inmunodeficiencias, especialmente con el VIH/SIDA y tiende a manifestarse con mayor severidad en adultos jóvenes inmunocomprometidos; su distribución geográfica está restringida a una franja intertropical, en un corredor ecológico caracterizado por precipitaciones anuales entre 500 y 2,000 mm, temperaturas que oscilan entre 14 y 30 °C y altitudes promedio de 1000 metros sobre el nivel del mar. Esta región, conocida como reservárea, representa el hábitat natural del hongo, donde puede mantenerse en el ambiente y causar infecciones en humanos; algunos países de América del Sur presentan una alta carga de enfermedad, con miles de casos diagnosticados, especialmente en regiones del sur y centro, también se ha documentado la presencia del hongo en otras áreas de Sudamérica, Centroamérica y algunas islas del Caribe. Los casos detectados fuera del continente americano son excepcionales; y, por lo general, están relacionados con viajes a zonas endémicas; por lo tanto, es fundamental comprender no solo la biología del hongo y su comportamiento clínico, sino también su contexto epidemiológico y ecológico, porque estos factores son clave para el diagnóstico, prevención y control de esta importante micosis sistémica (Arenas, 2019).

Etiología y patogenia

Paracoccidioides brasiliensis es un hongo que tiene la capacidad de cambiar de forma dependiendo del ambiente en el que se encuentre; en la naturaleza, se presenta como un micelio, una estructura filamentosa, pero al ingresar al cuerpo humano se transforma en una levadura, que es su forma patógena. Gracias a los avances en biología molecular, se ha reclasificado dentro del filo *Ascomycota*, en la familia *Onygenaceae* y se ha identificado que está estrechamente relacionado con otros hongos dimórficos como *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*; actualmente, se reconocen varias especies dentro del complejo *Paracoccidioides*, entre ellas *P. brasiliensis* (S1), PS2, PS3 y *P. lutzii*, esta última con diferencias genéticas más marcadas. La forma levaduriforme, que es la que se encuentra en el hospedero, está compuesta por células grandes, redondeadas y multinucleadas, con múltiples brotes; su pared celular tiene una estructura compleja: una capa externa densa rica en α -glucanos y una interna más homogénea con glucanos y quitina; en contraste, la fase micelial tiene una pared con β -glucanos y quitina, pero con una organización distinta; este cambio morfológico puede inducirse en laboratorio mediante variaciones de temperatura, lo que también modifica la composición de la pared celular. Durante la conversión de micelio a levadura y en la fase parasitaria, se incrementa la actividad del gen *Pbgapdh*, que codifica la enzima GAPDH, un marcador importante en estos procesos; además, se ha identificado una glucoproteína de 43 kDa, conocida como PbGP43, que no solo se utiliza en pruebas inmunológicas experimentales, sino

que también participa activamente en la respuesta inflamatoria del hospedero, estimulando células del sistema inmune como linfocitos T y macrófagos (Hahn et al., 2022).

Entre los factores que aumentan la capacidad del hongo para causar enfermedad destacan los β -glucanos de la pared celular y la glucoproteína Gp43; esta última tiene la capacidad de degradar proteínas estructurales como colágeno, elastina y facilita la adhesión del hongo a componentes de la matriz extracelular, lo que favorece su diseminación en los tejidos. En este sentido, aunque aún no se ha identificado con certeza el reservorio natural de *Paracoccidioides*, se sospecha que habita en suelos húmedos y ácidos, como los de cafetales y cañaverales; también se ha propuesto que pudiera mantenerse en animales de sangre fría o en ambientes acuáticos; la infección se produce principalmente por inhalación de esporas, aunque en casos raros puede ocurrir por contacto directo o ingestión. Una vez en el organismo, el hongo suele establecerse en los pulmones, donde inicia una respuesta inflamatoria que puede permitir su diseminación a otros órganos, especialmente del sistema reticuloendotelial; en personas con un sistema inmune competente, la infección suele ser asintomática o resolverse espontáneamente, aunque puede permanecer latente; en efecto, la evolución clínica depende de factores como la respuesta inmunológica del hospedero, la virulencia del hongo y las condiciones ambientales. El dimorfismo y la composición de la pared celular son elementos clave en la patogenia, porque los glucanos contribuyen a la virulencia y los glucomananos estimulan la inmunidad innata; en este contexto, la respuesta inmunitaria celular, especialmente la de tipo Th1, es fundamental para controlar la infección, esta respuesta se caracteriza por la activación de macrófagos y linfocitos T, formación de granulomas y limitación de la replicación del hongo; sin embargo, si la infección progresa, puede observarse un cambio hacia una respuesta Th2, con activación de linfocitos B, aumento de IgE, disminución de linfocitos CD4+ y una producción elevada de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 y TGF- β , lo que favorece la inmunosupresión. En formas agudas, especialmente en jóvenes, se ha observado un aumento de IL-18 y otras moléculas relacionadas con la inflamación; por otra parte, estudios in vitro han demostrado que los linfocitos T expuestos al hongo presentan una mayor expresión de caspasas 8 y 9, lo que los hace más propensos a la apoptosis; por otro lado, la IL-18 parece tener un efecto protector al estimular una respuesta inmunitaria más eficaz. A pesar de que hombres y mujeres están expuestos por igual al hongo, la enfermedad es más frecuente en varones, posiblemente debido a que el β -estradiol inhibe la conversión del hongo a su forma patógena, lo que explicaría la menor incidencia en mujeres en edad fértil. La infección puede clasificarse según la respuesta del sistema inmune, en

personas sanas suele presentarse una forma regresiva o subclínica; en cambio, en individuos con alteraciones inmunológicas, pueden desarrollarse formas más graves, como la paracoccidioidomicosis juvenil o la forma crónica del adulto; también existe una forma oportunista en pacientes inmunosuprimidos; clínicamente, la enfermedad puede manifestarse de manera aguda o crónica, afectar un solo órgano o varios sistemas, o en su defecto permanecer latente; las presentaciones clínicas incluyen formas pulmonares, diseminadas, mucocutáneas, ganglionares, viscerales o combinadas (Hahn et al., 2022).

Clínica

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica que puede permanecer latente durante largos periodos, con un periodo de incubación que varía desde semanas hasta décadas; la forma pulmonar es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, observándose en más de la mitad de los casos, los síntomas respiratorios suelen ser inespecíficos e incluyen tos persistente, expectoración, disnea e incluso hemoptisis; estos signos se acompañan comúnmente de fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia, lo que puede dificultar su diferenciación de otras enfermedades respiratorias crónicas. Una de las características clínicas más distintivas es la afectación de la mucosa oral, las lesiones pueden comprometer encías, paladar, lengua, labios y otras estructuras bucales, presentándose como úlceras y nódulos agrupados en placas con aspecto de tejido de granulación, a menudo con puntos hemorrágicos; esta presentación, conocida como estomatitis moriforme, puede causar dolor intenso al comer o tragar, lo que conlleva a desnutrición severa e incluso riesgo de muerte; en este sentido, en algunos casos, la fibrosis resultante limita la apertura bucal, también pueden observarse macroqueilia, hipersalivación; y, en etapas avanzadas, perforación del paladar. Cuando las lesiones afectan la región centrofacial, se produce un engrosamiento de los tejidos blandos que da lugar a la apariencia característica denominada boca de tapir; la extensión de las lesiones hacia la faringe, laringe y tráquea puede alterar la voz y destruir estructuras como el velo del paladar o la epiglotis. Las manifestaciones cutáneas suelen localizarse alrededor de la boca, nariz; y, se presentan como lesiones nodulares, ulceradas, verrugosas o vegetantes, de evolución lenta y generalmente indoloras; aunque poco frecuente, también puede haber compromiso ocular o periungueal, con pérdida de uñas (Hahn et al., 2022).

El sistema linfático suele estar involucrado, especialmente en regiones cervicales, axilares, inguinales y supraclaviculares, donde los ganglios se agrandan, se endurecen y pueden volverse dolorosos, con posibilidad de supuración o fistulización; además, pueden afectarse ganglios mediastínicos, el bazo y órganos como el sistema urinario y el aparato osteoarticular. Otras

localizaciones menos comunes incluyen el tracto gastrointestinal, glándulas suprarrenales, páncreas y sistema nervioso central; en efecto, cuando la laringe está comprometida, las lesiones pueden simular neoplasias malignas, acompañadas de disfonía, disnea, disfagia y tos; la afectación digestiva puede manifestarse con dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento y en casos graves, con enterocolitis o incluso obstrucción biliar; curiosamente, se han documentado casos de apendicitis, abdomen agudo y masas abdominales con ascitis; las formas genital y anorrectal son extremadamente raras. La forma subaguda de la enfermedad se caracteriza por un deterioro rápido del estado general, que puede ser letal si no se trata, aunque también existen formas crónicas; en efecto, las presentaciones exclusivamente cutáneas o diseminadas sin compromiso sistémico son poco frecuentes; en niños, la forma diseminada es la más común, con predominio de lesiones cutáneas, mientras que la afectación pulmonar o mucosa es menos habitual; también pueden presentarse manifestaciones oculares y neurológicas que imitan infecciones como la toxoplasmosis. En pacientes con VIH, la enfermedad suele aparecer en fases avanzadas, especialmente cuando el recuento de linfocitos T CD4 cae por debajo de 200 células/ μ L y no se administra profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, en estos casos, los síntomas incluyen fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas; las pruebas serológicas pueden ser negativas y el cuadro clínico se asemeja a las formas agudas o subagudas, con una marcada afinidad por el sistema fagocítico-mononuclear (Hahn et al., 2022).

Las lesiones cutáneas pueden adoptar múltiples formas, incluyendo pápulas, nódulos, úlceras y vegetaciones con punteado hemorrágico superficial; en algunos pacientes, las únicas manifestaciones son lesiones óseas, localizadas principalmente en costillas, hombros y parte proximal del húmero. Cuando el sistema nervioso central está comprometido, lo cual ocurre en las formas diseminadas, pueden presentarse cuadros de meningoencefalitis, meningitis, meningoradiculitis o síndromes que simulan tumores cerebrales, con síntomas como convulsiones, hemiparesia, alteraciones del equilibrio, cefalea e hidrocefalia; por otro lado, durante el embarazo, la infección puede tener consecuencias graves, incluyendo la muerte fetal; además, se ha observado una asociación con otras enfermedades como tuberculosis, neoplasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en aproximadamente el 10% de los casos, lo que puede complicar aún más el diagnóstico y manejo clínico (Hahn et al., 2022).

Diagnóstico

El diagnóstico de la paracoccidioidomicosis comienza con la observación directa de muestras clínicas como esputo, exudados o fragmentos de biopsias, tratadas con hidróxido de potasio o yodopovidona; al microscopio, se identifican levaduras grandes, de forma esférica u ovalada, con paredes celulares dobles bien definidas y múltiples brotes, estas células pueden alcanzar tamaños de hasta 60 micrómetros; un hallazgo característico es la disposición radial de células hijas alrededor de una célula madre, formando una imagen conocida como rueda de timón u orejas de ratón, visible también con tinciones como Giemsa o Wright. El cultivo del hongo se realiza en medios como agar Sabouraud o agar chocolate, incubados a 25 °C; en efecto, el crecimiento es lento, pudiendo tardar entre uno y tres meses, inicialmente, las colonias son lisas y de color blanco-amarillento, pero con el tiempo adquieren una textura aterciopelada y colores que van del rosado al marrón claro; el reverso de la colonia suele tornarse café-amarillento; en este sentido, para estudiar la fase levaduriforme, se utilizan medios enriquecidos como agar sangre o cerebro-corazón incubados a 37 °C, con suplementos como tiamina para favorecer el crecimiento. En la fase micelial, el examen microscópico revela hifas tabicadas y ramificadas, algunas con formas espiraladas, además de clamidosporas y microaleuriosporas; en condiciones de baja glucosa, pueden aparecer artroconidios, en la fase levadura, se observan células con múltiples yemas, lo que facilita su identificación (Hahn et al., 2022).

Los estudios histopatológicos en lesiones de piel y mucosas muestran hiperplasia epitelial, queratinización, microabscesos y una mezcla de inflamación aguda y crónica; se identifican linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas, junto con estructuras fúngicas teñidas con hematoxilina-eosina, PAS o tinciones argénticas como Gomori-Grocott; las células madre del hongo pueden medir hasta 40 micrómetros, con esporas hijas unidas por una base estrecha. Como parte del abordaje diagnóstico, se recomiendan pruebas generales de laboratorio como biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, pruebas hepáticas y renales, electrolitos, radiografía de tórax y ecografía abdominal; la intradermorreacción con antígeno paracoccidioidínico, derivado de la fase levadura, puede evaluar la respuesta inmune celular: una induración mayor a 10 mm indica una respuesta conservada, mientras que un resultado negativo en un paciente con enfermedad activa sugiere anergia; no obstante, pueden presentarse falsos positivos en otras micosis profundas. Las pruebas inmunológicas permiten detectar anticuerpos y antígenos, útiles tanto para confirmar el diagnóstico como para monitorear la evolución clínica; en efecto, en fases tempranas, se elevan los niveles de IgE e IgG, mientras que la IgA puede variar; en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con VIH, los

anticuerpos pueden no ser detectables; los antígenos derivados de la pared celular pueden generar reacciones cruzadas, por lo que se prefieren aquellos obtenidos de cultivos filtrados o fracciones citoplasmáticas (Hahn et al., 2022).

Entre las pruebas serológicas más utilizadas están la inmunodifusión y la fijación del complemento; la inmunodifusión en agar tiene alta sensibilidad y especificidad, especialmente con antígenos de la fase levadura; las bandas de precipitación observadas se correlacionan con la severidad clínica: las bandas 1 y 2 son específicas, mientras que la tercera puede cruzar con otros hongos; estas bandas tienden a desaparecer con un tratamiento eficaz. Otras técnicas serológicas incluyen ELISA, Western blot, inmunoelectroforesis, aglutinación, inmunofluorescencia y detección de antígenos recombinantes; la glucoproteína Gp43, obtenida de cultivos en fase levadura, es el principal marcador serológico, con una sensibilidad cercana al 90% y especificidad del 100%; también se ha empleado enzoinmunoensayo con inhibición competitiva, especialmente en muestras de lavado broncoalveolar o citología de lesiones orales. El diagnóstico molecular se apoya en técnicas como PCR, RAPD, RFLP y cariotipificación por electroforesis, útiles tanto para confirmar la infección como para estudios epidemiológicos; en este sentido, la técnica LAMP (amplificación isotérmica mediada por bucles) ha demostrado ser eficaz para la detección rápida del ADN del hongo. En estudios por imágenes, las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados bilaterales de tipo alveolar, intersticial o micronodular, con un patrón moteado similar a copos de nieve; también pueden observarse cavitaciones, adenopatías hiliares y fibrosis; en casos crónicos, la fibrosis pulmonar puede ser extensa, afectando hasta la mitad del parénquima. Por su parte, las tomografías permiten visualizar nódulos submucosos y engrosamientos traqueales; en el sistema óseo, pueden detectarse áreas de osteólisis, especialmente en costillas y huesos largos. En este contexto, es de utilidad realizar los diagnósticos diferenciales que pueden incluir, enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas como tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, leishmaniasis mucocutánea, granulomatosis con poliangitis, linfomas, sarcoidosis y otras micosis profundas; en efecto, a nivel microscópico, puede confundirse con hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.* y *Lacazia loboi*. Entre las complicaciones más graves se encuentra la insuficiencia suprarrenal, especialmente en pacientes con antecedentes de tabaquismo o coinfección con otras micosis, también pueden presentarse infecciones bacterianas secundarias y estenosis en vías respiratorias o digestivas, producto de fibrosis cicatricial, lo que agrava el pronóstico si no se detecta y trata oportunamente (Hahn et al., 2022).

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la paracoccidioidomicosis varía según la forma clínica de presentación de la micosis; en este sentido, en pacientes con infección subclínica, el sistema inmunológico puede controlar la enfermedad sin necesidad de tratamiento farmacológico; sin embargo, cuando se manifiestan síntomas, el itraconazol es el antifúngico de elección, este triazol de segunda generación se administra en dosis de 100 a 300 mg diarios, durante un periodo que puede extenderse entre seis meses y un año; el fluconazol representa una alternativa eficaz, con un esquema similar de dosificación y duración mínima de cuatro meses, aunque en algunos casos se puede reducir la dosis conforme avanza la mejoría clínica; en este contexto, ambos fármacos presentan un perfil de seguridad favorable y menor toxicidad en comparación con el ketoconazol, aunque aún no se ha definido con exactitud la duración ideal del tratamiento, existiendo riesgo de recaídas incluso tras terapias prolongadas. En contextos donde los antifúngicos más modernos no están disponibles, el ketoconazol puede utilizarse como opción terapéutica; se inicia con 400 mg diarios hasta lograr la resolución de las lesiones, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg diarios durante al menos tres años; para las formas graves o diseminadas, se reserva la anfotericina B, comenzando con 0.25 mg/kg/día y aumentando progresivamente hasta 0.5 mg/kg diarios o 1 mg/kg en días alternos, según la tolerancia del paciente; en casos con compromiso del sistema nervioso central, se ha empleado la vía intratecal. También se ha documentado buena respuesta con terbinafina 250 mg dos cada 12 horas por seis meses y voriconazol (Hahn et al., 2022).

Las lesiones pulmonares suelen mostrar mejoría en los primeros seis meses de tratamiento, aunque las cavitaciones pueden requerir hasta un año para resolverse completamente; la suspensión del tratamiento no debe considerarse hasta que el paciente haya permanecido al menos dos años sin síntomas, con radiografías torácicas estables y pruebas serológicas negativas o en fase de cicatrización; además, una prueba cutánea positiva con antígeno de paracoccidioidina puede indicar una respuesta inmune celular adecuada. Actualmente se recomienda el uso de trimetoprim-sulfametoxazol como alternativa terapéutica; el esquema sugerido inicia con 160/800 mg cada 12 horas durante un mes, seguido de una dosis reducida de 80/400 mg que puede mantenerse a largo plazo; también se ha propuesto una dosis acumulativa de 30 mg/kg de anfotericina B o el uso de itraconazol entre 100 y 200 mg diarios como opciones válidas. Estudios experimentales en modelos animales han mostrado resultados alentadores con la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol y ajoeno, un compuesto con propiedades antifúngicas, antiparasitarias y antitumorales; asimismo, se están explorando

terapias inmunomoduladoras, como el uso de linfocinas o glucanos intravenosos que estimulan la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α ; entre las estrategias en desarrollo destaca una posible vacuna basada en la glucoproteína Gp43, diseñada para inducir una respuesta inmune protectora frente al hongo. En lo que respecta al pronóstico de la enfermedad, este depende en gran medida de su forma clínica; en efecto, en las presentaciones subclínicas, la evolución suele ser favorable; en tanto que, en los casos mucocutáneos, el tratamiento oportuno permite una recuperación adecuada. No obstante, en las formas crónicas pueden persistir secuelas como estenosis o fibrosis; en pacientes jóvenes con enfermedad diseminada, el curso clínico puede ser más agresivo y potencialmente mortal si no se interviene de manera adecuada (Hahn et al., 2022).

ACTIVIDADES

Actividad 1

¡Bienvenido a Cocci-Invaders-270879 – La batalla contra Immitis!

En esta misión académica te convertirás en un neutrófilo que debe navegar por el pulmón destruyendo las esférulas del hongo. Tu objetivo es eliminar al hongo disparando especies reactivas de oxígeno; conseguirás vencerlo con tu conocimiento: ¡Responde adecuadamente las preguntas!

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Cocci-Invaders-270879 – La batalla contra Immitis, en el siguiente enlace:
https://drive.google.com/file/d/1rZzJKp8nzH-_MfuxGw5GBsPuGjl8t0EP/view?usp=sharing
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Usa las flechas direccionales del teclado para navegar y la barra espaciadora para disparar especies reactivas de oxígeno.
- Cada 20 segundos aproximadamente se desplegará una pregunta de opción múltiple; si contestas incorrectamente perderás una vida.
- Cuando hayas culminado el cuestionario recibirás tus resultados; apruebas la actividad con un mínimo de 7/10 puntos.
- Tiempo estimado para la actividad: 5 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características clave de *Coccidioides immitis*.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de *Coccidioides immitis*. ¡Pon a prueba tu conocimiento y estrategia para vencer a este hongo patógeno! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, neutrófilo!

Actividad 2

¡Bienvenido a Histo-Ranger- Apocalipsis!

En esta misión académica te convertirás en un macrófago que debe navegar por los tejidos destruyendo a *Histoplasma capsulatum*. Tu objetivo es eliminar al hongo disparando Anfotericina B; conseguirás vencerlo con tu conocimiento: ¡Responde adecuadamente las preguntas!

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Histo-Ranger- Apocalipsis, en el siguiente enlace:
<https://drive.google.com/file/d/17S7jMj0ILHEoiU-ORqynmm6du8w7l8l8/view?usp=sharing>
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Usa las flechas direccionales del teclado para navegar y la tecla z si desea proyectar bombas de Anfotericina B o la tecla p para disparar rayos antifúngicos.
- Se desplegará preguntas de opción multiple; si contestas incorrectamente perderás una vida.
- Cuando hayas culminado el cuestionario finalizaras el videojuego con un mensaje de tu puntaje final.
- Tiempo estimado para la actividad: 5 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características clave de *Histoplasma capsulatum*.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de *Histoplasma capsulatum*. ¡Pon a prueba tu conocimiento y estrategia para vencer a este hongo patógeno! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, macrófago!

Actividad 3

¡Bienvenido a Paracox- Invasión 300!

En esta misión académica te convertirás en un macrófago que debe destruir a los especímenes de *Paracoccidioides brasiliensis* Tu objetivo es eliminar al hongo disparando Itraconazol; conseguirás vencerlo con tu conocimiento: ¡Responde adecuadamente las preguntas!

¿Cómo jugar?

- Accede al juego Paracox- Invasión 300, en el siguiente enlace:
https://drive.google.com/file/d/1rRi-j0_rgJjZL9Qd-EQBL1KRc_AwIB3L/view?usp=sharing
- Descárgalo en tu ordenador y ejecútalo.
- Usa las flechas direccionales del teclado para navegar y la barra espaciadora para disparar itraconazol.
- Se desplegará preguntas de opción múltiple; si contestas incorrectamente perderás una vida.
- Cuando hayas alcanzado 100 puntos el juego termina.
- Observa el comportamiento de los *paracoccidoides* que se acercan con gran interés al macrófago.
- Tiempo estimado para la actividad: 5 minutos

Esta actividad te permitirá identificar características clave de *Paracoccidoides brasiliensis*.

Recomendación:

Antes de jugar, repasa las características clínicas y diagnósticas de *Paracoccidoides brasiliensis*. ¡Pon a prueba tu conocimiento y estrategia para vencer a este hongo patógeno! Tu criterio clínico es la clave para el éxito. ¡Buena suerte, macrófago!

BIBLIOGRAFÍA

- Bento, J. T., Coelho, A. C., Rebelo, H., & Mesquita, J. R. (2025). *Histoplasma capsulatum* in bat species in Portugal. *Veterinary Sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/vetsci12020094>
- Brown, J. C., & Ballou, E. R. (2024). Is *Cryptococcus neoformans* a pleomorphic fungus? *Current Opinion in Microbiology*, 82(102539), 102539. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2024.102539>
- Chowdhary, A., Jain, K., & Chauhan, N. (2023). *Candida auris* genetics and emergence. *Annual Review of Microbiology*, 77, 583-602. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-032521-015858>
- Coker, O. O., Nakatsu, G., Dai, R. Z., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Ng, S. C., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2019). Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 68(4), 654-662. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178>
- Estes, W., Latt, L. D., Robishaw-Denton, J., Repp, M. L., Suri, Y., Chadaz, T., Boulton, C., & Riaz, T. (2024). Musculoskeletal manifestations of lower-extremity coccidioidomycosis: a case series. *Journal of Bone and Joint Infection*, 9(4), 197-205. <https://doi.org/10.5194/jbji-9-197-2024>
- Gallardo-Huizar, O. E., Lee, J., Kim, K., & Jeng, A. C. (2024). Miliary coccidioidomycosis mimicking tuberculosis: Case report and review of literature. *Medical Mycology Case Reports*, 46(100668), 100668. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2024.100668>

- Gopal, K., Bhaskaran, P. N., Moni, M., & Shashindran, N. (2024). *Aspergillus endocarditis*. *Indian Heart Journal*, 76(4), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.08.003>
- Jing, Q., Liu, R., Jiang, Q., Liu, Y., He, J., Zhou, X., Yu, O. Y., Chu, C.-H., Cheng, L., Ren, B., & Li, M. (2024). *Staphylococcus aureus* wraps around *Candida albicans* and synergistically escapes from Neutrophil extracellular traps. *Frontiers in Immunology*, 15, 1422440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1422440>
- Kõljalg, U., Nilsson, R. H., Abarenkov, K., Tedersoo, L., Taylor, A. F. S., Bahram, M., Bates, S. T., Bruns, T. D., Bengtsson-Palme, J., Callaghan, T. M., Douglas, B., Drenkhan, T., Eberhardt, U., Dueñas, M., Grebenc, T., Griffith, G. W., Hartmann, M., Kirk, P. M., Kohout, P., ... Larsson, K.-H. (2013). Towards a unified paradigm for sequence-based identification of fungi. *Molecular Ecology*, 22(21), 5271–5277. <https://doi.org/10.1111/mec.12481>
- Liu, C., Chen, Q., Fu, P., & Shi, Y.-Y. (2022). *Anncaliia algerae* microsporidiosis diagnosed by metagenomic next-generation sequencing, China. *Emerging Infectious Diseases*, 28(7), 1466–1470. <https://doi.org/10.3201/eid2807.212315>
- Mba, I. E., & Nweze, E. I. (2020). Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(10), 1797–1819. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03912-w>

- Motta, B. da S., Almeida-Silva, F., Teixeira, M. de M., Bernardes-Engemann, A. R., Almeida-Paes, R., de Macedo, P. M., & Zancopé-Oliveira, R. M. (2025). Paracoccidioides species circulating in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil: Updates into their genetic diversity. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 11(2), 134.
<https://doi.org/10.3390/jof11020134>
- Murray, P. R., Rosenthal, K., & Pfaller, M. A. (2021). *Microbiología Médica* (9a ed.). Elsevier.
- Ocaña-Pallarès, E., Williams, T. A., López-Escardó, D., Arroyo, A. S., Pathmanathan, J. S., Baptiste, E., Tikhonenkov, D. V., Keeling, P. J., Szöllősi, G. J., & Ruiz-Trillo, I. (2022). Divergent genomic trajectories predate the origin of animals and fungi. *Nature*, 609(7928), 747–753. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05110-4>
- Richards, T. A., Leonard, G., & Wideman, J. G. (2017). What defines the “kingdom” fungi? En *The Fungal Kingdom* (pp. 57–77). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555819583.ch3>
- Schwartz, V. U., & Jacobsen, I. D. (2014). Mucormycoses caused by Lichtheimia species. *Mycoses*, 57 Suppl 3(s3), 73–78.
<https://doi.org/10.1111/myc.12239>
- Seely, M., Sun, C. W., Smith, C., & Bender, N. R. (2025). A unique case of disseminated cutaneous coccidioidomycosis years after initial infection. *Cureus*, 17(3), e80033.
<https://doi.org/10.7759/cureus.80033>
- Sepúlveda, V. E., Rader, J. A., Li, J. J., Goldman, W. E., & Matute, D. R. (2024). Phenotypic characterization of cryptic species in

- the fungal pathogen Histoplasma. *MSphere*, 9(6), e0000924.
<https://doi.org/10.1128/msphere.00009-24>
- Sim, A. H., Kausar, N., Garcia-Chan, J. J., O'Neill, T., & Yerram, S. (2024). Atypical parkinsonism: An uncommon presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Cureus*, 16(8), e67676.
<https://doi.org/10.7759/cureus.67676>
- Zhou, S., Kauffman, C. A., & Miceli, M. H. (2025). Blastomycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 39(1), 163-181.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2024.11.010>
- Abdulazeem Abbass, O., Hassan, A. A. A., Hamed, R. H. A., Saeed, A. A., & Fahal, A. H. (2025). Orbital actinomadura madurae actinomycetoma: Case report and literature review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 19(4), e0013035.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013035>
- Ahmed, S. A., Bonifaz, A., González, G. M., Moreno, L. F., Menezes da Silva, N., Vicente, V. A., Li, R., & de Hoog, S. (2021). Chromoblastomycosis caused by Phialophora-proven cases from Mexico. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(2), 95.
<https://doi.org/10.3390/jof7020095>
- Almarhabi, H., Alharbi, A., Alfagi, R., & Al-Amri, A. (2025). Trichosporon species bloodstream infections in a tertiary care hospital in the western region of Saudi Arabia: A 7-year retrospective chart review from 2016 to 2022. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 63(4).
<https://doi.org/10.1093/mmy/myaf029>

- Ampel, N. M. (2020). Coccidioidomycosis: Changing concepts and knowledge gaps. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 354. <https://doi.org/10.3390/jof6040354>
- Andersen, P. L., Andersen, S. M. L., Henning, M. A. S., Svendsen, M. B., Astvad, K., Hald, M., Blomberg, M., & Saunte, D. M. L. (2025). Pityriasis versicolor. *Ugeskrift for laeger*, 187(14), 1–6. <https://doi.org/10.61409/V10240670>
- Ansley, J. F., Bernal-Sprekelsen, M., Butehorn, H. F., Todorov, S., Tzvetkov, V., Dougliis, F., Georgiev, K., & Moreira da Silva, F. (2025). Pooled analysis of 2 randomized clinical trials to evaluate the efficacy and safety of clotrimazole 1% otic solution for the treatment of otomycosis in adults. *Le Journal d'oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale [Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery]*, 54, 19160216251330628. <https://doi.org/10.1177/19160216251330629>
- Bento, J. T., Coelho, A. C., Rebelo, H., & Mesquita, J. R. (2025). Histoplasma capsulatum in bat species in Portugal. *Veterinary Sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/vetsci12020094>
- Boro, R., Iyer, P. C., & Walczak, M. A. (2022). Current landscape of coccidioidomycosis. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 8(4), 413. <https://doi.org/10.3390/jof8040413>
- Brown, J. C., & Ballou, E. R. (2024). Is Cryptococcus neoformans a pleomorphic fungus? *Current Opinion in Microbiology*, 82(102539), 102539. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2024.102539>

- Burrows, M., Miller, J., Liesman, R. M., & Bahr, N. C. (2024). Diagnostic accuracy of a novel lateral flow assay for histoplasmosis. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 62(7). <https://doi.org/10.1093/mmy/myae051>
- Cáceres, D. H., Gómez, B. L., Tobón, Á. M., Restrepo, Á., Chiller, T., Lindsley, M. D., Meis, J. F., & Verweij, P. E. (2023). Tackling histoplasmosis infection in people living with HIV from Latin America: From diagnostic strategy to public health solutions. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/jof9050558>
- Caplan, A. S., Todd, G. C., Zhu, Y., Sikora, M., Akoh, C. C., Jakus, J., Lipner, S. R., Graber, K. B., Acker, K. P., Morales, A. E., Rolón, R. M. M., Westblade, L. F., Fonseca, M., Cline, A., Gold, J. A. W., Lockhart, S. R., Smith, D. J., Chiller, T., Greendyke, W. G., ... Chaturvedi, S. (2024). Clinical course, antifungal susceptibility, and genomic sequencing of *Trichophyton indotineae* [Review of *Clinical course, antifungal susceptibility, and genomic sequencing of Trichophyton indotineae*]. *JAMA Dermatology (Chicago, Ill.)*, 160(7), 701–709. American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.1126>
- Chen, L., Hu, D., Zhang, C., Wu, T., Cheng, X., Hagen, F., Zhu, H., & Deng, S. (2024). Histoplasmosis: An epidemiological and clinical update in China, review and a case report. *Mycology*, 15(1), 101–109. <https://doi.org/10.1080/21501203.2023.2259934>

- Chowdhary, A., Jain, K., & Chauhan, N. (2023). *Candida auris* genetics and emergence. *Annual Review of Microbiology*, 77, 583–602. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-032521-015858>
- Clark, J. E., Kim, H. Y., van de Sande, W. W. J., McMullan, B., Verweij, P., Alastruey-Izquierdo, A., Chakrabarti, A., Harrison, T. S., Bongomin, F., Hay, R. J., Oladele, R., Heim, J., Beyer, P., Galas, M., Siswanto, S., Dagne, D. A., Roitberg, F., Gigante, V., Beardsley, J., ... Morrissey, C. O. (2024). *Eumycetoma* causative agents: A systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 62(6). <https://doi.org/10.1093/mmy/myae044>
- Coker, O. O., Nakatsu, G., Dai, R. Z., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Ng, S. C., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2019). Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 68(4), 654–662. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178>
- Curtis, K. L., Gold, J. A. W., Ritter, J. M., Rosen, T., Santos, D. W. C. L., Smith, D. J., & Lipner, S. R. (2025). Dermatologic fungal neglected tropical diseases-Part I. Epidemiology and clinical features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 92(6), 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.03.056>
- Derbyshire, M., Beatty, C., Matisko, M., Karunamurthy, A., & English, J. C., 3rd. (2022). *Phialophora* infection mimics pyogenic

granuloma in a patient with a renal transplant. *JAAD Case Reports*, 28, 87-89.

<https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.07.047>

Dierikx, T. H., Visser, D. H., de Meij, T., Versalovic, J., Leeftang, M. M., Cooper, C., & Pammi, M. (2025). Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates: a diagnostic test accuracy review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD011926.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011926.pub3>

Dsouza, P. A., Monteiro, R. C., Dias, M., Prabhu, S. H., Bhat, R. M., Jayaraman, J., & Martis, J. (2025). Beyond the surface: Decoding pityriasis versicolor through clinical, dermoscopic and microbiological exploration. *Indian Journal of Dermatology*, 70(1), 6-10.

https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_391_24

Estes, W., Latt, L. D., Robishaw-Denton, J., Repp, M. L., Suri, Y., Chadaz, T., Boulton, C., & Riaz, T. (2024). Musculoskeletal manifestations of lower-extremity coccidioidomycosis: a case series. *Journal of Bone and Joint Infection*, 9(4), 197-205.

<https://doi.org/10.5194/jbji-9-197-2024>

Gallardo-Huizar, O. E., Lee, J., Kim, K., & Jeng, A. C. (2024). Miliary coccidioidomycosis mimicking tuberculosis: Case report and review of literature. *Medical Mycology Case Reports*, 46(100668), 100668.

<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2024.100668>

- García-Carnero, L. C., & Martínez-Álvarez, J. A. (2022). Virulence factors of *Sporothrix schenckii*. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 8(3), 318. <https://doi.org/10.3390/jof8030318>
- Gopal, K., Bhaskaran, P. N., Moni, M., & Shashindran, N. (2024). *Aspergillus* endocarditis. *Indian Heart Journal*, 76(4), 240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.08.003>
- Gu, L., Deng, Y., Zhou, Y., Wang, W., Ren, D., & Xu, J. (2024). Efficacy analysis of endoscopic type 1 tympanoplasty for chronic suppurative otitis media with otomycosis. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 1455613241300891. <https://doi.org/10.1177/01455613241300891>
- Guevara, A., Vicente, V. A., de Souza Lima, B. J. F., Nery, A. F., Hagen, F., & Hahn, R. C. (2022). Chromoblastomycosis-leprosy co-infection in central west Brazil. Presentation of three cases and literature review. *Mycopathologia*, 187(4), 363-374. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00646-5>
- Gul, F., Kocak, O., Ozturk, A., & Ali Babademez, M. (2025). Otomycosis risk after non-suppurative middle ear surgery. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 91(2), 101552. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101552>
- Hahn, R. C., Hagen, F., Mendes, R. P., Burger, E., Nery, A. F., Siqueira, N. P., Guevara, A., Rodrigues, A. M., & de Camargo, Z. P. (2022). Paracoccidioidomycosis: Current status and future trends. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(4), e0023321. <https://doi.org/10.1128/cmr.00233-21>
- Harel, F., Robert-Gangneux, F., Gangneux, J.-P., & Guegan, H. (2024). Monocentric evaluation of the Novaplex

- dermatophyte multiplex qPCR assay in the diagnosis of dermatophytoses. *Journal of Clinical Microbiology*, 62(10), e0089424. <https://doi.org/10.1128/jcm.00894-24>
- Hernandez-Rodriguez, Y., Bullard, A. M., Busch, R. J., Marshall, A., & Vargas-Muñiz, J. M. (2025). Strategies for genetic manipulation of the halotolerant black yeast *Hortaea werneckii*: ectopic DNA integration and marker-free CRISPR/Cas9 transformation. *Microbiology Spectrum*, 13(1), e0243024. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02430-24>
- Hesarur, N., Seshagiri, D. V., Nagappa, M., Rao, S., Santosh, V., Chandrashekar, N., Reddy, N., Sharma, P. P., Kumari, P., Pruthi, N., Shukla, D., Saini, J., Taly, A. B., & Sinha, S. (2020). Case report: Chronic fungal meningitis masquerading as tubercular meningitis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 1473–1479. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0885>
- Higashi, Y., Imafuku, S., Tsuruta, N., Murotani, K., & Western Japan Inflammatory Skin Disease Research Group. (2024). Systemic therapy for psoriasis and the risk of cutaneous infections. *The Journal of Dermatology*, 51(7), 939–949. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17245>
- Iqbal, A. (2023). *Blastomycosis—Some Progress but Still Much to learn*. <https://doi.org/10.31219/osf.io/e2bu7>
- Jahr, C., Peruilh, L., Jiménez, M., Bobadilla, F., & Segovia, L. (2022). Cromoblastomycosis. Primer caso alóctono tratado en Chile. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad*

Chilena de Infectologia, 39(3), 349-353.

<https://doi.org/10.4067/s0716-10182022000200349>

Jaramillo Cartagena, A., Asowata, O. E., Ng, D., & Babady, N. E.

(2025). An overview of the laboratory diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Journal of Clinical Microbiology*, 63(3), e0036124.

<https://doi.org/10.1128/jcm.00361-24>

Jing, Q., Liu, R., Jiang, Q., Liu, Y., He, J., Zhou, X., Yu, O. Y., Chu, C.-

H., Cheng, L., Ren, B., & Li, M. (2024). *Staphylococcus aureus* wraps around *Candida albicans* and synergistically escapes from Neutrophil extracellular traps. *Frontiers in Immunology*, 15, 1422440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1422440>

Köljalg, U., Nilsson, R. H., Abarenkov, K., Tedersoo, L., Taylor, A. F.

S., Bahram, M., Bates, S. T., Bruns, T. D., Bengtsson-Palme, J., Callaghan, T. M., Douglas, B., Drenkhan, T., Eberhardt, U., Dueñas, M., Grebenc, T., Griffith, G. W., Hartmann, M., Kirk, P. M., Kohout, P., ... Larsson, K.-H. (2013). Towards a unified paradigm for sequence-based identification of fungi. *Molecular Ecology*, 22(21), 5271-5277.

<https://doi.org/10.1111/mec.12481>

Leite Júnior, D. P., Oliveira, E. C. de, Vasconcelos, K. R., Vivi-Oliveira,

V. K., Maia, M. L. da S., Oliboni, G. M., Macioni, M. B., Oliveira, I. D. de, Takahashi, J. P. F., Bonfietti, L. X., & Melhem, M. de S. C. (2024). Identification of *Trichosporon* yeast isolates from superficial infections in male patients from Central Brazil: an approach to the diversity of infections caused by this

- basidiomycete fungus. *Brazilian Journal of Biology*, 84, e280451. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.280451>
- Linder, K. A., Kauffman, C. A., & Miceli, M. H. (2023). Blastomycosis: A review of mycological and clinical aspects. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 9(1), 117. <https://doi.org/10.3390/jof9010117>
- Liu, C., Chen, Q., Fu, P., & Shi, Y.-Y. (2022). Anncaliia algerae microsporidiosis diagnosed by metagenomic next-generation sequencing, China. *Emerging Infectious Diseases*, 28(7), 1466–1470. <https://doi.org/10.3201/eid2807.212315>
- Liu, S., Zhi, H., Shen, H., Lv, W., Sang, B., Li, Q., Zhong, Y., Liu, Z., & Xia, X. (2022). Chromoblastomycosis: A case series from Eastern China. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(9), e0010800. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010800>
- Mannan, M., Nabeela, S., Mishra, R., & Uppuluri, P. (2024). Host immune response against fungal biofilms. *Current Opinion in Microbiology*, 81(102520), 102520. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2024.102520>
- Martínez-Ortega, J. I., Fernández-Reyna, I., Atoche Dieguez, C. E., Espinosa Alonzo, L., & Ramirez Cibrian, A. G. (2024). Tinea nigra: Clinical and diagnostic guidance. *Cureus*, 16(8), e66443. <https://doi.org/10.7759/cureus.66443>
- Mba, I. E., & Nweze, E. I. (2020). Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*,

39(10), 1797–1819. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03912-w>

McKinsey, D. S. (2021). Treatment and prevention of histoplasmosis in adults living with HIV. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(6), 429. <https://doi.org/10.3390/jof7060429>

Méndez, M. I., Colanzi, R., Suárez, J. A., Penagos, H., Hernandez, C., Garcia-Redondo, R., Ramirez, J. D., & Paniz-Mondolfi, A. (2024). Lobomycosis in Amazon region, Bolivia, 2022. *Emerging Infectious Diseases*, 30(12), 2660–2663. <https://doi.org/10.3201/eid3012.241089>

Motta, B. da S., Almeida-Silva, F., Teixeira, M. de M., Bernardes-Engemann, A. R., Almeida-Paes, R., de Macedo, P. M., & Zancopé-Oliveira, R. M. (2025). Paracoccidioides species circulating in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil: Updates into their genetic diversity. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 11(2), 134. <https://doi.org/10.3390/jof11020134>

Murray, P. R., Rosenthal, K., & Pfaller, M. A. (2021). *Microbiología Médica* (9a ed.). Elsevier.

Naik, B., Sasikumar, J., & Das, S. P. (2025). From skin and gut to the brain: The infectious journey of the human commensal fungus *Malassezia* and its neurological consequences. *Molecular Neurobiology*, 62(1), 533–556. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04270-w>

Nazari, T., Peymaeei, F., Ghazi Mirsaid, R., Seiad Ahmadnezhad, R., Bateni Shalmani, A., & Mahmoudi, S. (2025). Otomycosis: a systematic review and meta-analysis of prevalence and

causative agents in the era of molecular diagnostics. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 544.

<https://doi.org/10.1186/s12879-025-10954-y>

Neoh, C. F., Chen, S. C.-A., Lanternier, F., Tio, S. Y., Halliday, C. L., Kidd, S. E., Kong, D. C. M., Meyer, W., Hoenigl, M., & Slavin, M. A. (2024). Scedosporiosis and lomentosporiosis: modern perspectives on these difficult-to-treat rare mold infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(2), e0000423.

<https://doi.org/10.1128/cmr.00004-23>

Nunes, K. K. S., Rodrigues, C. A. C., Schettini, A. P. M., & Talhari, S. (2024). Lobomycosis: single lesion on the lip. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 99(6), 981–983.

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.03.004>

Ocansey, B. K., Kosmidis, C., Agyei, M., Dorkenoo, A. M., Ayanlowo, O. O., Oladele, R. O., Darre, T., & Denning, D. W. (2022). Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(2), e0010111.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010111>

Ocaña-Pallarès, E., Williams, T. A., López-Escardó, D., Arroyo, A. S., Pathmanathan, J. S., Baptiste, E., Tikhonenkov, D. V., Keeling, P. J., Szöllősi, G. J., & Ruiz-Trillo, I. (2022). Divergent genomic trajectories predate the origin of animals and fungi. *Nature*, 609(7928), 747–753. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05110-4>

Patel, A., Doss, S., Anche, G., Duncan, I., Anderson, D., Yue, P., & Huggett, A. (2025). *Histoplasma capsulatum* prosthetic valve

- endocarditis diagnosed via cell-free DNA sequencing. *Cureus*, 17(5), e83292. <https://doi.org/10.7759/cureus.83292>
- Pawlowska, T. E. (2024). Symbioses between fungi and bacteria: from mechanisms to impacts on biodiversity. *Current Opinion in Microbiology*, 80(102496), 102496. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2024.102496>
- Peçanha-Pietrobom, P. M., Tirado-Sánchez, A., Gonçalves, S. S., Bonifaz, A., & Colombo, A. L. (2023). Diagnosis and treatment of pulmonary coccidioidomycosis and paracoccidioidomycosis. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jof9020218>
- Petrucelli, R., Cosio, T., Camicia, V., Fiorilla, C., Gaziano, R., & D'Agostini, C. (2024). *Malassezia furfur* bloodstream infection: still a diagnostic challenge in clinical practice. *Medical Mycology Case Reports*, 45(100657), 100657. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2024.100657>
- Potenciano da Silva, K. L., Moraes, D., Lechner, B., Lindner, H., Haas, H., Almeida Soares, C. M., Silva-Bailão, M. G., & Bailão, A. M. (2023). *Fonsecaea pedrosoi* produces ferricrocin and can utilize different host iron sources. *Fungal Biology*, 127(12), 1512–1523. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2023.07.002>
- Priputnevich, T. V., Gordeev, A. B., Shabanova, N. E., Denisov, P., Trofimov, D. Y., Balashova, E. N., Donnikov, A. E., Yarotskaya, E. L., Zubkov, V. V., & Sukhikh, G. T. (2024). The underestimated role of major skin commensal *Malassezia furfur* in the development of neonatal invasive fungal

infections. *Heliyon*, 10(20), e38767.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38767>

Richards, T. A., Leonard, G., & Wideman, J. G. (2017). What defines the “kingdom” fungi? En *The Fungal Kingdom* (pp. 57-77). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555819583.ch3>

Rodrigues, A. M., Gonçalves, S. S., de Carvalho, J. A., Borba-Santos, L. P., Rozental, S., & Camargo, Z. P. de. (2022). Current progress on epidemiology, diagnosis, and treatment of sporotrichosis and their future trends. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 8(8), 776.

<https://doi.org/10.3390/jof8080776>

Sánchez-Romero, M. Á., García-Lira, J. R., de la O-Escamilla, N. O., Martínez-Tellez, D. M., Cortés-Salazar, E. E., Valencia-Herrera, A. M., Toledo-Bahena, M. E., Mena-Cedillos, C. A., Toussaint-Caire, S., Salazar-García, M., & Bonifaz, A. (2025). Systematic review of Tinea nigra: A clinical approach. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 11(4), 287.

<https://doi.org/10.3390/jof11040287>

Sasikumar, J., Laha, S., Naik, B., & Das, S. P. (2024). Enhanced visualization of nuclear staining and cell cycle analysis for the human commensal *Malassezia*. *Scientific Reports*, 14(1), 20936. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69024-z>

Schwartz, V. U., & Jacobsen, I. D. (2014). Mucormycoses caused by *Lichtheimia* species. *Mycoses*, 57 Suppl 3(s3), 73-78. <https://doi.org/10.1111/myc.12239>

Seely, M., Sun, C. W., Smith, C., & Bender, N. R. (2025). A unique case of disseminated cutaneous coccidioidomycosis years

after initial infection. *Cureus*, 17(3), e80033.

<https://doi.org/10.7759/cureus.80033>

Sepúlveda, V. E., Rader, J. A., Li, J. J., Goldman, W. E., & Matute, D.

R. (2024). Phenotypic characterization of cryptic species in the fungal pathogen *Histoplasma*. *MSphere*, 9(6), e0000924.

<https://doi.org/10.1128/msphere.00009-24>

Sim, A. H., Kausar, N., Garcia-Chan, J. J., O'Neill, T., & Yerram, S.

(2024). Atypical parkinsonism: An uncommon presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Cureus*, 16(8), e67676.

<https://doi.org/10.7759/cureus.67676>

Suman, S., & Kumar, A. (2024). Phaeohyphomycosis of the eyelid:

A case report. *Cureus*, 16(12), e75186.

<https://doi.org/10.7759/cureus.75186>

Thompson, G. R., 3rd, Le, T., Chindamporn, A., Kauffman, C. A.,

Alastruey-Izquierdo, A., Ampel, N. M., Andes, D. R.,

Armstrong-James, D., Ayanlowo, O., Baddley, J. W., Barker, B.

M., Lopes Bezerra, L., Buitrago, M. J., Chamani-Tabriz, L.,

Chan, J. F. W., Chayakulkeeree, M., Cornely, O. A., Cunwei, C.,

Gangneux, J.-P., ... Pasqualotto, A. C. (2021). Global

guideline for the diagnosis and management of the endemic

mycoses: an initiative of the European Confederation of

Medical Mycology in cooperation with the International

Society for Human and Animal Mycology. *The Lancet*

Infectious Diseases, 21(12), e364–e374.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00191-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00191-2)

Vera-Cabrera, L., Molina-Torres, C. A., Crane, A. E., Cantú-Alvarez,

M. G., Aguilera-Valenciano, M. A., Gallardo-Rocha, A.,

- Escalante-Fuentes, W. G., Ocampo-Candiani, J., & Avanzi, C. (2025). *Actinomadura welshii* sp. nov., a New Mycetoma Agent in Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 19(4), e0013016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013016>
- Wang, N., Yan, T., Mei, X., Liu, J., Lei, Y., & Yang, C. (2024). Cold atmospheric plasma therapy for *Malassezia* folliculitis: Laboratory investigations and a randomized clinical trial. *Skin Research and Technology*, 30(7), e13850. <https://doi.org/10.1111/srt.13850>
- Wei, H., Thammasit, P., Amsri, A., Pruksaphon, K., Deng, F., Nosanchuk, J. D., & Youngchim, S. (2025). An overview of rapid non-culture-based techniques in various clinical specimens for the laboratory diagnosis of *Talaromyces marneffe*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1591429. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1591429>
- Wilson, W., Lowman, D., Puthumana, J., Kuriakose, R., Singh, I. S. B., & Philip, R. (2024). Biocompatible melanin from the marine black yeast *Hortaea werneckii* R23 with antioxidant and photoprotection property. *Brazilian Journal of Microbiology*, 55(4), 3171–3186. <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01483-y>
- Wu, J., Xiang, Y., Li, F., Liu, X., Dang, N., & Guo, J. (2025). *Phialophora americana* infection in a patient with a compound heterozygous CARD9 mutation. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 613. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10973-9>

- Zheng, W., Zhang, M., Wu, W., Tang, X., & Pan, Z. (2024). The likelihood of resistant *Tinea capitis* caused by *Hortaea werneckii*: A case report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 17, 2653-2657.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S489139>
- Zhou, S., Kauffman, C. A., & Miceli, M. H. (2025). Blastomycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 39(1), 163-181.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2024.11.010>
- Arenas, R. (2019). *Micología médica ilustrada (6ª ed.)*. McGraw-Hill Latinoamérica. ISBN: 978-6071514240.

ISBN: 978-9942-53-056-1



Compás
capacitación e investigación