

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

**Análisis de un Caso Clínico: Blastomicosis Sudamericana
(Paracoccidioidomicosis) Pulmonar en el Hospital De Los Valles**

Digna Isabel Gualapuro Gualapuro

Gustavo Fierro, MD, Director de Tesis

Trabajo de titulación presentada como requisito
para la obtención del título de Médica

Quito, diciembre 2014

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACION DE TRABAJO DE TITULACION

**Análisis de un Caso Clínico: Blastomicosis Sudamericana
(Paracoccidioidomicosis) Pulmonar en el Hospital De Los Valles**

Digna Isabel Gualapuro Gualapuro

Gustavo Fierro, Médico Internista
Director del Trabajo de Titulación

Hernán Quevedo, Médico Internista
Miembro del Comité del Trabajo de Titulación

Jaime Campana, Médico Otorrinolaringólogo
Miembro del Trabajo de Titulación

Michelle Grunauer, Médica de Cuidados Críticos
Decana del Colegio Ciencias de la Salud

Quito, diciembre 2014

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Nombre: Digna Isabel Gualapuro Gualapuro

C. I.: 1003821186

Fecha: Quito, diciembre 2014

DEDICATORIA

“A ti que me diste todo sin pedir nada

A ti que dejaste todo por mí

A ti que entregaste todo por mí”

Para ti, Celestina Gualapuro

AGRADECIMIENTO

Detrás de todo este trabajo han estado involucradas varias personas que han sido mi inspiración y me han brindado un apoyo desinteresado.

Quiero empezar por dar gracias a Dios, por estar presente en cada instante de mi vida, por darme salud, sabiduría y fortaleza para superar todos los obstáculos y lograr mis metas; a la vez, por haber puesto personas invaluable que han sido un gran soporte en mi trayectoria de estudiante.

Agradezco en gran manera a mi querida familia, a mi madre y a mi padre porque han sacrificado sus esfuerzos para darme una oportunidad magnífica de continuar con mis estudios, más allá de cualquier límite me han brindado su amor incondicional y me han guiado por sendas correctas. Mis hermanos Santiago, Alex, Moisés y Miguel, gracias por haber tenido paciencia en mis momentos de frustración, por comprenderme y hacer más amena la experiencia de tener a mis amigos de confianza dentro de mi propia casa. No podría dejar pasar a mi prima y mejor amiga Viviana Gualapuro, quien ha sido mi confidente, gracias por estar pendiente de mis momentos de penas y alegrías.

Por otro lado, quiero agradecer a los doctores Gustavo Fierro, Hernán Quevedo y Jaime Campana por su gran apertura, colaboración activa y paciencia para la elaboración de este trabajo. También deseo profundamente agradecer a todo el equipo médico del área de Medicina Interna del Hospital de los Valles, con mención especial al Doctor Quevedo, quien ha sido además de mi mentor, un gran amigo durante las prácticas del externado e internado por dicha ilustre institución.

Diversidad Étnica de la Universidad San Francisco de Quito y su coordinador David Romo, que me han ayudado en las dificultades de los procesos académicos, gracias por eso, pero gracias también por la experiencia de conocer la riqueza cultural de nuestro país y por esa grata oportunidad del Intercambio Internacional, sin ustedes no hubiera sido posible.

Para finalizar, quiero agradecer a los pobladores de mi comunidad “Gualapuro” y a todas esas personas que creen en mi persona y que de una u otra forma me han tendido una mano.

RESUMEN

La Blastomycosis Sudamericana o Paracoccidioidomicosis es causada por la *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo térmico, endémico en regiones tropicales de Centroamérica y Sudamérica, en especial en Brasil. La mayoría de casos se identifican en sujetos de edad mediana o ancianos, predominantemente varones en relación a las mujeres, de 14:1 hasta 70:1, en mayor proporción en las zonas rurales.

Esta enfermedad se adquiere por aerosoles que contienen conidias del ambiente. Al parecer, en la mayoría de los pacientes, aparece años después, lo que hace presumir la reactivación de una infección latente. Existen dos síndromes principales relacionados con la Paracoccidioidomicosis; a) variantes: aguda o juvenil, es rara y afecta a menores de 30 años y se manifiesta como una infección diseminada del sistema reticuloendotelial, con mayor rapidez y agresividad en individuos con inmunodeficiencia y b) crónica o del adulto, que corresponde al 90% de los casos; la manifestación primaria es una neumopatía progresiva, que afecta en especial los lóbulos inferiores, con fibrosis, además de lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares en narinas y boca.

El diagnóstico se presume al detectar una levadura en material purulento o biopsias de tejidos y se establece a partir del desarrollo del microorganismo en el cultivo. El itraconazol es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis. Las sulfonamidas también son efectivas y son los fármacos menos costosos, pero la respuesta es más lenta y la tasa de recaída más alta. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir al inicio tratamiento con Amfotericina B. Los individuos con paracoccidioidomicosis muestran una respuesta excelente al tratamiento, pero la fibrosis pulmonar suele ser progresiva en aquéllos con enfermedad crónica.

ABSTRACT

The South American Blastomycosis or Paracoccidioidomycosis is caused by *Paracoccidioides brasiliensis*, a thermal dimorphic fungus endemic in tropical regions of Central and South America, especially in Brazil. Most cases are identified in subjects of middle aged and elderly, predominantly male in relation to women, 14:1 - 70:1, in greater proportion in rural areas.

This disease is acquired by aerosols containing conidia of the environment. Apparently, in most patients, appears years later, which seems to suggest the reactivation of a latent infection. There are two main paracoccidioidomycosis syndromes; a) variant acute or juvenile, is rare and affects people under the age of 30 and is manifested as a disseminated infection of the reticuloendothelial system, with more rapidly and aggressiveness in individuals with immunodeficiency b) variant chronic or adult, corresponding to 90% cases; the primary manifestation is a progressive lung disease, particularly affecting the lower lobes, with fibrosis, plus ulcerative mucocutaneous lesions and nodular nostrils and mouth.

Diagnosis is presumed for detecting yeast or purulent material in tissue biopsies and is established with the development of the microorganism in culture. Itraconazole is the preferred treatment of paracoccidioidomycosis. The sulfonamides are also effective and are the least expensive drugs, but the response is slower and higher relapse rate. Patients with severe disease should be to start treatment with amphotericin B. Individuals with paracoccidioidomycosis show excellent response to treatment, but is often progressive pulmonary fibrosis in those with chronic illness.

CONTENIDO

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTO	6
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE	14
CASO CLINICO.....	15
DATOS DE AFILIACION.....	15
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	15
HÁBITOS.....	16
ANTECEDENTES FAMILIARES	16
MOTIVO DE CONSULTA	16
ENFERMEDAD ACTUAL.....	17
LISTA DE PROBLEMAS 1	17
ANÁLISIS DE ENFERMEDAD ACTUAL	18
EXAMEN FÍSICO.....	24
LISTA DE PROBLEMAS 2	26
IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA.....	27
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
INMUNODEFICIENCIAS	28
HIV	28
PATOLOGÍAS PULMONARES:.....	34
TUBERCULOSIS PULMONAR.....	34
PARACOCCIDIOMICOSIS.....	46

SARCOIDOSIS.....	55
ASPERGILLOSIS.....	58
PARAGONIMIASIS.....	60
REUMATICAS O INMUNOLOGICAS.....	64
SÍNDROME GOODPASTURE O ANTIGBM (MEMBRANA BASAL GLOMERULAR)	64
GRANULOMATOSIS DE WEGENER.....	66
OTROS.....	68
NEOPLASIA DE LENGUA.....	68
PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS.....	69
ELEMENTOS DIAGNOSTICOS SOLICITADOS.....	69
PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS REALIZADOS.....	71
EXAMENES DE LABORATORIO.....	71
HEMATOLOGIA Y QUIMICA SANGUINEA.....	74
EXAMENES DE IMAGEN.....	76
EXAMENES HISTOPATOLOGICOS.....	89
CULTIVOS.....	93
CITOLOGIA.....	94
MICROBIOLOGIA.....	95
ANALISIS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS:.....	96
TRATAMIENTO.....	96
REALIZADO:.....	96
MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.....	97
ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO:.....	100
PREVENCION CUATERNARIA Y EDUCACION DEL PACIENTE.....	101
SEGUIMIENTO.....	102

PRONOSTICO	103
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	104
Ilustración 1. Causas de hemoptisis, basado en (Weinberger, 2014).....	22
Ilustración 2. Hallazgos mucocutáneos en cavidad bucal del paciente en cuestión.	25
Ilustración 3. Algoritmo diagnóstico de HIV, evaluado en Estados Unidos, 2011-2013. Tomado de (Sax, 2014).....	32
Ilustración 4. Método correcto para medir una reacción del test de tuberculina en piel.	40
Ilustración 5. Técnicas de tinción de BAAR: Método de la carbolfuscina, Ziehl Neelsen. Basado en la capacidad de las micobacterias para retener colorante cuando se tratan con ácido mineral o una solución de ácido-alcohol. Tomado de (Bernardo, 2014).....	43
Ilustración 6. Técnicas de tinción de BAAR: Técnica fluorocromo usando el long-lasting light-emitting diodes (LEDs). Basado en la capacidad de las micobacterias para retener colorante cuando se tratan con ácido mineral o una solución de ácido-alcohol. Tomado de (Bernardo, 2014).....	43
Ilustración 7. Blastomycosis Sudamericana: Localizaciones más frecuentes.	49
Ilustración 8. Clasificación clínica de Paracoccidioidomycosis. Tomado de (Parise & E tal, 2011).	49
Ilustración 9. Placa violácea y eritematosa en la nariz de un paciente con sarcoidosis, tomado de (Prystowski & Sanchez, 2014).....	57
Ilustración 10. Ciclo de vida de la Paragonimus. Tomado de (Leder & Weller, 2014).	62
Ilustración 11. Radiografía AP de tórax del paciente.	82
Ilustración 12. Tomografía computadorizada con contraste intra-venoso que muestra lesiones en los pulmones. Posición supina	82
Ilustración 13. Tomografía computadorizada con contraste intra-venoso que muestra lesiones en los pulmones	82
Ilustración 14. Tomografía computadorizada con contraste. AP.....	82

Ilustración 15. Tomografía computadorizada simple de cuello.....	83
Ilustración 16. Tomografía computadorizada simple de tórax.	83
Ilustración 17. Tomografía de tórax contrastada, control.	83
Ilustración 18. Ecografía normal de tiroides.....	83
Ilustración 19. Ecografía normal de testículo derecho y epidídimo	83
Ilustración 20. Histopatología del paciente.....	92
Ilustración 21. Muestras histopatológicas	92
Ilustración 22. Tinción para hongos.....	93
Ilustración 23. Versión adicional de tratamiento de la Paracoccidioidomicosis. Tomado de Marques, 2013.....	97
Ilustración 24. Respuesta radiológica a la terapia antifúngica en un paciente con paracoccidioidomicosis pulmonar. Tomado de Nucci y Colombo, 2014.....	103
Tabla 1. Lista de problemas basado en la enfermedad actual.....	18
Tabla 2. Detalles del examen físico.	25
Tabla 3. Lista de problemas basado en enfermedad actual y examen físico.	27
Tabla 4. Diagnóstico diferencial basado en la lista de problemas 2.	28
Tabla 5. Esta tabla demuestra el tiempo aproximado de positividad luego de la infección, en varias pruebas. Tomado de (Sax, 2014).	33
Tabla 6. Guía para la evaluación de la tuberculosis pulmonar en adultos con 5 escenarios.....	39
Tabla 7. Interpretación de la prueba de tuberculina, tomado de (Pai & Menzies, 2014).	41
Tabla 8. Formas clínicas de la Aspergillosis, tomado de (Denning, 2014).	59
Tabla 9. Pruebas diagnósticas que se solicita para descartar diagnósticos.	71
Tabla 10. Resultados de exámenes de laboratorio.	74

Tabla 11. Resultados de exámenes de hematología y química clínica.	76
Tabla 12. Resultado de exámenes de imagen.	81
Tabla 13. Resultado de exámenes histopatológicos.	91
Tabla 14. Resultado de cultivos	94
Tabla 15. Resultado de citología.....	95
Tabla 16. Resultado de microbiología.	96

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Realizar una historia clínica completa enfocada en el motivo de consulta principal
2. Identificar los signos o síntomas claves para el desarrollo del caso clínico
3. Analizar las posibles opciones diagnosticas basado en la historia clínica y examen físico del paciente
4. Sugerir eficientemente los exámenes diagnósticos pertinentes al caso
5. Determinar el manejo adecuado del paciente
6. Desarrollar pautas para la prevención primaria del diagnóstico definitivo del caso

CASO CLINICO

Fecha de admisión 1: 20/02/2014 – 27/02/2014

Fecha de admisión 2: 16/07/2014 – 31/07/2014

DATOS DE AFILIACION

- Paciente masculino
- 28 años
- Afro ecuatoriano
- Nacido y residente en una zona tropical del país (Intag) hasta hace 2 años (actualmente vive en Otavalo)
- Soltero
- Católico
- Desconoce grupo sanguíneo
- Diestro
- Educación: primaria completa
- Actividad laboral: 2 años previos trabajaba como agricultor en su zona de residencia, posteriormente vendedor de carros

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

- Antecedentes personales:
 - Clínicos: ninguna

- Quirúrgicos: ninguna
- Medicamentos previos: ninguno
- Alergias: ninguna
- Transfusiones previas: no
- Sexuales: múltiples parejas sexuales (10), desde hace 10 años, sin medidas de protección, no práctica de sexo oral, no refiere enfermedades de transmisión sexual.

HÁBITOS

- Alimentario: 3/día
- Micción: 5/día,
- Defecatorio: 1/día
- Alcohol: fines de semana hasta llegar a la embriaguez ocasionalmente desde hace 10 años, predominantemente cerveza
- Tabaco: 10 paquetes año por 13 años, drogas: no

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Ninguno

MOTIVO DE CONSULTA

- Disminución del timbre de voz
- Pérdida de peso

- Disfagia a sólidos
- Odinofagia

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente refiere que hace 1 año y 6 meses presentó cuadro gripal tratado con antibióticos que no especifica, con mejoría incompleta. Hace 1 año presentó disfonía que exacerbó con disfagia y odinofagia progresiva, además refiere pérdida de peso de aproximadamente 30kg, a la vez nota ganglios submandibulares que incrementan en número y tamaño en un período de 2 meses asociado a exacerbación de disfonía, hace 6 meses presentó tos con expectoración verdosa y tinte hemoptoico y trazas de sangre rutilante, se asoció a pérdida de apetito - hiporexia, debilidad, disnea a ejercicio moderado, sudoración nocturna, sin alzas térmicas, no fiebre, no náusea, no vómito, por lo que acude a hospital de IESS de Ibarra, con impresión diagnóstica de pólipo faríngeo y es transferido al HDLV. Al ingresar al paciente, en esta casa de salud, se realizó exámenes complementarios, no recibió tratamiento y fue dado de alta con el propósito de profundizar los estudios diagnósticos con las muestras y exámenes realizados. 5 meses después reingresa debido a que se encontraron hallazgos en los tejidos tomados, durante dicho lapso, no recibió ninguna medida terapéutica y su cuadro clínico se mantuvo con las mismas manifestaciones.

LISTA DE PROBLEMAS 1

	Fecha	Problema	Prioridad	Activo-pasivo
1	1985	Afroecuatoriano		activo
2	1985- 2011	Residencia tropical		pasivo

3	2000	Tabaquismo 10paq/año(13 años)		activo
4	2001	Promiscuidad (sin protección)		activo
5	06-2013	Disminución de timbre de voz- disfonía		activo
6	06-2013	Disfagia- odinofagia	III	activo
7	08-2013	Diaforesis nocturna		activo
8	08-2013	Sensación de masas (adenomegalias)cervicales		activo
9	08-2013	Astenia - cansancio		activo
10	06-12-2013	Pérdida de peso	II	activo
11	12-2013	Hiporexia		activo
12	12-2013	Disnea moderada		activo
13	12-2013	Tos esporádica productiva verdosa		activo
14	12-2013	Hemoptisis	I	activo

Tabla 1. Lista de problemas basado en la enfermedad actual.

ANALISIS DE ENFERMEDAD ACTUAL

- ¿Cuál es el escenario del paciente?

El caso describe a un paciente masculino, joven, afroecuatoriano que cursa con una enfermedad respiratoria complicada por hemoptisis, disfonía y pérdida de peso.

- Considerando que es un paciente joven, ¿Pueden sus antecedentes personales explicar sus

manifestaciones clínicas? ¿Cuáles? ¿Por qué?

Si.

- Afroecuatoriano:

En la raza negra puede manifestarse la sarcoidosis entre los 20 a 40 años de edad (Coker, 2009)

- Hábitat tropical:

Como menciona Lago, e tal, las enfermedades respiratorias son una causa frecuente de consulta en las regiones tropicales, siendo el aparato respiratorio superior el más comprometido, dentro de ellas la sinusitis y otitis media - externa, seguido del tracto respiratorio inferior, con bronquitis y neumonía (2011 (Lago & E tal, 2014). La etiología es muy variada, desde virus y bacterias (sobretodos atípicos), hasta hongos. Es así que la gama de patologías pueden incluir rotura de pleura en casos de abscesos hepáticos amebianos, eosinofilia pulmonar tropical, migración pulmonar de nemátodos, paludismo, paragonimiasis, peste, toxocariasis y tuberculosis. Las micosis profundas como histoplasmosis también deben ser tomadas en cuenta (Lago & E tal, 2014) y (Burstein, 2002). Mencionando a los hongos, es importante destacar que la Paracoccidioidomicosis es "una enfermedad endémica regional de zonas rurales tropicales y subtropicales de América Latina" (Burstein, 2002).

- Promiscuidad:

Puede llevar al paciente a una inmunodepresión, relacionado sobretodo con el HIV. En dicho caso, la persona puede presentar enfermedades respiratorias como: neumonía por organismos oportunistas como micoplasma, cándida, legionella, entre otros (Acosta, 2004). Además

tuberculosis. Infecciones por otros hongos como Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis (Burstein, 2002). Otras enfermedades pulmonares infiltrativas como la sarcoidosis (Nucci & Colombo, 2014).

El tabaquismo por su parte no explica la sintomatología. La edad del paciente y la cantidad de cigarrillos no son suficientes para manifestaciones congruentes con EPOC (SAMFyC).

- ¿Qué otras preguntas serían importantes en este caso?

El paciente tiene antecedentes de haber estado en zonas tropicales, por lo tanto es importante conocer las actividades que realizaba, según sea la circunstancia si usó o no alguna medida de protección (Lago & E tal, 2014) También es necesario conocer si en algún momento ingresó a cuevas o tuvo contacto con animales salvajes (Lago & E tal, 2014). Las labores campesinas podrían incluir contacto crónico con diferentes tipos de animales y mascotas, por lo que es necesario saber si existía sospecha de enfermedad en ellos, si las condiciones de crianza eran adecuadas, si se establecieron o no barreras entre las herramientas exclusivas de los animales y de uso humano (Lago & E tal, 2014). Otro aspecto fundamental es conocer si mantuvo contacto con personas enfermas, el tiempo, la distancia, si es posible también los medicamentos que tomaba (Lago & E tal, 2014).

Se debe obtener información sobre traumas o accidentes laborales que haya tenido y síntomas asociados que alivien o empeoren el dolor (Weinberger, 2014).

Es necesario también preguntar más profundamente la tos, la frecuencia, si ocurre en el día y en la noche, ya que puede reflejar un caso severo de daño en la fase de ciertas patologías. Por ejemplo, si hay predominio nocturno puede deberse a tuberculosis es en etapa avanzada de compromiso pulmonar (Pozniak, 2014).

- La hemoptisis es uno de los signos síntomas que denota importancia en el paciente. ¿Cómo se define, cuál es la fisiopatología de la hemoptisis, y cuáles son las causas más frecuentes de acuerdo al escenario del paciente?

Hemoptisis: expectoración con sangre que se origina en el tracto respiratorio inferior, que puede ser desde esputo con trazas de sangre a la presencia macro de sangre en ausencia de esputo (Weinberger, 2014).

La mayoría de ellas se originan en las arterias bronquiales (90%) y son más significativas por la presión sistémica de las mismas; un 5% se origina de las arterias pulmonares. El mecanismo involucra la inflamación de la mucosa hipervascularizada y la dilatación vascular como respuesta a sustancias liberadas en el proceso inflamatorio; además de la proliferación vascular de la mucosa en el adenoma bronquial, y la invasión de la arteria pulmonar con necrosis en las neoplasias, o erosión de los vasos sanguíneos por destrucción parenquimatosa en la tuberculosis (Bravo, 2014).

Se definen su escala de gravedad de la siguiente forma (Bravo, 2014):

- Leve: menos de 30 mL/24 horas
- Moderada: de 30 a 200 mL/24 horas
- Severa: de 200 a 500 mL/24 horas
- Masiva: mayor de 600 mL/día o una tasa de 150 mL/hora

Pseudohemoptisis o hematemesis: sangre del tracto respiratorio superior y del tracto gastrointestinal superior (Weinberger, 2014).

Las causas de hemoptisis, considerando el escenario del paciente descrito en el cuestionario 1, son

las siguientes:

- Infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y *Paragonimus westermani*
- Bronquitis y bronquiectasias: ocurren con una frecuencia de 40%.

Dentro de esta patología se incluyen la fibrosis quística, sarcoidosis y neumonías previas. Está asociado típicamente con tos frecuente, producción copiosa de esputo. Las manifestaciones pueden ser subclínicas.

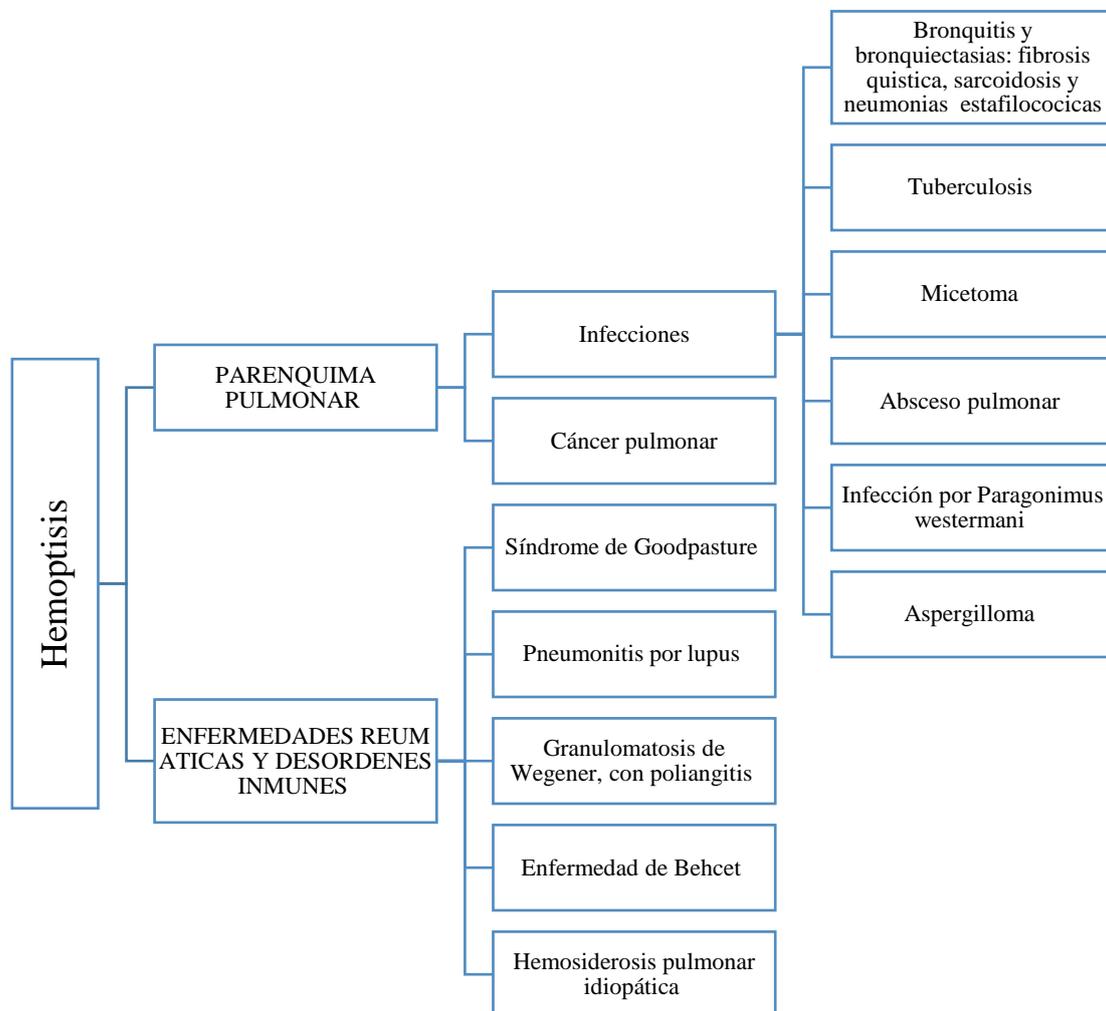


Ilustración 1. Causas de hemoptisis, basado en (Weinberger, 2014).

- ¿Qué se espera valorar en el examen físico del paciente?
- Primera impresión: Cómo ingresa el paciente al consultorio o casa de salud. Mediante la apreciación general del estado del paciente, se puede determinar la gravedad de la situación y una posible atención emergente.
- Signos vitales: La frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, el peso y la altura. Todos los elementos descritos permiten tener la estimación de la condición actual del paciente. Los signos vitales permiten conocer si hay una disfunción aguda que requiere intervención inmediata, como por ejemplo shock.

A medida que se examina el paciente, revisar la contextura física, ausencia o presencia de pliegues cutáneos que podrían reflejar cambios en peso o lesiones visibles en la piel que sean sospechosas.
- Cabeza: Presencia de nódulos o cualquier lesión sospechosa.
- Ojos: Escleras y conjuntivas. Aunque es importante recalcar que por sí sola no tiene suficiente valor para determinar un estado anémico, en referencia a la pérdida de sangre que ha tenido con el pasar del tiempo. Otro foco importante es el fondo de ojo.
- Nariz: Permeabilidad, presencia de objetos extraños u obstrucciones, sangrado activo, estado de las mucosas.
- Oídos: Permeabilidad, otoscopia, adenomegalias posteriores al pabellón auricular
- Boca: Piezas dentales, paladar, mucosas, lengua, amígdalas, orofaringe
- Cuello: Adenomegalias, ingurgitación yugular, tiroides
- Hombros: Adenomegalias
- Cardiopulmonar: Es la parte más importante, ya que la patología se enfoca a este sector. Por ello se necesita realizar la inspección del tórax, uso de músculos accesorios, simetría

y expansión de la pared torácica, auscultación cardíaca y pulmonar (egofonía, ruidos pulmonares), percusión.

- Abdomen: Examen de rutina: inspección, auscultación, palpación, percusión.
- Región inguinogenital: Inspección, adenopatías, pulsos.
- Extremidades: Pulsos periféricos, llenado capilar, inspección por cualquier signo anormal.

EXAMEN FISICO

Signos vitales	PA: 120/70 FC: 88 FR: 21, T: 37°C, SAT O2: 89%. Peso: 65.6kg. Talla: 1.80m. IMC: 20.2. SC: 1.83m ²
Inspección	Paciente despierto, alerta, orientado, consciente. Contextura delgada
Cabeza	Normocefálico, cabello de implantación adecuada
Ojos	Conjuntivas rosadas, escleras anictéricas,
Nariz	Fosas nasales permeables
Boca	Piezas dentales completas, algunas curadas. Mucosas orales húmedas, lengua con lesiones ulcerativas sangrantes en número 3 en carilla inferior, bordes eritematosos, ausencia de punta de la lengua, atrófica, vellosidades lisas. En paladar blando lesión ulcerativa con bordes mal definidos blanquecinos. ORF eritematosa no congestiva. Cabe destacar que en el HDLV no se observó la laringe durante el examen físico.
Cuello	Ganglios múltiples palpables submandibulares de aproximadamente 0.5*0.5cm y cervicales anteriores derechos de 0.5 a 1 cm

	de diámetro, no dolorosos, móviles y suaves. No ingurgitación yugular
Tiroides	AO
Hombros/axilas	No adenopatías
Tórax	Expansibilidad conservada. No hay uso de músculos accesorios. Pulmones: murmullo vesicular presente, roncus diseminados.
Corazón	Ruidos cardiacos rítmicos, fonéticos, no soplos audibles
Abdomen	Suave, depresible, no doloroso ni masas a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes
Genitourinario	Genital externo masculino, sin lesiones evidentes, distribución de vello púbico normal, 2 testículos sin masas palpables
Extremidades	Piel hidratada, no lesiones dérmicas evidentes. Pulsos periféricos simétricos, palpables. No edema.

Tabla 2. Detalles del examen físico.



Ilustración 2. Hallazgos mucocutáneos en cavidad bucal del paciente en cuestión.

LISTA DE PROBLEMAS 2

	Fecha	Problema	Prioridad	Activo/pasivo
1	1985	Afroecuatoriano		activo
2	1985- 2011	Residencia tropical		pasivo
3	2000	Tabaquismo 10paq/año(13 años)		activo
4	2001	Promiscuidad (sin protección)		activo
5	06-2013	Disminución de timbre de voz- disfonía		activo
6	06-2013	Disfagia- odinofagia		activo
7	08-2013	Diaforesis nocturna		activo
8	08-2013	Sensación de masas (adenomegalias)cervicales		activo
9	08-2013	Astenia - cansancio		activo
10	06-12-2013	Pérdida de peso		activo
11	12-2013	Hiporexia		activo
12	12-2013	Disnea moderada		activo
13	12-2013	Tos esporádica productiva verdosa		activo
14	12-2013	Hemoptisis	I	activo
15	2-2014	Adenopatías cervicales y submandibulares		activo
16	2-2014	Roncus diseminados	II	activo
17	7-2014	Lengua sin punta, bordes eritematosos, lesiones en carilla inferior/atrofia de	III	activo

		vellosidades/		
18	7-2014	Paladar blando lesión ulcerativa eritematosa con bordes mal definidos blanquecinos	III	activo

Tabla 3. Lista de problemas basado en enfermedad actual y examen físico.

IMPRESIÓN DIAGNOSTICA

Patología	Literales considerados
Patologías pulmonares	
• Tuberculosis	2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
• Paracoccidioidomicosis	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
• Sarcoidosis	1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
• Aspergillosis	8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
• Paragonimus westermani	2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Patologías reumáticas/ inmunitarias	
• Síndrome de Goodpasture	8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
• Granulomatosis de Wegener	8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
Asociados	
• Neoplasia de lengua vs Enfermedad de	6, 8, 9, 10, 11, 14 (pseudohemoptisis), 15,

Behcet	17, 18
• Inmunodeficiencia, HIV	3, 4, 8, 9, 10, 11

Tabla 4. Diagnóstico diferencial basado en la lista de problemas 2.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

INMUNODEFICIENCIAS

HIV

Etiología:

Virus de inmunodeficiencia humana, HIV

Transmisión:

Los modos de adquirir el virus son: contacto sexual, exposición a sangre contaminada, uso de drogas intravenosas cambio de jeringuillas, transmisión perinatal (Barlett, 2014).

Factores de riesgo:

Estos incluyen: alta carga viral, comportamientos sexuales de riesgo (ausencia o falla de uso de preservativos, varias parejas sexuales, hombres sexo con hombres, sexo anal vs vaginal), presencia de enfermedades de transmisión sexual ulcerativas, no circuncidados y otros factores genéticos (Barlett, 2014).

Signos y síntomas:

El HIV agudo, en una proporción del 10% al 60% es asintomático. Los síntomas pueden presentarse luego de 2 a 4 semanas de exposición al virus, pero el tiempo de incubación es de aproximadamente 10 meses. Los signos y síntomas del HIV asociados a una infección sintomática aguda, o Síndrome retroviral agudo, son autolimitadas y la severidad varía de paciente a paciente (Sax, 2014).

Dentro de las manifestaciones comunes, aunque inespecíficas, están (Sax, 2014) y (Barlett, 2014):

- Linfadenopatía cervical, axilar, occipital no sensibles, además puede ocurrir hepatoesplenomegalia leve.
- Fiebre desde 38°C a 39°C, sudoración nocturna, mialgia/artralgia.
- dolor de garganta (disfagia), con edema faríngeo, hiperemia y usualmente sin exudado ni hipertrofia de amígdalas.
- Presencia de úlceras mucocutáneas y clínica prolongada puede sugerir el diagnóstico, que también lleva a un pronóstico desfavorable. Las úlceras mucocutáneas dolorosas constituyen una manifestación distintiva de la infección aguda de HIV. Estas serán superficiales, bien demarcadas con bases blancas y un halo eritematoso, localizadas en la mucosa oral, ano, pene o esófago. Aunque hay que tomar en cuenta otras infecciones de transmisión sexual, como herpes simple, sífilis, chancro blando.
- Rash generalizada, que ocurre 48 a 72 horas después del apareamiento de la fiebre y persiste por 5 a 8 días. Puede localizarse en el tórax, área cervical, cara, menos frecuentemente en la espalda y extremidades incluyendo palmas y plantas. Las lesiones son pequeñas, 5 a 10 mm, bien circunscritas, ovaladas o redondas, como maculas o

maculopápulas rosadas a rojas. Es inusual la presencia de prurito.

- Síntomas gastrointestinales: náusea, diarrea, anorexia, pérdida de peso de 5kg en promedio. En casos raros puede generar hepatitis y pancreatitis.
- Síntomas neurológicos: cefalea descrita como dolor retroorbital que exacerba con el movimiento ocular. La manifestación más grave aunque rara es la meningitis aséptica, además se han reportado casos de encefalopatía y Síndrome de Guillain-Barré.
- Otros: además de la tos seca, las manifestaciones pulmonares son poco comunes, como la disnea. Otros inusuales son rabdomiolisis y vasculitis viral.

Patologías asociadas:

Las infecciones oportunistas ocurren en estadios tardíos del HIV, es muy inusual en etapas tempranas. Las ulceraciones esofágicas pueden promover el crecimiento de las especies de *Cándida* llevando a una candidiasis oral y esofágica. Por otro lado, ha habido pacientes con proctitis por Citomegalovirus caracterizado por dolor y sangrado rectal. Se han reportado neumonía por *Pneumocystis carinii* en individuos con contajes muy bajos de CD4, 1 a 2 semanas después de una presentación inicial (Sax, 2014).

Diagnóstico:

Tipos de pruebas para HIV (Tomado de (Castillo & E tal, 2010))

Tamizaje o screening

Pruebas rápidas de III - IV generación

Técnicas inmunoenzimáticas Elisa de última generación

Pruebas de confirmación

Western Blot (WB)

Detección de ADN proviral

PCR cuantitativo (carga viral)

Detección antigénica (antígeno p24 viral)

Se consideran personas infectadas con VIH cuando presentan:

Resultados reactivos en pruebas de Elisa más una prueba confirmatoria positiva con WB.

Si se trata de pruebas rápidas, dos pruebas reactivas de diferente principio más una prueba confirmatoria positiva con WB (Castillo & E tal, 2010).

De manera más específica, en la fase aguda se establece el diagnóstico del HIV mediante los inmunoensayos más sensibles disponibles que involucran la combinación de antígeno – anticuerpo, adicionalmente se realizan los test virológicos o carga viral del HIV (Sax, 2014).

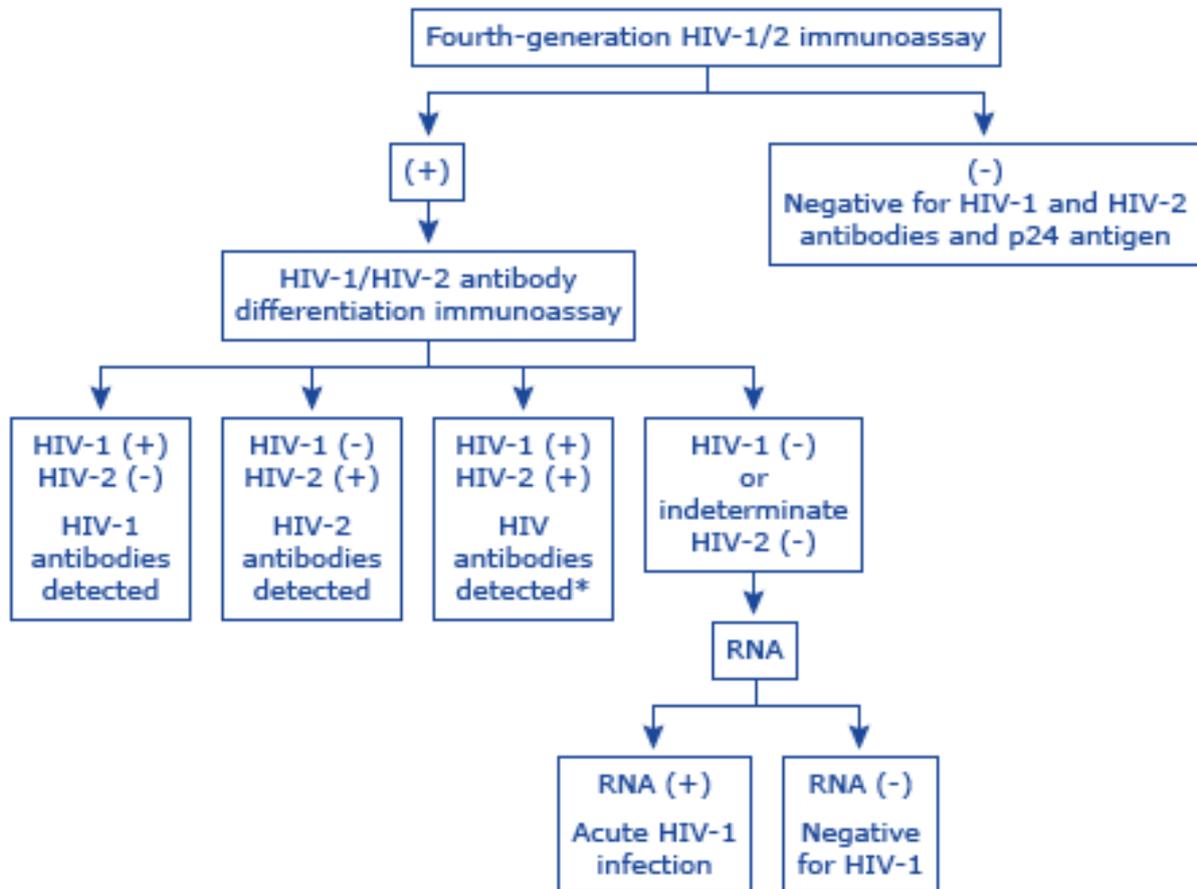


Ilustración 3. Algoritmo diagnóstico de HIV, evaluado en Estados Unidos, 2011-2013. Tomado de (Sax, 2014).

Una vez que existe sospecha clínica, se realiza un inmunoensayo más sensible que se disponga, como una combinación de antígeno-anticuerpo, adicionalmente un test virológico o carga viral. Si está disponible se hace uso de RT-PCR. Si hay un test positivo, indica que existe una infección por HIV.

El tiempo de infección puede evaluarse de acuerdo al patrón de reactividad del inmunoensayo y la presentación clínica.

Tiempo de positividad de los tests diagnósticos de HIV:

Prueba	Objetivo de detección	Tiempo aproximado para positividad (días)
Enzyme-linked immunoassay ELISA		
Primera generación	Anticuerpo IgG	35 - 45
Segunda generación	Anticuerpo IgG	25 - 35
Tercera generación	Anticuerpo IgM e IgG	20 - 30
Cuarta generación	Anticuerpo IgM e IgG y antigen p24	15 - 20
Western Blot		
	Anticuerpos IgM e IgG	35 - 50 (indeterminado)
		45 - 60 (positivo)
Test de carga viral HIV		
Sensible, punto de corte 50 copias/mL	RNA	10 - 15
Ultrasensible, punto de corte 1 a 5 copias/mL	RNA	5

Tabla 5. Esta tabla demuestra el tiempo aproximado de positividad luego de la infección, en varias pruebas.

Tomado de (Sax, 2014).

Si existe un inmunoensayo negativo y test virológico negativo, sugiere fuertemente ausencia de adquisición del HIV. Pero en pacientes de riesgo o con clínica sospechosa se puede repetir el test en 1 o 2 semanas (Sax, 2014).

En caso de un inmunoensayo negativo y test virológico positivo puede sugerir una infección

temprana de HIV, sin embargo un ARN menor a 10000 copias/ml puede representar un falso positivo, por lo que se debe repetir inmediatamente el test de carga viral con una nueva muestra de sangre, si esta segunda prueba resulta positiva sugiere infección por HIV, por lo tanto se debe repetir el test serológico luego de varias semanas para confirmar la seroconversión (Sax, 2014).

Un inmunoensayo y test virológico positivos pueden verse en infección temprana o establecida. Si un segundo inmunoensayo (diferenciación de HIV1 y HIV2) resulta negativo sugiere infección temprana, pero si resulta positivo no excluye la posibilidad de una infección reciente o seroconversión (Sax, 2014).

Para la confirmación se utiliza el Western Blot, si es negativo frente al inmunoensayo y carga viral positivo es indicativo de infección aguda por HIV. Pero si es negativo, se puede interpretar erróneamente como negativo por lo que debe realizarse un nuevo test (Sax, 2014).

PATOLOGÍAS PULMONARES:

TUBERCULOSIS PULMONAR

Etiología:

Enfermedad causada por el MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS o Bacilo de Koch (Pozniak, 2014).

Epidemiología y Factores de riesgo:

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida, causada por un agente

infeccioso (OMS, 2014)). La Organización Mundial de la Salud indica que en el 2013, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad; más del 95% de las muertes ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, además la causa principal de muerte de las personas infectadas por el VIH (OMS, 2014). Por lo tanto constituye una importancia conocerla.

Las personas en riesgo son quienes han tenido contacto cercano con una persona que tiene tuberculosis en etapa infecciosa, o que hayan viajado a regiones del mundo con altas cifras de infectados; también lo son los grupos de altas tasas de transmisión de tuberculosis como personas sin hogar, usuarios de drogas inyectables y personas con la infección por VIH; además de individuos que trabajan o residen con otras personas que tienen un riesgo alto de tuberculosis en establecimientos o instituciones como hospitales, albergues para desamparados, centros correccionales, asilos de ancianos y residencias para pacientes con VIH. De manera adicional, enfermedades que atacan el sistema inmunitario de las personas y uso de medicamentos inmunosupresores hacen de los pacientes más susceptibles a la tuberculosis (CDC, 2014) y (OMS, 2014).

Fisiopatología:

La tuberculosis primaria describe una infección nueva o activa en un individuo previamente sin la enfermedad, fue considerado una patología de la niñez hasta que se introdujo la isoniazida, ahora se ve incremento de la frecuencia de adquisición en adolescentes y adultos. Después de la primera infección, el 90% con inmunidad intacta controlan la replicación de los bacilos y entran en la fase latente, mientras que el 10% restante desarrolla una neumonía por TB con infiltrados que se propagan del sitio inicial al hilio, aunque también puede presentar enfermedades en sitios distantes,

como en los nódulos linfáticos cervicales, meningitis, pericarditis o diseminación miliar. Lo último más frecuentemente en casos de inmunodepresión como el HIV, insuficiencia renal, diabetes mellitus mal controlada y adultos mayores (Pozniak, 2014).

La reactivación de la tuberculosis o también conocida como TB crónica, postprimaria, endógena o tipo adulto progresivo, representa el 90% de casos entre los adultos HIV negativos y resulta de la reactivación de un foco previo de contenido micobacterial de la primoinfección. Los segmentos apical posterior de los lóbulos superiores o los segmentos de los lóbulos inferiores pulmonares son los involucrados más frecuentemente. El sitio original puede tener cicatrices menores que se denomina foco de Simón (Pozniak, 2014).

Signos y Síntomas:

Tuberculosis primaria: fiebre baja de aparecimiento gradual que dura entre 14 y 21 días, aunque puede llegar a 39°C en algunos casos; entre los síntomas raros están la fatiga, tos, artralgias y faringitis (Pozniak, 2014).

Tuberculosis secundaria: empiezan de manera insidiosa por semanas o meses antes de hacer el diagnóstico. 2/3 de pacientes desarrollan tos, pérdida de peso, fatiga. Menos de la mitad desarrollan fiebre y sudoración nocturna. El dolor torácico y la disnea en 1/3 de casos y la hemoptisis en un 25% (Pozniak, 2014) y (CDC, 2014).

La fiebre tiene un aparecimiento gradual según el progreso de la enfermedad, aparece en el día con periodos afebriles en la mañana y se eleva durante el día llegando al pico en la tarde o noche y luego cede, pero las sudoraciones nocturnas pueden persistir reflejando el avance de la enfermedad (Pozniak, 2014) y (CDC, 2014).

La tos puede estar ausente o ser leve, no productiva o con escaso esputo, mientras progresa se vuelve más continuo y productivo de esputo amarillo o amarillo verdoso y a veces con trazas de sangre, rara vez mal oliente. Una hemoptisis franca se da cuando existe degradación caseosa o erosión endobronquial en etapas tardías de la enfermedad. La tos nocturna se da cuando existe cavitación (Pozniak, 2014).

La disnea puede ocurrir si la enfermedad involucra el parénquima, hay efusión pleural o neumotórax. El dolor pleurítico no es común, pero su presencia significa inflamación o invasión de la pleura con o sin efusión (Pozniak, 2014).

En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden desarrollar úlceras dolorosas de la boca, lengua, laringe o tracto gastrointestinal por la expectoración crónica y deglución de secreciones altamente infectados (Pozniak, 2014).

Otras manifestaciones son la anorexia, consumo de masa muscular, malestar, sobretudo en casos avanzados (CDC, 2014).

No hay hallazgos específicos en enfermedades leves a moderadas, puede haber frémito disminuido que indicaría el ensanchamiento pleural o efusión, rales puede presentarse durante la inspiración o escucharse solo con tos, en casos de compromiso de grandes áreas hay signos de consolidación como pectoriloquia o sonidos tubulares (Pozniak, 2014).

Diagnóstico:

Paciente y escenario	Evaluación recomendada
-----------------------------	-------------------------------

<p>1. Cualquier paciente con tos de ≥ 2 a 3 semanas de duración, con al menos un síntoma adicional como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso o hemoptisis.</p>	<p>Radiografía de tórax: si es sugestivo de TB*, recolectar 3 especímenes de esputo para frotis microscópico BAAR y cultivo. Al menos un espécimen debe también ser usado para el test de AAN.</p>
<p>2. Cualquier paciente en alto riesgo de contraer TB con una enfermedad inexplicable, que incluya síntomas respiratorios de ≥ 2 a 3 semanas de duración</p>	<p>Radiografía de tórax: si es sugestivo de TB*, recolectar 3 especímenes de esputo para frotis microscópico BAAR y cultivo. Al menos un espécimen debe también ser usado para el test de AAN.</p>
<p>3. Cualquier paciente con infección por HIV y tos y fiebre inexplicada</p>	<p>Chest radiograph, and collect three sputum specimens for AFB smear microscopy and culture. At least one specimen should also be tested using an NAA test.</p>
<p>4. Cualquier paciente con alto riesgo para TB* con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad que no ha mejorado después de 7 días de tratamiento</p>	<p>Radiografía de tórax, recolectar 3 especímenes de esputo para frotis microscópico BAAR y cultivo. Al menos un espécimen debe también ser usado para el test de AAN.</p>
<p>5. Cualquier paciente con alto riesgo para TB* con hallazgos incidentales en la radiografía de tórax sugestivos de TB aunque los síntomas sean mínimas o ausentes^Δ</p>	<p>Revisar las radiografías previas si están disponibles, recolectar 3 especímenes de esputo para frotis microscópico BAAR y cultivo. Al menos un espécimen debe también ser usado</p>

	para el test de AAN.
--	----------------------

Tabla 6. Guía para la evaluación de la tuberculosis pulmonar en adultos con 5 escenarios.

TB: tuberculosis. BAAR: Bacilo Acido Alcohol Resistente, AAN: amplificación de ácidos nucleicos. * Infiltrados con o sin cavitación en los lóbulos superiores o segmentos superiores de los lóbulos inferiores. • Pacientes con una de las siguientes características: exposición reciente a una persona con un caso de infección por TB; historia de un test positivo para MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS; infección por HIV; uso de drogas inyectables o no; nacido extranjero e inmigrante ≤ 5 años desde una región en donde hay alta incidencia de TB; residentes y empleados de congregaciones de alto riesgo; miembros de una población sin acceso a servicios médicos, de bajos ingresos; o un factor de riesgo médico para TB (incluyendo diabetes mellitus, condiciones que requieren uso prolongado de corticosteroides y otras terapias inmunosupresoras, insuficiencia renal crónica, algunas malignidades hematológicas y carcinomas, peso $>10\%$ bajo el peso corporal ideal, silicosis, gastrectomía, o bypass yeyunoileal). Δ Radiografía de tórax realizado por cualquier razón, incluyendo test para infección por TB latente y screening para TB. Modificado de Bernardo, 2014.

De laboratorio: exámenes de hematología de rutina y bioquímica, Proteína C Reactiva (PCR). En etapas tempranas pueden estar normales, sin embargo si es tardía se ven cambios como anemia normocítica, leucocitosis y rara vez monocitosis, hiponatremia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia (Pozniak, 2014).

El test de tuberculina en la piel y ensayos de liberación de interferón gamma son útiles para identificar una infección por M. TUBERCULOSIS y uno de estos debe ser hecho en caso de sospecha. Una prueba positiva soporta un diagnóstico de infección, pero no debe ser utilizado solo para el diagnóstico de una infección activa y cabe considerar que una prueba negativa no excluye la enfermedad (Bernardo, 2014).

La prueba de la tuberculina consiste en una inyección intradérmica de un 0,1ml de PPD y la

medición de la induración causada por la misma a las 48 a 72 horas. Esta prueba evidencia un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso que se ha adquirido después de una infección por una micobacteria (MSP, 2010).

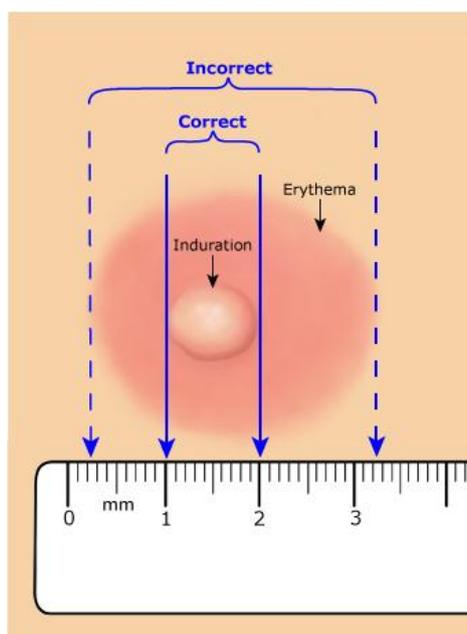


Ilustración 4. Método correcto para medir una reacción del test de tuberculina en piel.

El tamaño de la reacción es medida por la anchura de la induración, no por el eritema. En el ejemplo la reacción mide 10 mm. Tomado de (Pai & Menzies, 2014)

Interpretación	Criterio positivo con lectura en 48-72 horas
Induración ≥ 5 mm	Personas con infección por HIV (o con factores de riesgo para infección con HIV, pero estado desconocido), reciente contacto con una persona con TB activa conocida - contagiosa, personas con Radiografía de tórax consistente con TB curada, personas inmunodeprimidas.
Induración ≥ 10 mm	Personas con condiciones clínicas con incremento de riesgo de infección por TB, inmigrantes recientes, uso de droga intravenosa, residentes y

	empleados en labores de alto riesgo, niños <4 años de edad
Induración ≥ 15 mm	Personas que no tienen ningún criterio (ni factores de riesgo para TB)
Nota: una segunda prueba es recomendada cuando se realiza el test por intervalos regulares, por ejemplo los trabajadores de la salud. Si la primera es negativa, la segunda debe ser administrada 1 a 3 semanas después de la lectura de la primera prueba.	

Tabla 7. Interpretación de la prueba de tuberculina, tomado de (Pai & Menzies, 2014).

El diagnóstico de tuberculosis es confirmado por el aislamiento del organismo de las secreciones o tejido. En algunas circunstancias no es posible definir un diagnóstico de TB por laboratorio, o es inespecífico la confirmación bacteriológica, pero si el diagnóstico presuntivo es justificable es suficiente para empezar la terapia, además muchos individuos inician antes de confirmar por laboratorio (Bernardo, 2014).

Los pacientes con criterio clínico deben realizarse una radiografía de tórax, si las imágenes sugieren TB, se debe tomar 3 muestras de esputo y realizar la frotis para Bacilo Acido Resistente y un cultivo de esputo tosido o inducido, que deben obtenerse al menos con 8 horas de diferencia y debe incluir uno de la madrugada. Cuando el riesgo de adquirir TB es alta, al menos una de las muestras deben ser evaluadas con la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (Bernardo, 2014).

Esputo: espontaneo o inducido con nebulización de solución salina hipertónica debe ser al menos de 5ml, 3 muestras en serie, cada una recolectada con una diferencia de 8 a 24 horas y una de ellas debe ser de la madrugada. También servirá para el cultivo aun así los frotis sean positivos. La broncoscopía y el lavado bronquioalveolar (y/o biopsia) se reservan a casos de intentos

insatisfactorios de obtener el esputo, estudios negativos de las muestras pero sospecha alta de TB, diagnóstico alternativo potencial que requiere broncoscopia diagnóstica y necesidad de información diagnóstica urgente (Bernardo, 2014).

Biopsia de tejido: para una tuberculosis pleural, la muestra se puede obtener mediante una biopsia pleural mediante toracoscopia guiada. En dicha muestra se observara inflamación granulomatosa con o sin caseificación. El BAAR y el cultivo de 3 muestras de la biopsia pleural junto con el examen microscópico pueden establecer el diagnóstico (Bernardo, 2014).

La serología no es de utilidad en el diagnóstico de TB, por lo tanto no se recomienda realizarla (Bernardo, 2014).

Microbiología diagnóstica: la tinción de una bacteria acido-alcohol resistente puede pertenecer a cualquier micobacteria, por lo que siempre debe suplementarse con cultivos para identificar la especie y probar la susceptibilidad a los medicamentos, y/o la amplificación de ácidos nucleicos. La tinción BAAR para examen microscópico es rápido y barato, pero no es tan sensible (50 a 80%) como el cultivo. Se requieren al menos 5000 a 10000 bacilos/ml para detectar las bacterias, mientras que para un cultivo positivo solo se requiere 10 a 100 organismos (Bernardo, 2014).

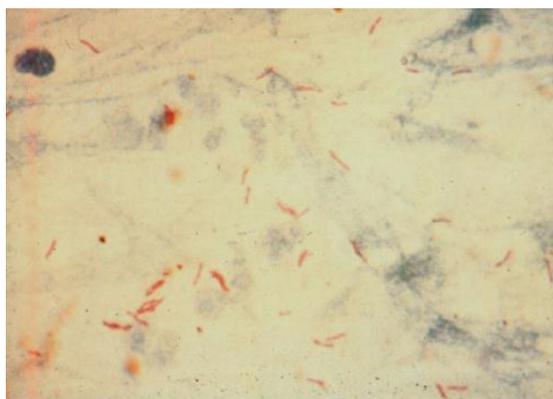


Ilustración 5. Técnicas de tinción de BAAR:
Método de la carbolfuscina, Ziehl Neelsen. Basado en la capacidad de las micobacterias para retener colorante cuando se tratan con ácido mineral o una solución de ácido-alcohol. Tomado de (Bernardo, 2014).

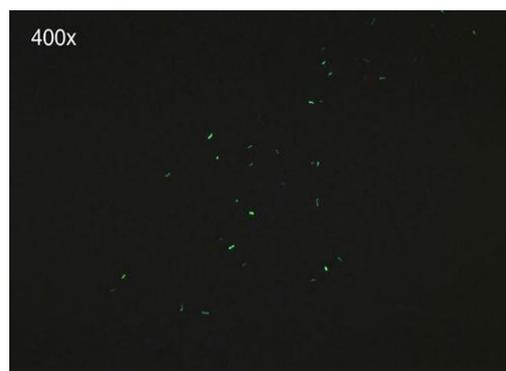


Ilustración 6. Técnicas de tinción de BAAR:
Técnica fluorocromo usando el long-lasting light-emitting diodes (LEDs). Basado en la capacidad de las micobacterias para retener colorante cuando se tratan con ácido mineral o una solución de ácido-alcohol. Tomado de (Bernardo, 2014).

Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, “la baciloscopía de esputo es el examen fundamental para el diagnóstico y control de tratamiento de los casos de tuberculosis pulmonar. Debe emplearse además para diagnóstico en toda muestra extrapulmonar conjuntamente con el cultivo” (MSP, 2010). Ellos también indican los resultados de la baciloscopía:

- (-)Negativo: No se encuentran BAAR en 100 campos microscópicos. Número de BAAR encontrados: 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos.
- (+) Positivo: 10 a 99 BAAR en 100 campos microscópicos.
- (++) Positivo: 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos microscópicos.
- (+++) Positivo: Más de 10 BAAR por campo en 20 campos microscópicos.

Cultivo: como se ha mencionado anteriormente, el cultivo puede detectar hasta 10 bacterias/mL,

permite probar la susceptibilidad a las drogas e identificar las especies, con una sensibilidad y especificidad de 80% y 98% respectivamente. Los medios son basados en huevo (Lowenstein-Jensen), Base agar (Middlebrook 7H10 o 7H11), y líquido (Middlebrook 7H12 y otros). El crecimiento es más rápido en el líquido, toma de 1 a 3 semanas, que en un medio sólido con duración de 3 a 8 semanas; pero es ligeramente mejor en el medio basado en huevo pero es más rápido en agar. El agar permite examinar la morfología de la colonia y detectar cultivos mixtos. La identificación de las especies se pueden realizar por hibridación ácidos con un probando DNA/RNA, cromatografía con líquido de alta presión HPLC o métodos bioquímicos (Bernardo, 2014).

Pruebas moleculares

Amplificación de ácidos nucleicos-AAN: mediante un probando de ácidos nucleicos se puede amplificar una secuencia específica de RNA o DNA, tan solo 1 a 10 bacterias/ml pueden dar resultados positivos. Esta prueba se usa para un diagnóstico rápido de un organismo del complejo de *M tuberculosis* en pacientes con alta sospecha de TB, tiene grandes beneficios para la salud pública y permite establecer rápidamente la presencia de tuberculosis en un 50 a 80% de BAAR negativo, pero no reemplaza ni al BAAR ni al cultivo. Si un BAAR es positivo, la sensibilidad y especificidad de la AAN es de 95-98% respectivamente, y en frotis negativos es de 80 a 95%. Una AAN positiva junto con un frotis positivo se consideran criterios suficientes para el diagnóstico de tuberculosis, pero una AAN negativa no excluye TB (Bernardo, 2014).

- AAN+ y BAAR+= diagnóstico de TB, iniciar terapia con espera de cultivos y susceptibilidad a drogas.
- AAN+ y BAAR- = repetir AAN si se requiere, si nuevamente es positivo se presume que hay TB. Los médicos deciden si deben o no empezar el tratamiento antes del cultivo y la

susceptibilidad.

- AAN- y BAAR+ = en este caso es importante realizar pruebas de inhibidores que limiten la amplificación y se examina nuevas muestras, si en esa muestra el BAAR es positivo y AAN negativo, se presume que hay micobacterias no tuberculosas. Se requiere de juicio clínico para decidir la necesidad de terapia empírica de TB.
- AAN- y BAAR- = no excluye definitivamente el diagnóstico.

Imagen: En el caso de reactivación de la TB, aun en ausencia de manifestaciones clínicas, las radiografías pueden estar anormales en frecuencia descendente en los segmentos apical-posterior de los lóbulos superiores o el segmento superior del lóbulo inferior o el segmento anterior de los lóbulos superiores. Si no hay infiltrados en los lóbulos superiores puede tener patrón radiográfico “atípico”, como adenopatía hilar, infiltrados o cavidades en las zonas media o inferior de los pulmones, efusión pleural, nódulos solitarios (Pozniak, 2014).

La tomografía computada es más sensible que la radiografía para el diagnóstico, sobretodo cuando hay lesiones pequeñas en el ápex pulmonar, puede demostrar también cavidades o infiltrados apical-posteriores, cavidades, efusión pleural, formación de bronquiectasias, lesiones fibróticas del parénquima, adhesiones pleurales y fisuras. Lo más común son las necrosis caseosas bronquiolares y nódulos centrolobulillares de 2 a 4mm (Pozniak, 2014).

La resonancia magnética se usa para ver linfadenopatía intratorácica, espesor pericárdico y efusiones plerales y pericárdicos. La tomografía por emisión de positrones o TEP no se usa de rutina (Pozniak, 2014).

PARACOCCIDIOMICOSIS

Etiología:

La Paracoccidioidomicosis o Blastomicosis Sudamericana es causado por un hongo térmico dimórfico llamado *Paracoccidioides brasiliensis* que en su vida saprofitica e infectante se encuentra en la naturaleza (Burstein, 2002) y (Parise & E tal, 2011)

Epidemiología y factores de riesgo:

La Paracoccidioidomicosis es una enfermedad endémica regional de zonas rurales tropicales y subtropicales de América Latina desde México hasta Argentina, con mayor incidencia en Brasil con un 80% de los casos (Parise & E tal, 2011) y (Zurita, 2014). Los países endémicos se atribuyen a Venezuela, Colombia, Argentina, Uruguay, Ecuador y Paraguay y la tasa de incidencia anual es de 10-30 infecciones por millón de habitantes, y la tasa media de mortalidad es de 1,4 por millón por año (Zurita, 2014).

Es adquirida por individuos con inmunodepresión mediada por células, con predominio de hombres adultos, ocurre sobretodo en la zona rural donde están en contacto con la vegetación y el polvo durante los periodos más productivos de sus vidas (Parise & E tal, 2011). Los huéspedes no son solo los humanos, sino también animales como el armadillo (De Deus & E tal, 2014). Se consideran por lo tanto los factores de riesgo como grupos socioeconómicos bajos, pobre higiene, malnutrición, tabaquismo y alcohol (Parise & E tal, 2011) y (De Deus & E tal, 2014).

Fisiopatología:

Se adquiere por vía inhalatoria por aspiración de las conidias y fragmentos miceliales que están en el polvo, el agua y las plantas, posteriormente van a llegar a los bronquiolos terminales y alveolos donde se transforman en células de levadura y producen una infección que se puede propagar a otros tejidos por vía linfática y hematológica (Parise & E tal, 2011) y (Pires & Fabiano, 2000). En casos excepcionales, puede existir inoculación del hongo por traumatismos en la piel, por adherencia a piel y mucosas (Burstein, 2002). Se cree que el micelio es la forma saprofítica del hongo que en ciertas condiciones produce conidia, que son formas asexuales de reproducción y propagación de las especies. Las esporas están en el polvo, el agua y las plantas que se consideran formas de infección (Parise & E tal, 2011).

Tiene un periodo de incubación de semanas hasta 60 años, de manera que la primoinfección se da entre la primera y segunda década de la vida con rara progresión a la forma sistémica, posteriormente se activa entre los 30 y 50 años para dar lugar a la forma crónica de la enfermedad (De Deus & E tal, 2014) y (Zurita, 2014). No se contagia de persona a persona (Burstein, 2002).

Se ha detectado receptores de estrógeno en la pared de los hongos que son capaces de bloquear la transformación de micelios o conidias a la forma de levadura infectante, lo cual explicaría la predominancia de la enfermedad en hombres (Parise & E tal, 2011). Los individuos sanos desarrollan una infección pulmonar primaria subclínica inicial que puede curar espontáneamente o permanecer en un estado latente durante un período que depende de la respuesta inmune del paciente ante el hongo (Zurita, 2014).

Signos y Síntomas:

Existen diversas clasificaciones para evaluar las manifestaciones clínicas de la

Paracoccidioidomicosis, una de ellas se basa en las estructuras involucradas. Según Burstein, tenemos las formas:

1. Mucocutáneas: en la región latinoamericana, la manifestación inicial de la enfermedad es casi siempre en la mucosa oral, el área gingival con movilización y caída espontánea de piezas dentarias por formación de granulomas apicales. Las lesiones son ulceromicrogranulomatosas, con puntillado hemorrágico típico, que le da un aspecto “moriforme”, con compromiso de las comisuras labiales, mucosa labial, geniana, paladar blando, pilares amigdalinos y lengua, que son muy dolorosas, cubiertas de secreción blanquecina. Se acompaña de síntomas como sialorrea, odinofagia y si compromete la laringe también disfonía (Burstein, 2002).

La forma cutánea pura es rara, casi siempre hay compromiso mucoso y visceral; en dicha forma, pueden haber lesiones pápulaulcerocostrosas, a veces abscedadas, nodulares o verrucosas (Burstein, 2002).

2. Linfangítica: pueden existir formas primarias, sin origen aparente; pero también hay las formas secundarias debido a lesiones mucocutáneas que dan lugar a ganglios duros, no dolorosos o de contenido purulento (Burstein, 2002).
3. Visceral: la localización más frecuente es la pulmonar, donde existen lesiones macro y micronodulares e hiliobasales, como también cavidades. Otros sitios son los huesos, tracto gastrointestinal, suprarrenales, entre otros. Posteriormente, con la evolución se producen fibrosis en dichas zonas (Burstein, 2002).

Localización	Nº	%
Mucosa oral	82	73,8
Pulmones	48	43,2
Ganglios	39	35,2
Laringe	12	10,8
Lengua	11	9,9
Piel	10	9,0
Testículo - epididimo	5	4,5
Óseao	4	3,6
Hígado	4	3,6
Bazo	4	3,6
Sistema nervioso	3	2,7
Intestino	2	1,8
Suprarrenal	1	0,9
Total	111	

Ilustración 7. Blastomicosis Sudamericana: Localizaciones más frecuentes.

Serie de 111 casos. Perú 1937-1971. Tomado de (Burstein, 2002). En contraste, Zurita defiende que la localización predominante es en los pulmones, en 51 a 100% de los pacientes, seguido de los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales (Zurita, 2014).

4. Mixto: involucran todas las áreas, mucolinfangítico visceral.

La clasificación clínica más aceptada se basa en Negroni y Rubinstein, que además tuvo un consenso en un Coloquio Internacional en Paracoccidioidomicosis en Medellín, Colombia, 1986:

1.	Paracoccidioidomycosis infection	
2.	Paracoccidioidomycosis disease	
2.1	Acute form	
2.1.1.		Moderate
2.1.2.		Severe
2.2.	Chronic form	
2.2.1.	Unifocal	Mild
		Moderate
		Severe
2.2.2.	Multifocal	Mild
		Moderate
		Severe
3.	Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression	
4.	Residual form (sequela)	

*Adapted source: Franco et al. 1987**

Ilustración 8. Clasificación clínica de Paracoccidioidomicosis. Tomado de (Parise & E tal, 2011).

Las manifestaciones clínicas dependen de la virulencia de la cepa infectante, el grado y tipo de respuesta inmunitaria, tejidos infectados y otras características intrínsecas del individuo (Parise & E tal, 2011).

1. infección por Paracoccidiomicosis: corresponde al paciente sin signos ni síntomas de la enfermedad pero una reacción positiva a la prueba positiva de paracoccidioidina en piel, diferente de la histoplasmosis y no hay calcificación pulmonar en imagen (Alencar, 2013).
2. Enfermedad de Paracoccidioidomicosis:
 1. forma aguda, subaguda o tipo juvenil: corresponde a 5 a 10 % de los casos, afecta a menores de 30 años y se caracteriza por lesiones primarias pulmonares no detectadas que involucran la diseminación linfática y hematógena rápida a órganos de sistemas monocito-macrófago, como el bazo, hígado (hepatomegalia), nódulos linfáticos (linfadenopatía), huesos y médula ósea (anemia aplástica) que lleva a una deterioración clínica del paciente (Nucci & Colombo, 2014), (Alencar, 2013) y (Parise & E tal, 2011).

La evolución es rápida, entre 4 y 12 semanas y en la mayoría de los casos se presentan síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso, anorexia y deterioro del estado general del paciente, siendo infrecuentes las manifestaciones pulmonares (Ballesteros & E tal, 2014). Las lesiones mucocutáneas consisten en lesiones ulceradas, vegetativas, granulomatosas o similares al acné, su intensidad depende de la gravedad del compromiso sistémico, las lesiones orales y de la mucosa nasal consisten en lesiones papulosas, erosivas y, en ocasiones, sangrantes (Ballesteros & E tal, 2014). Los nódulos linfáticos involucrados comúnmente son el cervical, axilar e inguinal y puede desarrollar fistulas; en caso de las abdominales pueden ocasionar dolor abdominal y compresión del tracto biliar e intestino ocasionando ictericia, obstrucción parcial y malabsorción (Nucci &

Colombo, 2014).

2. Forma crónica o adulta: es la más común en la práctica clínica, el 90% de los casos, y se desarrolla del complejo pulmonar primario o de la reactivación pulmonar o focos metastásicos (Ballesteros & E tal, 2014). Muchos empiezan en los pulmones y progresan lentamente, usualmente en varones desde los 30 hasta los 60 años con historia clínica pulmonar y mucocutáneo de aproximadamente 6 meses (Parise & E tal, 2011).

Su evolución es de progreso lento, y tiene manifestaciones pulmonares, con síntomas como disnea y tos seca, en ocasiones producción de esputo y hemoptisis (Nucci & Colombo, 2014); la mucosa más afectada es la cavidad oral más que la laringe: la orofaringe, labios, lengua, encías y paladar, las lesiones típicas son úlceras dolorosas con bordes no delimitados y pequeños puntos de hemorragia; los pacientes se quejan de ronquera, sialorrea, odinofagia y/o disfagia; son menos comunes la afección en piel, ganglios linfáticos, sistema óseo, articulaciones, genitales, sistema nervioso central, ojos y glándulas suprarrenales (Ballesteros & E tal, 2014) y (Nucci & Colombo, 2014).

1. unifocal: se afecta un órgano solamente (Parise & E tal, 2011).
2. multifocal: varios órganos y sistemas con grados variables de severidad (Parise & E tal, 2011).
3. Paracoccidioidomicosis asociado a inmunosupresión (Alencar, 2013).
4. Forma residual: la fibrosis lleva a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estenosis y obstrucción de las vías aéreas superiores asociada a disfonía e insuficiencia adrenal (Alencar, 2013). Además de la fibrosis, otras secuelas pulmonares son las bullas, enfisema e hipertensión pulmonar (Nucci & Colombo, 2014).

Diagnóstico:

A manera de resumen:

Se pueden tomar diversas muestras clínicas como el esputo, exudado de lesiones mucocutáneas, biopsia ganglionar o biopsia de las lesiones en piel; en más de 90% de casos se visualiza al hongo directamente con el examen en fresco con hidróxido de potasio, KOH (Ballesteros & E tal, 2014). También se utiliza el test de paracoccidioidina, pero tiene altos resultados falsos positivos (Zurita, 2014).

El cultivo se realiza en agar de dextrosa Sabouraud o agar de extracto de levadura que contenga cloranfenicol y cicloheximida, en los cuales el hongo puede tardar de 20 a 30 días en crecer. La serología se usa para vigilar el proceso de tratamiento una vez instaurado, entre las más usadas están la doble inmunodifusión en gel de agar, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y las pruebas ELISA y de inmunotransferencia, las cuales muestran sensibilidades de entre 85 y 100 % (Ballesteros & E tal, 2014). En las pruebas de inmunodifusión cualquier resultado positivo se considera diagnóstico de la enfermedad. La reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación de ADN tiene muy buena sensibilidad y especificidad, pero todavía no hace parte de las pruebas diagnósticas usuales, dado el acceso limitado a ella (Ballesteros & E tal, 2014).

Forma clínica aguda:

Es necesario evaluar mediante imagen las estructuras linfáticas involucradas, mediante el uso de Ecografía abdominal o tomografía computada abdominal, usualmente no se realiza una TAC pulmonar pero si hay síntomas es importante considerarla, el Galio-67 scan puede ayudar a revelar lesiones óseas (Nucci & Colombo, 2014).

Debe hacerse el examen directo y cultivo de muestras obtenidas por aspiración o biopsia de los nódulos linfáticos hipertróficos. El test serológico, preferiblemente la inmunodifusión cuantitativa, permite determinar los títulos de anticuerpo en el suero y usualmente son altos ($\geq 1:32$) en pacientes con PCM aguda (Nucci & Colombo, 2014), que refleja una severa inmunodepresión celular que se asocia con alta tasa de mortalidad (Parise & E tal, 2011).

Son frecuentes los cambios en el hemograma: leucocitosis con desviación a la izquierda, eosinofilia, anemia y trombocitopenia; elevación de las enzimas hepáticas, bilirrubinas y proteína C reactiva (PCR), pero se conserva la función suprarrenal (Ballesteros & E tal, 2014).

Forma clínica crónica:

El diagnóstico se basa en la visualización microscópica de los elementos fúngicos que sugieren *P. Brasiliensis* y/o muestras de biopsia de órganos afectados. La serología puede ser útil tanto para diagnóstico como para evaluar la respuesta al tratamiento (Nucci & Colombo, 2014).

La microscopia: la levadura de la *P. Brasiliensis* puede visualizarse en el esputo, fluido de absceso, aspirado de nódulos linfáticos, raspado de lesiones de piel y/o biopsia de órganos afectados. Los métodos de rutina incluyen las preparaciones de KOH y calcofluor; la microscopia directa usando KOH lleva al diagnóstico en cerca de 90% de casos, aun si el cultivo fuese negativo existe alta sospecha (Nucci & Colombo, 2014).

Cultivo: el cultivo se puede hacer a partir de muestras de esputo, biopsia, y/o fluidos de abscesos usando agar Sabouraud dextrosa o agar extracto de levadura con cloranfenicol y cicloheximida incubado a temperatura ambiente, el crecimiento tomara de 20 a 30 días, dando resultados positivos en 80% de casos, pero se debe tener cuidado de los especímenes que pueden haber sido

recolectados de sitios colonizados por bacterias que inhiben el crecimiento fúngico, por lo que es recomendable realizar el diagnóstico final mediante la identificación de las típicas células de levadura en examen directo de tejido (Nucci & Colombo, 2014).

Patología: la coloración de plata metenamina o ácido peryódico de Schiff son los más usados para identificar hongos en las muestras de tejido, que se caracterizan por ser células grandes de levadura redondas con múltiples brotes con cuello estrecho y así se establece el diagnóstico (Nucci & Colombo, 2014). Además, en la histopatología se puede hallar infiltrados celulares de polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, células gigantes multinucleadas con células de levadura alrededor; estos granulomas son típicos en PCM crónica pero puede ocurrir en algunos casos agudos (Nucci y Colombo, 2014).

Test serológicos: la detección de anticuerpos específicos son variables e incluyen inmunodifusión cuantitativa, fijación de complemento, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), y counterimmunoelectrophoresis. Pero el ELISA y la fijación de complemento son limitadas debido a la reacción cruzada antigénica entre la *P. brasiliensis* y otros hongos (Nucci & Colombo, 2014). La inmunodifusión cuantitativa es el mejor método por su alta sensibilidad y especificidad y por su fácil uso, además es el más usado en regiones endémicas (Nucci & Colombo, 2014).

Otros métodos: detección de antígenos específicos en pacientes inmunodeprimidos, como las glicoproteínas, gp 43, gp70, en el suero, líquido cefalorraquídeo o fluido del lavado bronquioalveolar usando ensayos inmunoenzimáticos (Nucci & Colombo, 2014).

La amplificación de ADN basada en PCR tiene alta sensibilidad y especificidad pero no se utiliza de forma amplia. También suele realizarse una prueba de reacción intradérmica, el test de

paracoccidioidina, que es positiva si mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad, pero la histoplasmosis y coccidioidomicosis originan resultados falsos positivos, por lo que no es útil para el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis por su baja sensibilidad (Nucci & Colombo, 2014) y (Zurita, 2014).

De manera complementaria, para evaluar las áreas afectadas se realizan exámenes de imagen que incluyen: radiografía y tomografía computada de tórax, para valorar el compromiso pulmonar, los tipos de lesiones y fibrosis (Zurita, 2014).

SARCOIDOSIS

Etiología:

Aunque la sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa multisistémica, se ha identificado como una enfermedad de entidad específica, la causa continua desconocida (King, 2014).

Epidemiología:

Afecta individuos de mundialmente, entre 10-20 de 100000 personas, con incidencia anual desconocida y varía entre las diferentes regiones, y puede también haber congregaciones en familias y razas específicas siendo 3 a 4 veces más común en negros, que a su vez presentar la enfermedad más aguda y más severa. Además se ha ligado a una sección dentro del MHC en el brazo corto del cromosoma 6, varios alelos confieren susceptibilidad y otros dan efectos protectivos (King, 2014).

Signos y Síntomas:

Adolescentes y adultos: se presenta entre los 20 y 60 años y aparece 10 años más temprano en los

negros; al menos en 50% se identifica por hallazgos incidentales en las radiografías de tórax (King, 2014). Dentro de las manifestaciones clínicas están tos, disnea, dolor torácico, además fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso; además se debe tener precaución en las manifestaciones cutáneas alrededor de escaras, cambios visuales, ojos o boca seca, hinchazón de las parótidas, palpitaciones, síncope, dolor o hinchazón de las articulaciones o debilidad muscular (King, 2014).

Aunque hay presencia de sarcoidosis parenquimatosa pulmonar, los crepitantes no se escuchan comúnmente, pero suelen estar presentes las sibilancias cuando hay compromiso endobronquial o bronquiectasias por tracción debido a la cicatrización. De manera frecuente los pulmones son los afectados pero 30% se presentan con manifestaciones extra torácicas, la ocurrencia de los dedos en palo de tambor es raro y se asocia a una patología avanzada con fibrosis (King, 2014).

Cuando una persona presenta manifestaciones cutáneas en forma de pápulas violáceas o eritematosas, placas, o nódulos que ocupan predominantemente la piel del centro de la cara, o las alas nasales se dice que tiene lupus pernicio, que se asocia a un riesgo incrementado de involucrar el tracto respiratorio (Prystowski & Sanchez, 2014).



Ilustración 9. Placa violácea y eritematosa en la nariz de un paciente con sarcoidosis, tomado de (Prystowski & Sanchez, 2014).

Diagnóstico:

Dentro del esquema diagnóstico, se realiza test de laboratorio: conteo completo y diferencial hematológico, pruebas de función hepática, nitrógeno ureico, creatinina, glucosa, electrolitos, calcio sérico y urianálisis. Además se obtienen marcadores de la inflamación como la VSG, PCR Test en piel de tuberculina. Debido a que el pulmón se involucre en más de 90% de los casos, es esencial realizar una radiografía de tórax inicial seguida de una Tomografía computarizada de alta resolución. También se incluyen pruebas de función pulmonar, como la espirometría, capacidad de difusión de monóxido de carbón, test de estrés, Electrocardiograma. Examen oftalmológico. Serología de HIV. Es necesario contar con la detección histopatológica de granulomas no caseificantes, de biopsia o aspirado por aguja fina de nódulos linfáticos intratorácicos o del parénquima pulmonar en caso de que no sea posible de lesiones cutáneas, nódulos subcutáneos, nódulos linfáticos palpables, glándulas parótidas hipertróficas, lesiones conjuntivas, glándula lacrimal u otras lesiones oculares. La broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar, biopsia endobronquial y transbronquial son métodos mínimamente invasivos para diagnosticar sarcoidosis

(King, 2014).

ASPERGILLOSIS

Etiología:

En 80-90% de los casos de aspergillosis pulmonar, el organismo responsable es el *Aspergillus Fumigatus* (Tunnicliff, 2013).

Epidemiología y factores de riesgo:

En general, los factores de riesgo son: evidencia de inmunosupresión, presencia de enfermedad pulmonar subyacente, factores que promuevan la colonización fúngica como uso amplio de antimicrobianos (Tunnicliff, 2013).

Fisiopatología:

La transmisión del hongo resulta de la inhalación de una conidia en el aire que es muy pequeño como para alcanzar las vías aéreas periféricas. La piel es otro órgano potencial para la entrada del hongo al cuerpo, luego se disemina por vía hematógena a órganos como el sistema nervioso central o sistema cardiovascular (Tunnicliff, 2013). Generalmente ocurre en paciente inmunocompetentes, y pueden tener aspergillomas en los pulmones que con conglomerados rodeados de hifas, moco y restos celulares (Denning, 2014).

Signos y Síntomas:

Los pacientes varían entre los 20 y 80 años, pero típicamente predominan en edades medias de los

50. Los síntomas y signos que se pueden presentar comúnmente son un historial de varios meses con pérdida de peso, tos productiva crónica, hemoptisis de severidad variable, fatiga y/o disnea, dolor torácico, fiebre y sudoración nocturna (Denning, 2014).

Cuando la patología es crónica, incluye manifestaciones como aspergilloma, aspergilosis pulmonar cavitaria crónica, aspergilosis pulmonar fibrosante crónica y aspergilosis necrotizante.

Manifestación	Características
Aspergilloma	Es una bola de hongo compuesta por hifas, fibrina, moco y restos celulares dentro de la cavidad pulmonar; los síntomas pueden ser simples, como una tos leve.
Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica	Es un patrón de enfermedad en inmunocompetentes, uno o más cavidades se forman y se expanden dentro de meses.
Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica	Manifestación de la última fase de la enfermedad que progresa a fibrosis marcada y extensa.
Aspergilosis necrotizante	Se observa en pacientes con cierto grado de inmunodeficiencia y duración corta de la enfermedad (semanas a meses), donde hay invasión histológica de las hifas.

Tabla 8. Formas clínicas de la Aspergilosis, tomado de (Denning, 2014).

ABPA: también existe otra forma, que es Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, ABPA por sus siglas en inglés: que es una reacción de hipersensibilidad de las vías aéreas cuando se coloniza por especies de *Aspergillus*, también se desarrolla en pacientes con fibrosis quística. La clínica repetida de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucóide puede llevar a bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio. Este proceso es mediado por la IgE e IgG. Se caracteriza por

asma complicada por episodios recurrentes de obstrucción bronquial, fiebre, malestar, expectoración con moco cafecino, eosinofilia periférica y a veces hemoptisis (Akuthota & Weller, 2014)

Diagnóstico:

Test de tuberculosis en piel, serología IgG de Aspergillosis (precipitinas), concentración de IgE sérica total, eosinofilia, cultivo de hongos; en caso negativo se realiza broncoscopia para recolectar muestras para cepas de hongos y micobacterias para cultivos y para excluir malignidad. En ciertos casos puede requerirse aspiración guiada con ultrasonografía o una TAC para documentar presencia de organismos como *S. aureus* meticilinoresistente o *Pseudomona aeruginosa* (Akuthota & Weller, 2014). Para excluir un caso de Aspergilosis Pulmonar Necrotizante Crónica se incluye tests para evidenciar inmunosupresión y se debe detectar el antígeno de *Aspergillus*, galactomanana o los anticuerpos, precipitinas en la sangre. La confirmación requiere biopsia de una lesión pulmonar (Denning, 2014).

PARAGONIMIASIS

Etiología:

Paragonimiasis es una infección por un trematodo, especialmente el *Paragonimis westermanii*; pero para Sudamérica y América Central la especie principal es el *Paragonimus Mexicanus* (Leder & Weller, 2014).

Epidemiología:

Se adquiere por consumo de cangrejo de río o mal cocido, también se contagia por utensilios contaminados como los cuchillos; se encuentran en reservorios animales carnívoros. Esta enfermedad ocurre en el Asia, África y América, estimándose que se infectan 20 millones de personas en el mundo y otros 290 millones están en riesgo (Leder & Weller, 2014).

Fisiopatología:

El ciclo de vida empieza con la expectoración de huevos anembrionados en el esputo, de forma alterna puede ser deglutido y pasado por las heces; en aguas frescas se pueden convertir en embrionados y luego de semanas resultan en miracidia que penetra en los tejidos blandos de los caracoles (primer intermediario); estas miracidias pasan por distintas etapas de desarrollo dentro del caracol (esporoquistes, redias y cercarias) por 3 a 5 meses, luego emergen e invaden los crustáceos (segundo intermediario) donde se enquistan y se convierten en metacercarias en 6 a 8 semanas, estas infectan a los mamíferos, sobretodo humanos, cerdos, perros, gatos y roedores, y en el duodeno se desenquistan y penetran en la pared intestinal dentro de la cavidad peritoneal, luego migra por la pared abdominal y el diafragma hacia el parénquima pulmonar donde se encapsulan y se desarrollan a adultos por 5 a 6 semanas. Una vez alcanzado la madurez, los gusanos adultos depositan huevos, aproximadamente 20000 al día, que pasan a los bronquiolos y son tosidos o deglutidos para expulsarse en las heces, para comenzar el ciclo; de manera adicional, estos gusanos también pueden llegar al cerebro y músculo estriado (Leder & Weller, 2014).

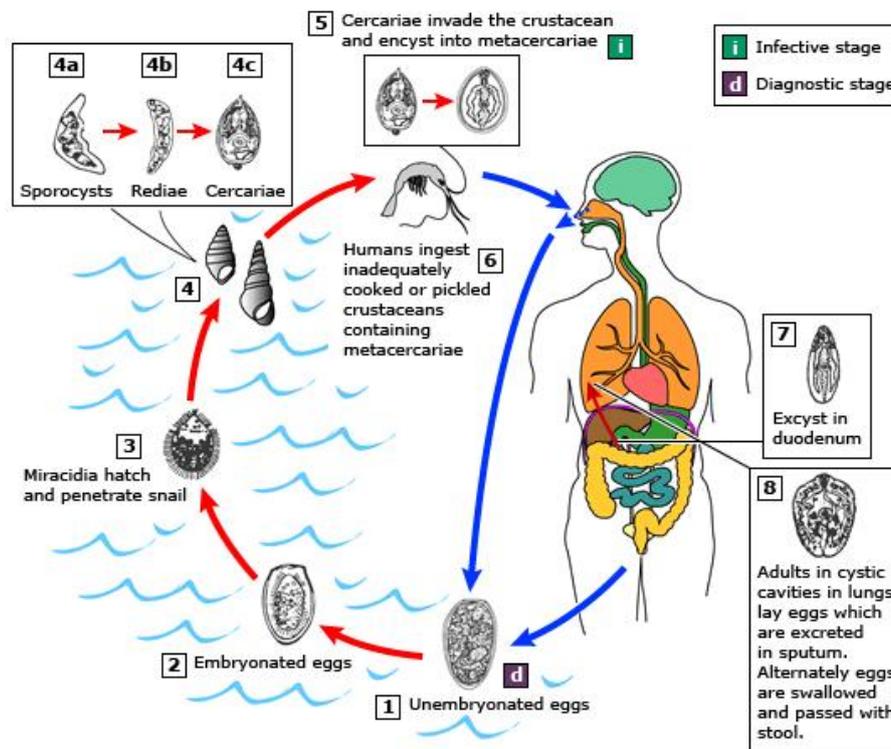


Ilustración 10. Ciclo de vida de la *Paragonimus*. Tomado de (Leder & Weller, 2014).

Signos y Síntomas:

A menudo es asintomático, y depende de la intensidad de la infección y los órganos comprometidos, la más común consiste en enfermedad pulmonar, el periodo de incubación es de 2 a 20 días luego de la ingestión.

En el compromiso de los pulmones, en la etapa temprana, durante el periodo de migración de la larva en la cavidad peritoneal puede manifestarse por fiebre, malestar, urticaria, diarrea, dolor epigástrico o dolor pleurítico. A medida que progresa se presenta dolor torácico, disnea, tos, esputo con trazas de sangre. En la etapa tardía, el *Paragonimus* se queda en los pulmones por muchos años e induce inflamación y fibrosis pulmonar o ectópico y se presenta de forma muy habitual la

hemoptisis recurrente, el esputo tiene color achocolatado (Leder & Weller, 2014).

Diagnóstico:

El enfoque diagnóstico incluye microscopia, serología e imagen. En la etapa temprana es difícil diagnosticar. En la etapa tardía, una historia de hemoptisis recurrente de un paciente en un área endémica hace sospechar del diagnóstico y se puede confirmar por hallazgos de los huevos en el esputo o lavado bronquioalveolar (Leder & Weller, 2014).

Microscopia: se observan huevos en el esputo o lavado bronquioalveolar o heces, aunque también se puede realizar aspiración con aguja fina o biopsia transbronquial; los huevos son café, ovoide con cascara delgada, mientras que los parásitos son café rojizos, en forma ovoide o de frejol cubierto por espinas cuticulares (Leder & Weller, 2014).

Serología: incluye fijación de complemento, inmunoelectroforesis, ELISA, sobretodo en casos extrapulmonares. Otras pruebas incluyen la Reacción en Cadena de Polimerasa, PCR, pero es inusual su uso (Leder & Weller, 2014).

Imagen: la radiografía de tórax demuestra una o más lesiones en los sitios donde están localizados los Paragonimios enquistados, en forma de lesiones con sombra de anillo, líneas irregulares cerca de los aros sombreados, masas parenquimales, menor espesor pleural, efusión pleural. Por su parte, la tomografía computada puede detectarse importantes claves diagnósticas como la fibrosis focal de la pleura adyacente a un nódulo pulmonar (Leder & Weller, 2014).

REUMATICAS O INMUNOLOGICAS

SÍNDROME GOODPASTURE O ANTIGBM (MEMBRANA BASAL GLOMERULAR)

Etiología:

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, en la que existen anticuerpos circulantes dirigidos contra un antígeno intrínseco de la membrana basal glomerular, que resulta en glomerulonefritis aguda o rápidamente progresiva (Pusey, 2014).

Epidemiología:

No hay datos confiables de incidencia y prevalencia, pero la glomerulonefritis aguda por anticuerpos antiGBM es rara y ocurre en 1 caso por millón (Pusey, 2014). Aunque se presenta en todas las edades, se ha visto mayor frecuencia en jóvenes menores de 30 años con predominio de manifestaciones pulmonares y en pacientes mayores de 50 años con glomerulonefritis aislada. Parece haber leve predominio en los hombres jóvenes y en mujeres adultas (Pusey, 2014).

Fisiopatología:

Hay producción de autoanticuerpos circulantes (IgG) de vida corta que se dirigen contra un antígeno intrínseco de la membrana basal glomerular en respuesta de un estímulo desconocido, el blanco será el colágeno tipo IV, dominio NC1; además de la función alterada de las células B y producción de anticuerpos, se sugiere que hay células T autoreactivas que causan daño directo en los glomérulos y alveolos (Pusey, 2014).

Signos y Síntomas:

En compromiso pulmonar se relaciona generalmente con hemorragia alveolar, y se acompaña de disnea, tos, a veces hemoptisis, y por sangrado crónico, síntomas de anemia; puede verse hematuria y/o proteinuria en compromiso renal; pero suelen estar ausentes el malestar, la pérdida de peso, fiebre o artralgia, y su presencia indica una vasculitis concurrente (Pusey, 2014).

Diagnóstico:

El diagnóstico requiere la demostración de los anticuerpos antimembrana basal glomerular (antiMBG) en suero o en riñón, para ello se realiza lo siguiente:

Biopsia renal: confirma el diagnóstico y se realiza, a menos que este contraindicado, para demostrar depósitos lineares de IgG en los capilares glomerulares y túbulos contorneados distales, y la actividad y cronicidad del compromiso renal (Pusey, 2014).

Los test serológicos para anticuerpos antiMBG puede ser útil antes de realizar la biopsia o si no se han realizado otras pruebas, en dicho caso se utiliza la inmunofluorescencia indirecta o el direct enzyme-linked immunoassay (ELISA) que utiliza un NC1 nativo o alfa-3 humano recombinante; si hay disponibilidad se sugiere realizar Western Blot confirmatorio en pacientes con ELISA positivo, sobretodo cuando no es posible realizar biopsia renal (Pusey, 2014).

Las pruebas para anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) son positivas en un 40% de los casos. Pero en pacientes con glomerulonefritis con o sin hemorragia pulmonar puede tener la Granulomatosis de Wegener, por lo que se requiere definir si los pacientes tienen de antiproteinasa # ANCA-PR3 o antimieloperoxidasa ANCA-MPO (Pusey, 2014).

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Etiología:

Es una vasculitis sistémica de medianas y pequeñas arterias, vénulas y arteriolas; se produce una inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior y glomerulonefritis necrotizante, pauci inmune en los riñones, asociado comúnmente a los Anticuerpos Antineutrófilos Citoplasmáticos (ANCA) (Hunder, 2014).

Epidemiología:

Ocurre en la edad adulta, ambos géneros son afectados por igual, pero es más común en los blancos (Falk & E tal, 2014).

Signos y Síntomas:

Típicamente se presentan con síntomas constitucionales como fiebre, artralgias migratorias, malestar, anorexia y pérdida de peso, que pueden durar semanas a meses sin evidencia de afección de un órgano blanco. Pueden haber manifestaciones como picazón nasal, sinusitis, otitis media, rinorrea persistente, descarga nasal sanguino-purulento, úlceras oral y/o nasales, y policondritis (Falk & E tal, 2014).

Cuando existe compromiso del parénquima pulmonar suele acompañarse de ronquera, tos, disnea, estridor, sibilancias, hemoptisis o dolor pleural, como reflejo de estenosis traqueal o subglótica, consolidación pulmonar y/o derrame pleural (Falk & E tal, 2014). Posteriormente pueden desarrollar fibrosis e hipertensión pulmonar.

El compromiso renal es común y se caracteriza por glomerulonefritis con hematuria asintomática que puede remitir con función renal normal, o lesión renal aguda con hematuria y cilindros celulares, o grado variable de proteinuria subnefrótica, o glomerulonefritis rápidamente progresiva (Falk & E tal, 2014).

Otras sistemas afectados pueden ser los ojos, el sistema nervioso, menos comúnmente el tracto gastrointestinal, corazón, tracto genitourinario, glándulas parótidas, tiroides, hígado, o senos (Falk & E tal, 2014).

Diagnóstico:

En la hematología, se puede hallar leucocitosis, trombocitosis ($>400,000/\text{microL}$), una elevación marcada de la velocidad de eritrosedimentación y Proteína C Reactiva, anemia normocrómica normocítica. En suero se debe obtener los valores de creatinina y calcular la tasa de filtración glomerular para determinar el daño renal (Falk & E tal, 2014).

Una prueba ANCA positiva es fuertemente sugerente de vasculitis, pero el diagnóstico definitivo se realiza a través de una biopsia del órgano afectado, es decir piel, riñón o pulmón. Entre 82 y 94% de pacientes son ANCA positivos de acuerdo a la severidad de la enfermedad, Wegener se asocia con ANCA-PR3. Otras pruebas incluirán ANA, C3, C4, crioglobulinas, serología de hepatitis, screening de HIV, funciones hepáticas, cultivos sanguíneos para excluir otros procesos con síntomas constitucionales (Falk & E tal, 2014).

El urianálisis incluirá un elemental y microscópico del sedimento urinario para determinar presencia de hematuria y proteinuria (Falk & E tal, 2014).

Las radiografías y tomografías de tórax deben ser hechas en todos los pacientes con síntomas pulmonares. En las radiografía de tórax pueden verse nódulos, opacidades difusas o en parches, infiltrados pulmonares y adenopatía hilar. Por otro lado, la TAC puede demostrar otros nódulos desapercibidos, cavidades insospechadas, opacidades alveolares, inflamación de las vías aéreas, lesiones estenóticas y lesiones en la pleura, que no se detectan en la radiografía (Falk & E tal, 2014).

La biopsia de tejido del sitio activo (más comúnmente de piel, riñón, o rara vez de nariz, pulmón) de la enfermedad es necesaria para confirmar la Granulomatosis de Wegener, aunque pueden empezar con tratamiento empírico; cuando no hay compromiso renal, es necesario realizar una biopsia pulmonar, para lo que se requiere a menudo toracoscopia pulmonar (Falk, 2014).

OTROS

NEOPLASIA DE LENGUA

Epidemiología:

Los cánceres de la lengua, tanto de su parte móvil como de su base, son las neoplasias más comunes de la cavidad oral, con leve predominio en los hombres (Garcia & E tal, 2012). Se consideran factores de riesgo, el sexo masculino, mala higiene bucal y dental, irritación de las membranas mucosas debido al uso de tabaco puro o pipa, tabaco masticable, o consumo excesivo de alcohol y antecedentes familiares (Badash, 2011).

Signos y Síntomas:

El carcinoma de la lengua normalmente se presenta clínicamente como una úlcera, una masa

exofítica o una infiltración profunda con grados de induración variables, la mayoría de veces son indoloras, por ello pueden presentar también nódulos cervicales asintomáticos, además rara vez presentan disfagia o dificultad en el habla (Garcia & E tal, 2012). Por lo tanto en otros casos puede acompañarse de dolor lingual, bultos en la lengua, dolor de oídos, sangrado, masa en el cuello, disfonía, disfagia, odinofagia, pérdida de peso, disartria (Garcia & E tal, 2012).

Diagnóstico:

El diagnóstico de Cáncer de lengua requiere una sospecha clínica elevada con observación detenida de los cambios en la forma de la lengua. Las técnicas de imagen con combinación de colorantes permiten la localización del ganglio centinela, es importante precisar la extensión del carcinoma de lengua con el fin de planificar la resección y reconstrucción, dar información sobre el pronóstico de su enfermedad. Por lo tanto la tomografía computarizada es la técnica de imagen estándar para determinar el estadio de los ganglios del cuello y para evaluar la lesión primaria. Se ha convertido en el método estándar frente a otras técnicas de imagen. Para evaluar las metástasis regionales, se encontraron (Garcia & E tal, 2012).

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

ELEMENTOS DIAGNOSTICOS SOLICITADOS

Patología	Exámenes
HIV	Inmunoensayo ELISA, Western Blot, carga viral
Tuberculosis	Biometría hemática, química sanguínea, PCR, PPD, Baciloscopia, BAAR, AAN, cultivo. Adicionalmente radiografía de tórax y tomografía computadorizada

Sarcoidosis	<p>Conteo completo y diferencial hematológico, pruebas de función hepática, nitrógeno ureico, creatinina, glucosa, electrolitos, calcio sérico y urianálisis. VSG, PCR. Test en piel de tuberculina. Radiografía de tórax, Tomografía computarizada de alta resolución. Pruebas de función pulmonar, como la espirometría, capacidad de difusión de monóxido de carbón, test de estrés, Electrocardiograma. Examen oftalmológico. Serología de HIV. Biopsia por broncoscopia o lavado broncopulmonar.</p>
Aspergillosis	<p>Test de tuberculosis en piel, serología IgG de Aspergillosis (precipitinas), cultivo de hongos; broncoscopia, antígeno galactomanana o anticuerpos precipitinas en sangre. La confirmación requiere biopsia de una lesión pulmonar</p>
Paracoccidioidomicosis	<p>Toma de muestras de esputo y exudado de lesiones mucocutáneas, KOH, visualización directa del hongo, microscopia con coloración de plata, pruebas de inmunodifusión, cultivo en medio adecuado, biopsia de órgano blanco afectado (lengua, pulmón); además radiografía de tórax y TAC para evaluación de imagen.</p>
Wegener	<p>ANCA PR3, hemograma, urianálisis, Radiografía de tórax, TAC, biopsia de órgano blanco, VSG, PCR, ANA, C3, C4, crioglobulinas, serología de hepatitis, screening de HIV, funciones hepáticas y cultivos sanguíneos</p>
Goodpasture	<p>ANCA-MPO. ANCA-PR3, ELISA, Western Blot, biopsia renal</p>

Paragonimiasis	Macroscopía de esputo, heces o de lavado bronquioalveolar, ELISA, Radiografía de tórax, TAC tórax.
Cancer de lengua	Marcadores tumorales, tomografía computadorizada

Tabla 9. Pruebas diagnósticas que se solicita para descartar diagnósticos.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS REALIZADOS

EXAMENES DE LABORATORIO

Fecha	Examen	Resultados	Referencias
20/02/2014	Baar en esputo	negativo	
HEMATOLOGIA Y COAGULACION			
21/02/2014	Velocidad de sedimentación 1H (Wintrobe)	<u>22mm/hora</u>	0-15 mm/hora
25/02/2014	Tiempo de protrombina-TP:	14.4seg	10.4-14.1
	INR	1.2	0.8-1.2
SEROLOGIA			
21/02/2014	Factor reumatoide cuantitativo	13UI/ml	0-12
HORMONAS			

21/02/2014	BHCG cuantitativa	<0.100mUI/ml.	en hombres hasta 2.6mUI/ml
INMUNOLOGIA			
21/02/2014	c3	123mg/dl	88-165
21/02/2014	C4	32.48mg/dl	
21/02/2014	Antipeptido citrulinado	<20U/ml	negativo: menor a 20U/ml. Positivo: mayor a 20U/ml
21/02/2014	ANA antígenos cualitativos	SS-A 60: negativo. SS-A 532: negativo. SS-B: negativo. Sm: negativo. RNP/Sm: negativo. Scl 70: negativo. Jo-1: negativo.	

		Centromero B: negativo. Rib-P: negativo.	
24/02/2014	Anti neutrófilos (ANCA C y ANCA P)	Anti PR3 negativo. Anti MPO negativo	
MARCADORES TUMORALES			
24/02/2014	Antígeno carcinoembrionario	1.30ng/ml	no fumadores: 0.0-3.8ng/ml. Fumadores: 0.0-5.5ng/ml
24/02/2014	Alfa feto proteína	1.43ng/ml	0-7
ESPECIALES			
24/02/2014	Antígeno de Galactomanana, Aspergillus	0.06 índice	Negativo: índice menor de 0.5
MARCADORES VIRALES			
24/02/2014	HBsAg	0.48	Negativo menor a 1. Positivo mayor o igual a 1
24/02/2014	Anti HCV		Negativo menor a 1. Positivo mayor o

			igual a 1
desde 21/02/2014 hasta 25/02/2014	BAAR en orina seriada	Negativo	
18/07/2014	HIV	HIV combi no reactivo	

Tabla 10. Resultados de exámenes de laboratorio.

HEMATOLOGIA Y QUIMICA SANGUINEA

FECHA	EXAMEN	RESULTADOS	REFERENCIA
18/07/2014	Quimica clinica	Urea 13mg/dl	10-50
		BUN 6mg/dl	6-23
		TGO 12U/L	9-50
		TGP 9 U/L	15-59
		GAMMA GT 23 U/L	8-70
		Bilirrubina total 0,40mg/dl	0,20 - 1,30
		Bilirrubina directa 0,16mg/dl	0,00-0,40
		Bilirrubina indirecta 0,24mg/dl	0,00-1,10
		Fosfatasa alcalina 82u/l	38-126

		Proteínas totales en suero 6,89g/dl	6,30-8,20
		Albumina en suero 3,29g/dl	3,50 -5,00
		Globulina en suero 3,63/dl	1,50 -3,00
		Glucosa 80,9mg/dl	70-100
		Urea 13,5 mg/dl	10-50
		Nitrogeno ureico 6,31 mg/dl	6-23
		Creatinina 0,95 mg/dl	0,6-1,3
	Electrolitos sericos	Sodio 137 meq/l	132-145
		Potasio 4,39 meq/l	3,3-5,1
		Cloro 97,1 meq/l	98-110
	Hematología	Glóbulos blancos 5040 mm ³	4400-11500
		Neutrofilos 3150 mm ³ /	2000-8000/
		62,5%	50- 70%
		Linfocitos 21,20%	25-40%
		Monocitos 10,5%	2-10%

	Eosinofilos 4,2%	2-4,5%
	Basofilos 1,4%	0,1-1%
	Globulos rojos 5450 10 ³ /mm ³	4500-6400
	Hemoglobina 15,00 g/dl	13,6-17,5
	Hematocrito 47,5%	40-52
	Plaquetas 379 * 10 ³ /mm ³	150-450*10 ³
	Tiempo de protrombina 13,6 seg	10,4 -14,1
	INR 1,13	0,80 - 1,20
	TTP 33,0 seg	23,4 -36,2

Tabla 11. Resultados de exámenes de hematología y química clínica.

EXAMENES DE IMAGEN

FECHA	EXAMEN	RESULTADOS
14/02/2014	Radiografía de tórax	Se aprecia infiltrado alveolar perihiliar bilateral de predominio derecho, los hallazgos podrían estar en relación a proceso broncopneumónico, sin embargo, recuerdan a imágenes visualizadas en edema agudo de pulmón.

		<p>Los ángulos cardio costofrénicos están libres.</p> <p>La silueta cardiovascular esta conservada</p>
14/02/2014	Tomografía de senos paranasales	<p>El estudio practicado demuestra un mínimo engrosamiento mucoperióstico en los recesos inferiores de los antros maxilares. Disminución de la neumatización de algunas celdas etmoidales derechas. El resto de los senos paranasales están bien neumatizados y libres cambios patológicos. Desvío septal en <i>S</i> itálica. Neumatización parcial de los cornetes medios en forma bilateral. Incremento en el diámetro de los cornetes inferiores al momento del estudio.</p>
18/02/2014	Tomografía simple de tórax	<p>El estudio practicado demuestra múltiples consolidaciones del parénquima pulmonar con patrón nodular bilateralmente en que se acompaña de áreas de hepatización, broncograma aéreo, bronquiectasias, bronquiolectasias, micromódulos y patrón en árbol brotado. Existen nódulos cavitados dispersos en los dos pulmones. Engrosamiento del intersticio peribroncovascular, bandas parenquimatosas y cicatrices atelectasicas bilaterales. Tráquea central permeable. Corazón, grandes vasos, esófago sin alteraciones. No hay adenopatías axilares ni</p>

		<p>mediastinales. Pared torácica de características normales. No hay derrame pleural ni pericárdico. Dentro de los diagnósticos diferenciales se sugiere infección micobacteriana atípica, enfermedad pulmonar secundaria a enfermedad sistémica de colágeno, menos probable fibrosis quística, sin descartar otra etiología</p>
20/02/2014	Tomografía de tórax simple + contraste intravenoso	<p>El estudio practicado demuestra la presencia de innumerables lesiones nodulares de densidad blanda, muchas de ellas con tendencia a la cavitación, distribuidas en el parénquima de ambos pulmones. Áreas mal definidas de incremento de la atenuación del parénquima pulmonar de localización predominantemente parahiliar bilateral con tendencia a la consolidación. Engrosamiento del intersticio interlobulillar y peribroncovascular con formación de bandas parenquimatosas. Discretas áreas mal definidas bilaterales de incremento de la atenuación pulmonar en vidrio deslustrado. Presencia de nódulos diminutos centrolobulillares de densidad blanda con patrón en árbol brotado, hallazgo compatible con diseminación endobronquial de proceso inflamatorio-infeccioso. Leve engrosamiento pleural bilateral. La arteria pulmonar y sus ramas de división no presentan alteraciones. Vía aérea permeable, sin imágenes sugestivas</p>

		<p>de estenosis. Ganglios mediastinales pretraqueales, en la ventana aórtico pulmonar y prevasculares. Pared torácica de características normales.</p> <p>Los hallazgos descritos deben correlacionarse con los antecedentes clínicos del paciente, en el diagnóstico diferencial debe considerarse las posibilidades de aspergillosis, tuberculosis, histiocitosis de células de Langerhans, entre otras</p>
21/02/2014	Ecografía de tiroides y paratiroides	<p>Tiroides de dimensiones normales. El lóbulo derecho mide 5*1.4*1.3cm. El lóbulo izquierdo mide 5.3*1.4*1.1cm. Istmo de espesor normal con 0.3mm en el eje anteroposterior. Los contornos de la glándula están bien definidos, la estructura y ecogenicidad conservados. Ausencia de quistes, nódulos o distorsión de parénquima. No se encuentran adenopatías en las estaciones ganglionares vecinas. Conclusión: hallazgo ecográfico normal de la tiroides y paratiroides</p>
25/02/2014	Ecografía testicular	<p>El estudio practicado demuestra que los testículos son de localización y ecoestructura normal. El izquierdo se aprecia aumentado de tamaño en forma global, mantiene su ecogenicidad y vascularidad. Testículo derecho mide > 38*20*23mm volumen de 9cc. Testículo izquierdo mide</p>

		34*22*20mm volumen de 8cc. Epidídimos sin datos patológicos. Únicamente se menciona pequeño quiste en la cabeza del epidídimo derecho de 2mm. No se evidencian hidroceles.
25/02/2014	Laringoscopia	Lesiones tipo granulomatosas sangrantes en paredes faríngeas y vestíbulo laríngeo y lesiones granulomatosas sobre las cuerdas vocales
17/07/2014	Tomografía de tejidos blandos del cuello contrastada	El estudio practicado demuestra vía aérea central y permeable. Las cuerdas vocales no presentan alteraciones. Las estructuras que conforman faringe y laringe están conservadas. Estructuras vasculares y musculares de aspecto normal. Glándulas parótidas con incremento de la densidad, las glándulas submaxilares captan en forma intensa el contraste, hallazgos que sugieren proceso inflamatorio. Tiroides sin datos de patología. No se observan adenopatías cervicales.
17/07/2014	Tomografía de tórax contrastada	En el control se encuentran las misas descripciones de la TAC anterior, de manera adicional se informa que los hallazgos podrían corresponder a micosis pulmonar, sin descartarse otra etiología
19/07/2014	Laringoscopia directa + resección de	Hallazgos: lesiones ulcerativas granulomatosas en punta de la lengua, mucosa de paladar, faringe y vestíbulo laríngeo.

	lesiones.	
19/07/2014	Videotoracoscopia + segmentectomía. Debido a nódulos pulmonares y cavitaciones apicales bilaterales	Hallazgos: edema pleural visceral y parietal moderado. Pleura parietal sin nodulaciones o implantes. Retracción pleural y de parénquima pulmonar a nivel de segmento 6. Ápex de lóbulo superior endurecido. No existe líquido libre en la cavidad pleural.
22 al 28 de julio 2014	Radiografías AP de tórax de control de neumotórax	Control de neumotórax izquierdo. Se aprecia infiltrado alveolar perihiliar bilateral, atelectasias basales y parahiliar derecha. Los ángulos cardiocostofrénicos están libres. La silueta cardiovascular esta conservada. Neumotórax laminar en el ápice pulmonar izquierdo. Tubo torácico con extremo en el ápice izquierdo. Enfisema subcutáneo en el cuello y pared torácica en mayor cantidad en el lado izquierdo.

Tabla 12. Resultado de exámenes de imagen.



Ilustración 11. Radiografía AP de tórax del paciente.



Ilustración 12. Tomografía computadorizada con contraste intra-venoso que muestra lesiones en los pulmones. Posición supina



Ilustración 13. Tomografía computadorizada con contraste intra-venoso que muestra lesiones en los pulmones

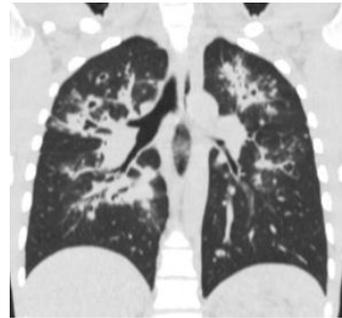


Ilustración 14. Tomografía computadorizada con contraste. AP

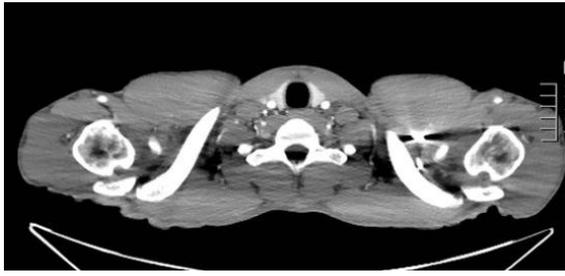


Ilustración 15. Tomografía computadorizada simple de cuello.

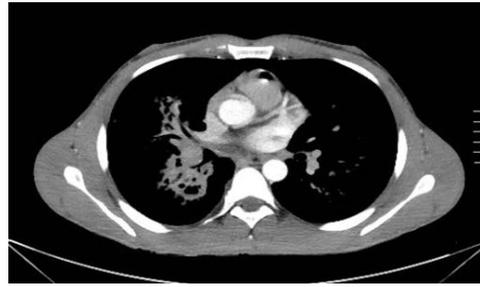


Ilustración 16. Tomografía computadorizada simple de tórax.



Ilustración 17. Tomografía de tórax contrastada, control.

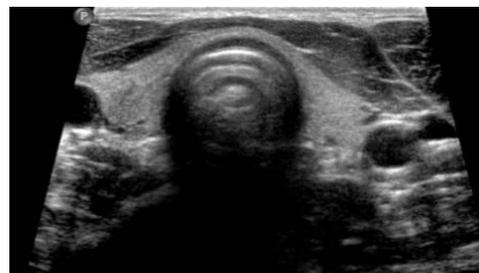


Ilustración 18. Ecografía normal de tiroides.



Ilustración 19. Ecografía normal de testículo derecho y epidídimo

EXAMENES HISTOPATOLOGICOS

FECHA	EXAMEN	RESULTADOS
25 febrero 2014	<p>Lesiones laringofaríngeas</p> <p>Coloración histoquímica:</p> <p>Coloración PAS: reactividad negativo para microorganismos.</p> <p>Coloración Giemsa: reactividad negativo para microorganismos</p> <p>Coloración de plata: negativo para microorganismos (control externo positivo)</p> <p>Conclusión: Granuloma inflamatorio, negativo para rinoscleroma, requiere correlación clínica.</p>	<p>Los cortes histológicos muestran fragmentos mucosos, parcialmente revestidos por epitelio escamoso con cambio reactivos y exocitosis de polimorfonucleares, existen focos de ulcera con infiltrado inflamatorio mixto linfoplasmocitario y polimorfonuclear con histiocitos y células gigantes tipo cuerpo extraño, que se extiende hacia cartílago hialino y se acompaña de focos de necrosis licuefactiva.</p>
	INFORME	<u>Coloración de histoquímica, se realizan cortes</u>

	HISTOPATOLOGICO ADENDUM	<u>seriados. Coloración de plata: positivo para esporas de hongos (control externo positivo).</u> <u>Conclusión diagnóstica: proceso micótico</u>
26 febrero 2014	Nódulos laríngeos y pulmonares diseminados Citología de lavado bronquioalveolar	Descripción microscópica Se examinan dos laminillas que exhiben células columnares ciliadas con núcleos polares con cambios reactivos y células metaplásicas. Dos laminillas de frotis acelular Conclusión: negativo para malignidad, cambios celulares reactivos
19/07/2014	Mucosa y tejido de lengua Mucosa y tejido de pilar amigdalino Resección de nódulo de pulmón	Descripción macroscópica: 1. Rotulado micosis bucal, se recibe tres fragmentos irregulares blandos de entre 0.4*0.4 y 1*0.8cm de coloración pardo. 2. Rotulado micosis laríngea, se recibe fragmento blando irregular pardo que mide 1.1*1cm. Al corte superficie homogénea blanquecina. 3. Rotulado segmento 6 de pulmón izquierdo, se recibe cuña pulmonar que mide 3*4*1 cm cubierto por pleura delgada, al corte se identifica nódulo blanquecino

		<p>bien delimitado de 0.8*0.6cm que dista a 1mm del borde quirúrgico.</p> <p>Descripción microscópica: 1-2: los cortes histológicos muestran mucosa revestida por epitelio escamoso con hiperplasia pseudoepiteliomatosa y corion ocupado por infiltrado linfocitario con formación de granulomas y presencia de células gigantes multinucleadas. Se identifican numerosos microorganismos compatibles, con las coloraciones de PAS, Grocott, y mucicarmin, con Blastomycosis. Adicionalmente en 2, se observa glándulas salivales menores dentro de límites normales. 3. Parénquima pulmonar con distorsión de su arquitectura por la presencia de múltiples granulomas rodeados de fibrosis e infiltrado linfoplasmocitario. Se identifican numerosos microorganismos similares a los descritos anteriormente.</p>
--	--	---

Tabla 13. Resultado de exámenes histopatológicos.

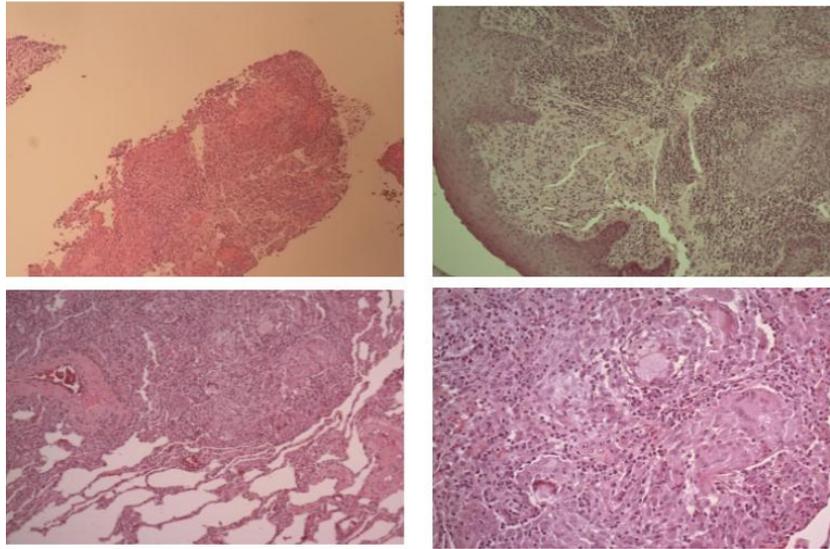


Ilustración 20. Histopatología del paciente.

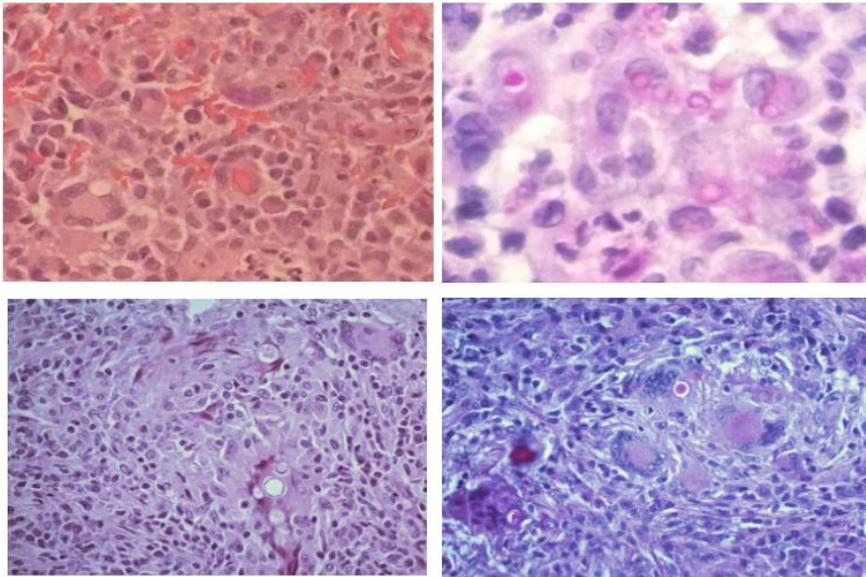


Ilustración 21. Muestras histopatológicas

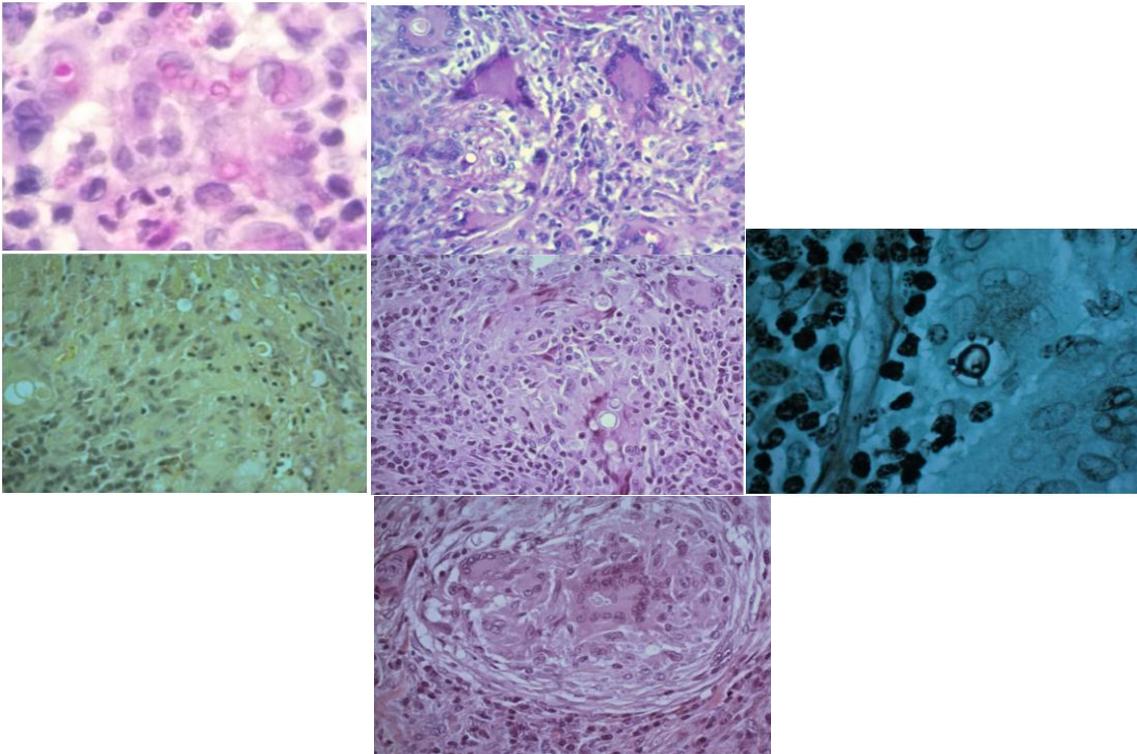


Ilustración 22. Tinción para hongos.

CULTIVOS

FECHA	CULTIVO	RESULTADOS
20/02/2014	Cultivo de esputo	Staphylococcus coagulasa negativa, Streptococcus grupo viridans, no justifica antibiograma
21/02/2014	Cultivo de esputo	Streptococcus viridans, Neisseria Sicca, no justifica antibiograma
21/02/2014	Cultivo de Hongos	Negativo

22/02/2014	Urocultivo	sin desarrollo en 48 horas de incubación
25/02/2014	Cultivo de Broncoaspirado	Sin crecimiento.

Tabla 14. Resultado de cultivos

CITOLOGIA

FECHA	EXAMEN	RESULTADOS
25/02/2014	Broncoaspirado	Coloración Gram: leucocitos 1-2 por campo. Células epiteliales: 3-6 por campo. No se observan bacterias Fresco: bacterias negativo. Hongos: negativo. Parásitos: negativo
	citología de lavado bronquioalveolar	Diagnóstico: 1) negativo para malignidad, cambios celulares reactivos. 2) frotis acelular Microscopía: 1) 2 placas sin identificación, 2) rotulado bronco aspirado, se recibe líquido ligeramente sanguinolento, se realizan 2 placas. Microscopia: 1) se examinan dos laminillas que exhiben células columnares ciliadas con núcleos polares con cambios reactivos

		y células metaplasicas. 2) Dos laminillas con frotis acelular.
--	--	--

Tabla 15. Resultado de citología.

MICROBIOLOGIA

FECHA	EXAMEN	RESULTADOS
17/07/2014	Investigación de BAAR en Esputo inducido	Negativo. Coloración de Gram de secreción: leucocitos: 0-2 por campo. Células epiteliales: 1-3 por campo. Cocos gram positivos aislados y pares: +++. Bacilos gram positivos: ++ Cultivo: germen aislado: Staphylococcus aureus
	Antibiograma	
	Ciprofloxacina	Sensible
	Clindamicina	Sensible
	Eritromicina	Sensible
	Gentamicina	Sensible
	Oxacilina	Sensible
	Rifampicina	Intermedio
	Vancomicina	Sensible
	Linezolid	Sensible

19/07/2014	Investigación BAAR	Negativo Coloración de Gram de Secreción de Caverna pulmón izquierdo: no se observan bacterias
------------	--------------------	---

Tabla 16. Resultado de microbiología.

ANALISIS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS:

Todas las pruebas tomadas están justificadas para descartar las impresiones diagnósticas descritas y los resultados permiten anular las posibilidades de Inmunodeficiencia, Tuberculosis, Aspergillosis, Sarcoidosis, Granulomatosis de Wegener, Enfermedad de Goodpasture y Neoplasia de cualquier origen. Muchas de las enfermedades analizadas son granulomatosas e infiltrativas, y pueden involucran múltiples órganos. Por ello se realizó ecografía de tiroides, que fue normal; de la misma forma se exploró a los testículos; aunque en este paciente no se encontraron anormalidades a la palpación ni al examen de imagen, se solicitó bHCG para descartar rotundamente la indemnidad de los órganos genitales.

TRATAMIENTO

REALIZADO:

- Hospitalario: Itraconazol 200mg oral cada 8 horas por 14 días.
- Ambulatorio: Continuar con Fluconazol 300mg una vez al día con controles posteriores, el primero en 10 días. No hay reporte de duración de tratamiento ni pronóstico.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Las guías brasileras de manejo de Paracoccidioidomicosis en adultos recomienda lo siguiente: en casos leves a moderados se utiliza Itraconazol cápsulas de 100mg dos veces al día, como droga de elección. Se debe administrar durante 6 a 12 meses. Por otro lado, si son casos severos, que involucran pacientes con hipotensión, insuficiencia respiratoria, o malnutrición severa, se sugiere el uso de Anfotericina B deoxicolado de 0.7 a 1mg/kg/día. Siendo la alternativa el Trimetoprim-Sulfametoxazol de 8-10mg/kg/día de TMP dividido en tres dosis diarias, por aproximadamente 2 años (Nucci y Colombo, 2014) y (Limper, 2011).

CHART 2: Treatment of paracoccidioidomycosis		
Itraconazole	Adults - 200 mg/day Once daily Children - > 30 kg or >5 years old = 5 to 10mg/kg	Light form: 6 to 9 months Moderate form: 12 to 18 months
Sulfamethoxazole + trimethoprim	Adults -1200 mg + 480 mg q 12 h Children - 50mg/Kg + 10mg/Kg q 12 h	Light form: 12 months Moderate form: 18-24 months
Amphotericin B	0,5 to 1,0 mg/Kg/day or in alternate day	Severe form: total dosage ≈30mg/Kg

Adapted source: Shikanai-Yasuda MA, *et al*⁵⁹

Ilustración 23. Versión adicional de tratamiento de la Paracoccidioidomicosis. Tomado de Marques, 2013.

Alternativas terapéuticas:

- Itraconazol

El hongo es sensible a muchos agentes antifúngicos, entre ellos: Anfotericina B, Terbinafina, Sulfonamidad y los azoles: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol. Sin

embargo de todos ellos, el medicamento que ha sido estudiado de manera extensiva y usada más comúnmente es el itraconazol (Nucci & Colombo, 2014).

El Itraconazol es altamente lipofílico, tiene excelente absorción digestiva, aunque los niveles en sangre son bajos (0.16 ug/ml en el pico). Este proceso requiere de acidez gástrica y se estimula con la comida (Nucci & Colombo, 2014) y (Negroni, 1993).

Los niveles máximos en sangre y la vida media incrementan durante las primeras dos semanas. La vida media es de aproximadamente 17 a 21 horas. Tiene gran afinidad a los tejidos, llega a una concentración de 3 a 30 veces más que a la sangre. Se une a proteínas plasmáticas sobre todo a la albumina en un 99,8%. No existe paso al líquido cefalorraquídeo, pero es activo en algunas micosis del sistema nervioso central, probablemente por la afinidad al parénquima cerebral (Negroni, 1993).

Gran parte de la droga es metabolizada en el hígado donde se forman componentes inactivos y la excreción se da mediante la bilis, la excreción urinaria de la forma activa de la droga es muy baja (Negroni, 1993). La mayor ventaja a los demás azoles es la ausencia de efectos endocrinos, al menos en dosis terapéuticas. Este medicamento es bien tolerado, pero se ha reportado alteraciones GI (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea), hipocalcemia, edema pedal y elevación de enzimas hepáticas, aunque no casos severos de hepatotoxicidad y rara vez insuficiencia cardíaca (Nucci & Colombo, 2014), (Negroni, 1993) y (Fernandez & E tal, 2014).

– Fluconazol

El fluconazol tiene propiedades farmacocinéticas similares al Itraconazol y se puede usar para la paracoccidioidomicosis en humanos. La droga es hidrosoluble, con una excelente y rápida absorción digestiva con un pico de concentración sanguínea de 6-10ug/ml después de 2 horas. La

biodisponibilidad es sobre el 80%, una de sus ventajas es que también puede ser administrado por vía intravenosa. Los niveles plasmáticos son altos de acuerdo a la dosis administrada. Tiene poca unión a las proteínas del plasma, solo el 11-12% por lo que hay circulación libre de la droga y paso por la barrera hematoencefálica, de forma que 50-90% de concentración plasmática se encuentra en el LCR (Negroni, 1993).

De manera similar al Itraconazol, el Fluconazol penetra bien en los tejidos aunque la afinidad es menor. Se elimina el 62% de forma inactiva en la orina y menos del 20% es metabolizado en el hígado formando componentes inactivos. La vida media y niveles en sangre están estables a los 3-4 días después de la administración. La eliminación está influenciado por la función renal y en situación normal puede ser de 31 horas. La absorción gástrica puede afectarse por la hipoquilia y por bajo metabolismo hepático de la droga. Aunque el uso del fluconazol no es tan amplia como el itraconazol, hay un número de efectos secundarios bajos, sobretodo gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea) y el incremento de enzimas hepáticas es muy infrecuente (Negroni, 1993) y (Fernandez & E tal, 2014).

– Trimetoprim sulfametoxazol

El trimetoprim sulfametoxazol, una sulfonamida, se usa en casos que se requieran terapias prolongadas para prevenir la recaída, tiene respuestas similares al itraconazol, sin embargo el tratamiento es mucho más prolongado, aproximadamente 2 años. Después de la administración inicial del Itraconazol, también se puede continuar con el trimetoprim sulfametoxazol hasta que los tests serológicos sean negativos. Causa reacciones adversas en el tracto gastrointestinal, náusea vómito y piel como rash, Síndrome Steven Johnson y prurito (Nucci & Colombo, 2014).

– Amfotericina B

La Amfotericina B se reserva para pacientes con enfermedades severas, es de elección en sepsis por *P brasiliensis*, en quienes requieren hospitalización por falla respiratoria. En otros casos, se debe considerar su potencial nefrotoxicidad y que hay disponibilidad de agentes menos nocivos (Nucci & Colombo, 2014)

– Otros azoles

Los demás azoles tienen buena actividad contra el hongo, pero los estudios son limitados. Como el voriconazol (Nucci & Colombo, 2014)

En un estudio cuasiexperimental de enfermos con Paracoccidioidomicosis se administraron Itraconazol, Cotrimoxazol y trimetoprim sulfametoxazol y aunque no hay diferencia en la eficacia y efectividad del tratamiento inicial entre los diferentes grupos, el tiempo de cura clínica fue mucho más corto con el Itraconazol, al igual que la cura serológica y los efectos secundarios también fueron menores (De Souza & E tal, 2014). Por todo eso, se concluye que el Itraconazol es la droga de elección en esta patología.

ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO:

El paciente fue sometido a una terapia inicial con Itraconazol de 200mg tres veces al día, lo que resulta en 600mg al día que recibió por 14 días. Sin embargo todos los estudios coinciden en que la terapia adecuada es Itraconazol 200mg oral una vez al día por 6 a 9 meses. Además se determinó un cambio de tratamiento de Itraconazol a Fluconazol de 300mg vía oral una vez al día con una posterior evaluación.

Existen múltiples estudios que dan valor terapéutico a los azoles, sin embargo la superioridad del Itraconazol ha sido demostrada en la mayoría de ellos, considerándolo la terapia de primera elección. Es importante recalcar que el fluconazol aunque tiene escasos estudios, genera menores efectos secundarios que el Itraconazol, por lo que el tratante lo consideró una opción fiable. En cuanto a los costos, se ha determinado que el Itraconazol es más barato que el Fluconazol (Fernandez & E tal, 2014).

Por ello considero que de acuerdo a la circunstancia del paciente durante su estadía hospitalaria fue adecuada, sin embargo el cambio de medicamento debe ser evaluado en los posteriores seguimientos.

PREVENCION CUATERNARIA Y EDUCACION DEL PACIENTE

En el caso dado, es preciso analizar si la intervención es adecuada para la Paracoccidioidomicosis, o si es un tratamiento innecesario, para protegerlo de daños por las intervenciones, es decir que se debe considerar la prevención cuaternaria (Tao Le & E tal, 2014). Además es importante educar al paciente sobre la enfermedad que padece, explicarle que la resolución de las lesiones mucosa-cutáneas no son suficientes para determinar que está curado, las lesiones pulmonares también deben sanarse y esto sucederá más tarde (Marques, 2013). El paciente debe apropiarse de su terapia, entender la importancia del monitoreo continuo en el tiempo y en fin no interrumpir el proceso terapéutico hasta que su médico de cabecera lo determine.

También es necesario enfatizar en el cese del tabaco y el alcohol, ya que son determinantes importantes para el éxito terapéutico (Marques, 2013).

SEGUIMIENTO

El tratamiento debe continuar hasta que los signos clínicos y radiológicos mejoren sustancialmente o se resuelvan, y hasta que haya una disminución significativa de los títulos de anticuerpos (Nucci & Colombo, 2014) y (Marques, 2013).

Los test serológicos por inmunodifusión cuantitativa es útil para monitorizar la respuesta a la terapia. En caso de respuesta, los anticuerpos reducen a los 1-3 meses de tratamiento hasta que se estabilizan en títulos bajos. Otros estudios de laboratorio serán considerados de acuerdo a los órganos comprometidos durante la terapia, por ejemplo, en el caso del Itraconazol, será necesario valorar las enzimas hepáticas debido a su foco de toxicidad al hígado (Nucci & Colombo, 2014).

De manera adicional se realizarán los test de imagen; las radiografías de tórax se tomarán durante las evaluaciones posteriores, cada 1 o 2 meses por 6 a 9 meses de terapia y luego cada 6 meses hasta completar la terapia; en cambio la Tomografía computarizada sólo se recomienda si no existe respuesta al tratamiento aplicado (Nucci & Colombo, 2014).

En este punto, es necesario conocer que puede ocurrir una reacción paradójica, que se define como la deterioración clínica que puede ocurrir aun si el tratamiento es adecuado, esto debido a la reacción inflamatoria intensa que existe en casos severos. En dichos casos, puede ayudar la adición de los corticosteroides como terapia adyuvante (Marques, 2013).

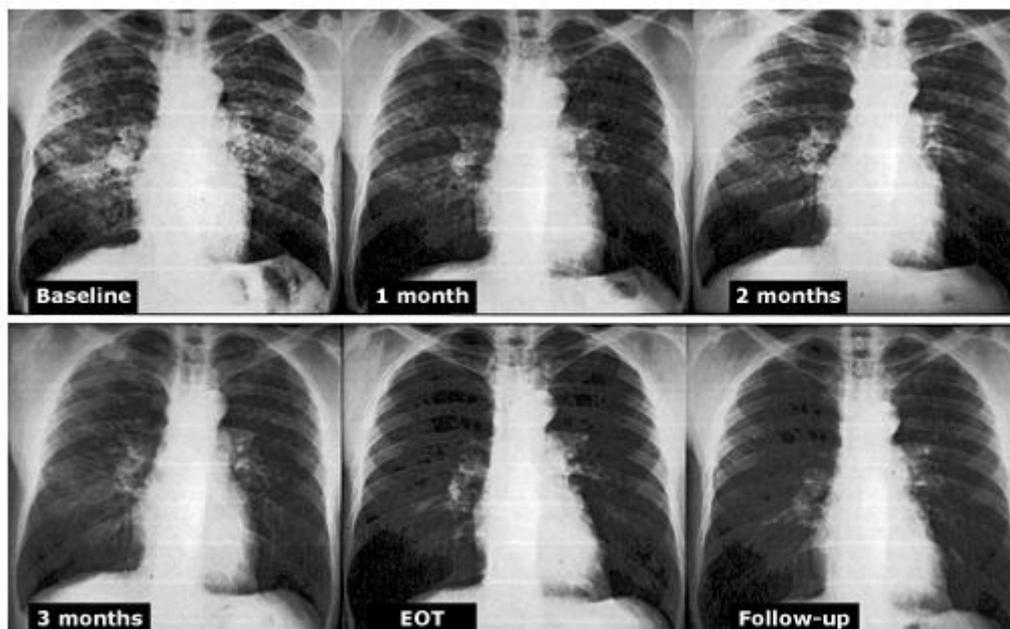


Ilustración 24. Respuesta radiológica a la terapia antifúngica en un paciente con paracoccidioidomycosis pulmonar. Tomado de Nucci y Colombo, 2014.

PRONOSTICO

Depende de la forma clínica de la enfermedad, la tasa de mortalidad en adultos es baja, sin embargo la morbilidad con secuelas severas en compromiso pulmonar extenso es alto. Además, existe riesgo de recaída en los casos de Paracoccidioidomycosis crónica, ya que es diseminada. Este problema radica sobretodo cuando se descontinua el tratamiento recomendado (Nucci & Colombo, 2014).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acosta, S. (2004). Infeccion por micoplasmas en pacientes VIH-SIDA con enfermedad respiratoria. *Rev Cubana Med Trop*, 3(56), 186-191.
- Akuthota, P., & Weller, P. (2014). *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Uptodate.
- Alencar, S. (2013). Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment updating. *An Bras Dermatol*, 5(88), 700-711.
- Badash, M. (2011). Cáncer de lengua. *Nucleus Medical Media, Inc*, 1-4.
- Ballesteros, A., & E tal. (2014). Paracoccidioidomicosis juvenil diseminada diagnosticada en una niña en area urbana. *Biomedica*(34), 21-28.
- Barlett, J. (2014). *The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Bernardo, J. (2014). *Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV negative patients*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Bravo, S. (2014). Hemoptisis. *Departamento de Urgencias, Hospital Universitario Clínica San Rafael*, 584-590.
- Burstein, Z. (2002). Aspectos clinicos de la Blastomicosis Sudamericana (Paracoccidioidomicosis) en el Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 1(19), 43-47.
- Castillo, A., & E tal. (2010). Programa Nacional de Prevencion y Control de VIH/SIDA/ITS. *Guia de atencion integral VIH SIDA*. Organizacion Panamericana de Salud (OPS).
- CDC. (2014). Tuberculosis (TB). *Center for Disease Control and Prevention*.
- Coker, R. (2009). Management of strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag*(5), 575-584.

- De Deus, G., & E tal. (2014). Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: Clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1(47), 63-68.
- De Souza, R., & E tal. (2014). Comparison between Itraconazole and Cotrimoxazole in the Treatment of Paracoccidioidomycosis. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 8(4), 1-11.
- Denning, D. (2014). *Clinical manifestations and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis*.
- Falk, R., & E tal. (2014). *Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis*.
- Fernandez, M., & E tal. (2014). Antifúngicos sistémicos. *Academia Española de Dermatología y Venereología. VADEDERMA*.
- Garcia, A., & E tal. (2012). Revision y puesta al dia en cancer de lengua. *Avances en Odontostomatologia*, 5(29), 255-269.
- Hunder, G. (2014). *Classification of and approach to the vasculitides in adults*. Uptodate.
- King, T. (2014). *Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis*.
- Lago, M., & E tal. (2014). *Clinical manifestacions and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Leder, K., & Weller, P. (2014). *Paragonimiasis*.
- Limper, A. (2011). An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med*(183), 96-128.
- Marques, S. (2013). Continuing medical education: Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *An Bras Dermatol*, 5(88), 700-711.
- MSP. (2010). *Manual de normas y procedimientos para el control de la tuberculosis en Ecuador*. (Segunda ed.). OPS, OMS, CARE, Gobierno de la Republica del Ecuador.

- Negrón, R. (1993). Azole Compounds in the Treatment of Paracoccidioidomycosis. *Dimorphic Fungi in Biology and Medicine*, 391-396.
- Nucci, M., & Colombo, A. (2014). *Clinical manifestations and diagnosis of acute/subacute paracoccidioidomycosis*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Nucci, M., & Colombo, A. (2014). *Clinical manifestations and diagnosis of chronic paracoccidioidomycosis*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Nucci, M., & Colombo, A. (2014). *Mycology and epidemiology of paracoccidioidomycosis*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Nucci, M., & Colombo, A. (2014). *Treatment of Paracoccidioidomycosis*. USA: Uptodate.
- OMS. (2014). Tuberculosis. *Organizacion Mundial de la Salud*.
- Pai, M., & Menzies, D. (2014). *Diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in HIV-negative adults*.
- Parise, M., & E tal. (2011). Immunology of Paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol*, 3(86), 516-525.
- Pires, Z., & Fabiano, M. (2000). Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol*(17), 41-48.
- Pozniak, A. (2014). *Clinical manifestations and evaluation of pulmonary tuberculosis*. Obtenido de www.uptodate.com.
- Prystowski, S., & Sanchez, M. (2014). *Cutaneous manifestations of sarcoidosis*. uptodate .
- Pusey, C. (2014). *Pathogenesis and diagnosis of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease*.
- SAMFyC. (s.f.). Tabaquismo: Abordaje en Atención Primaria - Guía de práctica clínica basada en la evidencia. *Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria*.
- Sax, P. (2014). *Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis*. Obtenido de www.uptodate.com.

Tao Le, & E tal. (2014). *First aid for the USMLE Step 1*. United States: McGrawHill.

Tunnclift, G. (2013). Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine*, 107(8), 113-1123.

Weinberger, S. (2014). *Etiology and evaluation of hemoptysis in adults*. Obtenido de www.uptodate.com.

Zurita, S. (2014). Esporotricosis y Paracoccidioidomicosis en Peru: experiencias en prevencion y control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2(31), 352-357.