

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO
RETROSPECTIVO DE EPIDEMIOLOGÍA EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS ATENDIDOS
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE
ENERO 2010 A JULIO 2017**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al
Grado y Título de Especialista en
Dermatología**

Candidata:

DRA. ALICIA CAJINA VÁSQUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

DEDICATORIA

Dedico con gran cariño este trabajo a mi madre Melba Vásquez Escalante, a mi abuela Melba Escalante Lobo, a mi hermana Olga Cajina Vásquez, a mi cuñado, que lo considero como mi hermano, Diego Mora Espinoza y a mi tío Luis Carlos Vásquez Escalante, a quienes amo y agradezco su comprensión, cariño y apoyo incondicional en todo momento, brindándome empuje y valor para cumplir con mis metas.

En memoria de mi amado abuelo Francisco Enrique Vásquez de Paz, por quien guardo un eterno y profundo cariño. Y de mis hermosos bisabuelos Carlos Escalante Vega y Alicia Lobo Rivera quienes me transmitieron su sabiduría y cálido amor siendo un ejemplo a seguir para mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos mis profesores durante todos estos años de estudio y formación profesional, especialmente a mi Maestro, Dr. Orlando Jaramillo Antillón, a quien admiro y respeto por todas sus enseñanzas, dedicación y abnegación por sus alumnos y sus pacientes, entregando un 100% de su esfuerzo en forma ejemplar e irradiando ese amor y pasión por esta hermosa especialidad que es Dermatología.

A mis dos más queridas profesoras, Dra. Alejandra Gamboa Flores y Dra. Sonia Koon Rodríguez por su ternura, palabras de aliento y sus valiosas enseñanzas que atesoro muy profundamente.

Y a todas las personas que de una u otra manera me han brindado su apoyo y ayuda para llegar a culminar mi carrera profesional, que fue mi gran sueño el cual logré realizar.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología”

Dr. Álvaro Morales Ramírez.
**Decano o Representante del Decano
Sistema de Estudio de Posgrado.**



Dr. Nelson Aguilar Aguilar.
Director de Tesis.



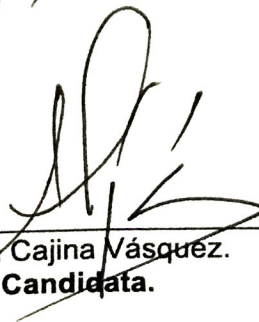
Dr. Orlando Jaramillo Antillón.
Asesor de Tesis.



Dr. Carlos Roberto Icaza Gurdían.
Asesor de Tesis.



Dr. Jorge Alex Abarca Durán.
Director Programa de Posgrado en Dermatología.



Alicia Cajina Vásquez.
Candidata.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
TABLA DE CONTENIDOS	v
RESUMEN.....	vii
I. Introducción:	vii
II. Materiales.....	vii
III. Resultados	vii
ABSTRACT	viii
I. Introduction:	viii
II. Methodology	viii
III. Results and Conclusions	viii
LISTA DE CUADROS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	2
2.1. OBJETIVO GENERAL	2
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	2
3. MARCO TEÓRICO.....	3
3.1. GENERALIDADES.....	3
3.1.1. Epidemiología.....	3
3.1.2. Etiopatogenia	4
3.1.3. Características Clínicas.....	6
3.1.4. Diagnóstico.....	7
3.1.5. Estudio histopatológico	7
3.1.6. Diagnósticos diferenciales.....	8
3.1.7. Tratamiento	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS	12
5. RESULTADOS	14
5.1.4 Tratamiento	23
5.1.5 Curación clínica.....	30
5.1.6 Análisis bivariado	30
5.1.6.1 Topografía de la lesión según provincia	30
5.1.6.2 Tiempo de evolución de la enfermedad según agente causal	31
5.1.6.3 Tiempo de evolución de la enfermedad según terapia	33

5.1.6.4	Tiempo de evolución de la enfermedad según curación clínica	34
5.1.6.5	Terapia hospitalaria combinada según curación clínica y apego a tratamiento.....	36
5.1.6.6	Terapia combinada hospitalaria asociada a resección quirúrgica de la lesión 40	
5.1.6.7	Tratamiento hospitalario según dosis y condición final	42
5.1.6.8	Topografía de la lesión según ocupación	42
5.1.7	Agente causal Aislado: Fonsecae Compacta.....	43
5.1.8	Agente causal Aislado: Fonsecae Pedrosoi.....	44
5.1.9	Prevalencia de la morbilidad por cromomicosis	45
6.	DISCUSIÓN.....	46
7.	CONCLUSIONES	53
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	56
	ANEXO 1.....	58
	Hoja de Recolección de Datos	58
	1. Datos Generales:	58
	2. Manifestaciones Clínica:	58
	3. Criterios diagnósticos:	58
	4. Tratamiento	58

RESUMEN

I. Introducción:

La Cromomicosis es una micosis subcutánea o de implantación, de curso crónico y progresivo, causada por un grupo de hongos melanizados o dematiáceos (negros), que casi nunca compromete la vida del enfermo. En Costa Rica no contamos con datos actualizados de la epidemiología de la Cromomicosis. Es mandatorio realizar un estudio epidemiológico de la población que presenta este padecimiento en cada centro hospitalario, con el fin de permitir una actualización, una mejor comprensión de esta enfermedad, para establecer planes en su prevención, tratamiento temprano, así como un mejor manejo con un abordaje integral, con el objetivo de disminuir la morbilidad y el gran impacto negativo en la calidad de vida que conlleva esta patología y a la vez comparar si los pacientes obedecen el comportamiento descrito en la literatura nacional e internacional.

II. Materiales y Métodos: Se trata de un estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, en el que se analizan las características epidemiológicas, perfil demográfico y clínico de los participantes, los agentes causales más frecuentes, los tratamientos utilizados y el promedio de duración de los mismos en los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante Enero 2010 a Julio 2017. Con ese objetivo se enrolaron 13 casos, mismos que cumplieron con todos los criterios de inclusión evaluados y se documentaron mediante una hoja de recolección de datos física, con modalidad consecutiva, que posteriormente fueron ingresados a una base de datos digital, con esta misma modalidad realizada con el programa epiinfo versión 7.2.2.2. Luego se realizó un análisis estadístico descriptivo multivariable mediante el software estadístico Stata versión 14.

III. Resultados y Conclusiones: La prevalencia de Cromomicosis en el HSJD entre los años 2010 al 2017 es de 3,1 por cada 100.000 habitantes masculinos de 15 años en adelante, que es considerablemente menor en comparación con la que anteriormente se contaba en el país. La cromomicosis presenta la mayor prevalencia en los hombres (100%) que trabajan en labores agrícolas (84,6%), costarricenses y de etnia hispana entre los 49, 5 años y 80,7 años. La ubicación de la lesión se presenta de forma localizada principalmente en extremidades superiores (53,8%) seguidas de las extremidades inferiores (30,7%). Es una patología que afecta a áreas urbano-rurales. A pesar de ser una enfermedad de una larga evolución (promedio de 7,0 +/- 8.8 años), ninguno de los pacientes se afectó el sistema general ni causó su muerte. Pero es una enfermedad tan crónica que puede llevar a la incapacidad de los pacientes. Solo uno de los pacientes presentó como complicación Carcinoma Epidermoide. El agente *Fonsecae pedrosoi* sigue siendo el agente causal predominante en esta patología. En este estudio se aisló una variante morfológica que es un mutante del *Fonsecae pedrosoi*: *Fonsecae compacta*. La pobre respuesta a la terapia brindada, es resultado tanto de la utilización de dosis subóptimas a las recomendadas de antifúngicos como la elección de estos fármacos. Hay un desconocimiento marcado sobre la cromomicosis y su manejo, de ahí la importancia de la divulgación y educación de este tipo de patología a nivel nacional.

ABSTRACT

I. Introduction:

Chromomycosis is a subcutaneous mycosis or of implantation, of a chronic and progressive course, caused by a group of melanized or dematiaceous fungi (black), which almost never compromises the patient's life. In Costa Rica we do not have updated data on the epidemiology of Chromomycosis. It is mandatory to carry out an epidemiological study of the population that presents this condition in each hospital center in order to allow an update, a better understanding of this disease to establish plans for its prevention, early treatment as well as a better management with a comprehensive approach, with the aim of reducing the morbidity and the great negative impact on the quality of life that this pathology entails, and at the same time compare whether patients obey the behavior described in the national and international literature.

II. Methodology

This is a population-based, retrospective, observational and descriptive study in which the epidemiological characteristics, demographic and clinical profile, the most frequent causative agents, treatments used and their average duration of the same, of patients diagnosed with Chromomycosis treated at the San Juan de Dios Hospital during January 2010 to July 2017. To this end, 13 cases were documented that fulfilled all the inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria and were analyzed by means of a physical data collection sheet with consecutive modality that was later entered into a digital database with this same modality realized with the program Epiinfo version 7.2.2.2. Subsequently, a multivariable descriptive statistical analysis was performed using Stata statistical software version 14.

III. Results and Conclusions

The prevalence of Chromomycosis in the HSJD between 2010 and 2017 is 3.1 per 100,000 male inhabitants aged 15 and over, which is considerably lower compared to what was previously counted in the country. Chromomycosis has the highest prevalence in men (100%) who work agricultural (84.6%), Costa Rican and Hispanic among 49, 5 years and 80.7 years. The location of the lesion is localized mainly in the upper extremities (53.8%) followed by the lower extremities (30.7%). It is a pathology that affects urban-rural areas. Despite being a disease of a long evolution (average of 7.0 +/- 8.8 years), none of the patients affected the general system or caused his death But it is such a chronic disease that it can lead to the incapacity of patients. Only one of the patients presented as a complication Squamous cell carcinoma. The agent *Fonsecae pedrosoi* remains the causative agent that predominates in this pathology. In this study, a morphological variant that is a *Fonsecae pedrosoi* mutant was isolated: *Fonsecae compact*. The poor response to the therapy provided is the result of both the use of suboptimal doses to the recommended doses of antifungals and the choice of these drugs. There is a marked lack of knowledge about chromomycosis and its management, hence the importance of the dissemination and education of this type of pathology nationwide.

LISTA DE CUADROS

CUADRO 1: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA EDAD (AÑOS) DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017.	16
CUADRO 2: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS, SEGÚN TOPOGRAFÍA DE LA LESIÓN. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES).....	21
CUADRO 3: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NÚMERO DE TERAPIAS Y SESIONES DEL TRATAMIENTO DE CRIOCIRUGÍA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES) .	25
CUADRO 4: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA DURACIÓN (MESES) DEL PRIMER TRATAMIENTO RECIBIDO, SEGÚN FÁRMACO Y DOSIS (MG). PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.	27
CUADRO 5: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA DURACIÓN (MESES) DEL SEGUNDO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO RECIBIDO, SEGÚN FÁRMACO Y DOSIS (MG). PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.....	28
CUADRO 6: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, SEGÚN AGENTE CAUSAL. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 12 PACIENTES).....	32
CUADRO 7: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, SEGÚN TERAPIA COMBINADA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.	34
CUADRO 8: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, SEGÚN CURACIÓN CLÍNICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.	35

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: COSTA RICA. CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 41 PACIENTES)	14
FIGURA 2: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.	15
FIGURA 3: COSTA RICA. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA EDAD (AÑOS) DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.....	16
FIGURA 4: COSTA RICA. OFICIO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES)	17
FIGURA 5: COSTA RICA. PROVINCIA DE RESIDENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES).....	18
FIGURA 6: COSTA RICA. CANTÓN DE RESIDENCIA (PROVINCIA DE SAN JOSÉ) DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.....	18
FIGURA 7: COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA TOPOGRAFÍA DE LA LESIÓN. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017 (N = 13 PACIENTES).....	19
FIGURA 8 : COSTA RICA. ZONA DE LA LESIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 16 CASOS).....	20
FIGURA 9 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS, SEGÚN TOPOGRAFÍA DE LA LESIÓN. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES).....	21
FIGURA 10 : COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA REALIZACIÓN DEL CULTIVO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017 (N = 13 PACIENTES)	22
FIGURA 11: COSTA RICA. AGENTE CAUSAL AISLADO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 12 PACIENTES).....	23
FIGURA 12 : COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL TRATAMIENTO PREVIO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA.	23
FIGURA 13 : COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL TRATAMIENTO HOSPITALARIO “CRIOCIRUGÍA”. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES)	24
FIGURA 14 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NÚMERO DE TERAPIAS(SESIONES) DEL TRATAMIENTO DE CRIOCIRUGÍA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES)	25

FIGURA 15 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA DURACIÓN (MESES) DEL PRIMER TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO RECIBIDO, SEGÚN FÁRMACO Y DOSIS (MG). PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.....	26
FIGURA 16 : COSTA RICA. TERAPIA HOSPITALARIA COMBINADA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES)	28
FIGURA 17 : COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DEL TRATAMIENTO DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS.....	29
FIGURA 18 : COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA CURACIÓN CLÍNICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA.	30
FIGURA 19 : COSTA RICA. ZONA DE LA LESIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO	31
FIGURA 20 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, SEGÚN AGENTE CAUSAL. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.	32
FIGURA 21 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, TRATAMIENTO GLOBAL. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017. (N = 13 PACIENTES).....	33
FIGURA 22 : COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL TIEMPO (MESES) DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, SEGÚN CURACIÓN CLÍNICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HSJD.	35
FIGURA 23 : COSTA RICA. TERAPIA HOSPITALARIA COMBINADA, SEGÚN CURACIÓN CLÍNICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.	39
FIGURA 24 : COSTA RICA. TRATAMIENTO HOSPITALARIO GLOBAL, SEGÚN RESECCIÓN QUIRÚRGICA. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.	40
FIGURA 25 : COSTA RICA. CONDICIÓN FINAL, SEGÚN CURACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.....	41
FIGURA 26 : COSTA RICA. TRATAMIENTO HOSPITALARIO, SEGÚN DOSIS Y CONDICIÓN FINAL. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS. HSJD.	42
FIGURA 27 : COSTA RICA. ZONA DE LA LESIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CROMOMICOSIS, SEGÚN OCUPACIÓN. HSJD. ENERO 2010 A JULIO 2017.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- **HSJD:** Hospital San Juan de Dios.
- **IV:** intravenoso
- **LOM:** Lista oficial de medicamentos
- **mg:** miligramos
- **VO:** vía oral

1. INTRODUCCIÓN

La cromomicosis es una micosis subcutánea de evolución crónica y progresiva, que afecta la piel, principalmente dermis y tejido subcutáneo; generalmente asimétrica y unilateral, casi nunca compromete la vida del enfermo, causada por hongos pigmentados de la familia *Dematiaceae*. Es la segunda micosis subcutánea más frecuente en Costa Rica, superada en frecuencia sólo por la Esporotricosis.

En Costa Rica no contamos con datos actualizados de la epidemiología de la Cromomicosis, por lo que en la literatura se continúa presentando a Costa Rica como uno de los países con mayor incidencia mundial. El presente estudio analiza y describe las características actuales epidemiológicas, demográficas y clínicas, la determinación de los agentes causales más frecuente, los tratamientos utilizados, duración de los mismos y su efectividad en la población en estudio. Con ello se pretende brindar una mejor comprensión de esta enfermedad para mejorar su manejo y abordaje integral puesto que hay un desconocimiento marcado sobre esta patología tanto en el personal de salud como también en la población general, lo que conlleva a un atraso en su diagnóstico que puede llevar a que el paciente presente complicaciones y sea más difícil su tratamiento el cual, ya de por sí, sigue siendo un desafío, puesto que no hay hasta la fecha un esquema terapéutico efectivo y estandarizado.

Si bien este estudio no se puede aplicar a todo el territorio costarricense, porque se realizó únicamente en un Hospital Nacional, incluyendo sólo la población adscrita al mismo, tiene un alto poder estadístico al ser un estudio poblacional. Por lo cual; este estudio es pionero, con el fin que el resto de los centros hospitalarios realicen un análisis epidemiológico de la población que presenta esta patología, al no existir estudios controlados actuales tanto a nivel nacional como internacional y este es el motivo por el cual se considera a la Cromomicosis una enfermedad huérfana.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar las características epidemiológicas en los pacientes con Cromomicosis y los diferentes tratamientos utilizados en la población en estudio.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1.** Describir las características demográficas de la población en estudio.
- 2.2.2.** Identificar las características clínicas de la Cromomicosis de la población en estudio.
- 2.2.3.** Determinar los agentes causales más frecuentes de la población en estudio.
- 2.2.4.** Determinar los tratamientos utilizados en los pacientes con Cromomicosis de la población en estudio
- 2.2.5.** Establecer la duración de los tratamientos utilizados de la población en estudio.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. GENERALIDADES

La palabra cromomicosis proviene del griego “*cromo*” que significa color y “*mikos*” que significa hongos ⁽¹⁾. Es una micosis subcutánea de evolución crónica y progresiva, que afecta la piel, principalmente dermis y tejido subcutáneo; generalmente asimétrica y unilateral, casi nunca compromete la vida del enfermo ⁽¹⁾. Es la segunda micosis subcutánea más frecuente en Costa Rica, superada en frecuencia sólo por la esporotricosis. ⁽²⁾ Es conocida también como Cromoblastomicosis, Dermatitis verrucosa, Enfermedad de Fonseca, Enfermedad de Pedroso y Lane, ⁽¹⁾⁽³⁾ este último en honor al primer caso descrito en un brasileño, estudiado por Pedroso en 1911 y Lane en Estados Unidos. ⁽⁴⁾

3.1.1. Epidemiología

Predomina en el medio rural, particularmente en climas tropicales y subtropicales (80%). Afecta con mayor frecuencia a varones (70 a 91%) de 30 a 60 años (67%), por lo regular a campesinos (80%), por la exposición a material contaminado ⁽¹⁾, en los que se hayan madera, restos de plantas o suelo; ⁽⁵⁾ y a su constante exposición a traumas. Todas las razas se ven afectadas. La infección ocurre de forma esporádica, se ha encontrado en todo el mundo: Japón, Australia, Madagascar, Sudáfrica, Rusia y Finlandia, y sobre todo en América; en Centroamérica es más frecuente en Costa Rica (1 caso por cada 24 000 habitantes), ⁽³⁾ también en Sur América es frecuente en Brasil, Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico, República Dominicana y más raramente en América del Norte, destacando México. ⁽¹⁾ De esta manera tiene mayor incidencia en la zona del Caribe y África (concretamente Madagascar; donde se reporta 1 caso por cada 480 habitantes). ⁽⁴⁾⁽¹⁾⁽⁵⁾

En Japón afecta a ambos sexos por igual; en Sudáfrica predomina en mujeres, en Brasil y el resto de Latinoamérica predomina en varones. No se trasmite de una persona a otra. Se considera una enfermedad ocupacional. Se ha documentado complicación con Carcinoma Epidermoide; ⁽¹⁾ así como hay reportados casos insólitos que tenían lesiones en los huesos, pulmones y hasta en el sistema nervioso central. ⁽⁴⁾

La infección natural, ocurre raramente, y se presenta en perro, gatos, caballos, ranas, lobos marinos y sapos, en estos últimos se ha descrito una forma invasiva con lesiones granulomatosas en hígado, pulmón y riñón. Mediante modelos experimentales en animales se ha logrado reproducir la enfermedad con lesiones verrugosas crónicas similares a las humanas.⁽¹⁾⁽³⁾

3.1.2. Etiopatogenia

Los agentes causales son *Hyphomycetes*, de la familia *Dematiaceae*, son hongos pigmentados que se caracterizan por producir un micelio oscuro por lo que se les conoce como hongos negros o melanizados; son saprófitos del suelo y la vegetación, con bajo poder patógeno, termosensibles a 40°C – 42°C.⁽³⁾ Son hongos difásicos que en su fase parasitaria producen unas formaciones peculiares, conocidas como células fumagoides o muriformes (del color del tabaco), también llamada erróneamente Esclerotes de Medlar. Son corpúsculos esféricos de 10 a 30 μm de color café amarillento, membrana gruesa y con una o varias divisiones, ya que el hongo se multiplica por fisión binaria. En su fase saprófita sus características varían según la especie, la cual se puede identificar por el estudio de sus órganos de reproducción. Es probable que la desnutrición sea un factor de predisposición y el estado hormonal sea un factor protector; también se ha considerado la posibilidad de una susceptibilidad genética (HLA-A29) y una inmunosupresión parcial frente a antígenos fúngicos.⁽¹⁾ El hongo *dematiáceo* penetra por inoculación traumática pasando a su estado parasitario en forma de células fumagoides que se diseminan por contigüidad y en ocasiones por vía linfática a través de vasos linfáticos superficiales. Puede haber autoinoculación lo que provoca la aparición de nuevas lesiones satélites. La diseminación hematogena raramente ocurre y cuando se ha producido lo hace preferentemente hacia el cerebro y las meninges y otras vísceras, siendo habitualmente mortal.⁽³⁾⁽¹⁾⁽⁶⁾

No se comprenden del todo los mecanismos inmunitarios; la inmunidad celular parece quedar afectada de acuerdo al cuadro clínico; en lesiones verrugosas con muchos elementos fúngicos se sugiere una respuesta Th_2 , en placas eritematoescamosas con escasos elementos fúngicos se sugiere una respuesta Th_1 . Al medir el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) se muestra que niveles elevados correlacionan con lesiones activas, persistencia de microorganismos y fibrosis; mientras que su

disminución traduce destrucción fúngica. Un aumento inicial, seguido de disminución indicaría respuesta al tratamiento, y un nuevo incremento, indicaría cicatrización de las lesiones.⁽¹⁾

Se han señalado 10 especies causales *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora (Cladosporium) carrionii*, *Cladophialophora (Xylohypha) bantiana*, *Fonsecaea (antes Phialophora) compacta*, *Fonsecaea monophora*, *Fonsecae nubica*, (Najafzadeh M et al, 2010) *Rhinocladiella (Acrotheca) aquaspersa (antes variedad de Fonsecaea)*, (Badali H et al, 2010) *Wangiella (ex Exophiala) dermatitidis*, *Exophiala spinifera*⁽⁷⁾ y *Fonsecaea pedrosoi*.⁽¹⁾⁽³⁾ El agente etiológico mayormente aislado es *Fonsecae pedrosoi*. Este hongo es responsable del 70-90% de los casos a nivel mundial,⁽⁸⁾ Le sigue en número de ⁽⁹⁾ aislamientos la *Cladophialophora carrionii*, pero la diferencia de *Fonsecae pedrosoi* cuyo hábitat son los bosques tropicales, *Cladophialophora carrionii* ha sido aislada de plantas xerofílicas de zonas semiáridas.⁽⁸⁾

Se han reconocidos una gran variedad genética en hongos negros mediante estudios de reacción en cadena de polimerasa y polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (polimerase- chain reaction-restriction fragment length polymorphisms [PCR-RFLP]), esto ha llevado a colocarlos en dos grupos genéticamente heterogéneos uno formado por *Fonsecae pedrosoi* y *Fonsecaea compacta* y otro por *Cladosporium carrionii*, *Cladophialophora (Xylohypha) bantiana*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinocladiella aquaspersa*. *Phialophora verrucosa* muestra modelos distintos por RFLP (DNA mitocondrial [mtDNA]).⁽¹⁰⁾ Los modelos se han dividido en 10 tipos de mtDNA y se ubican en tres grupos, las cepas de Japón y Estados Unidos en los grupos A y B; las de China en el Grupo B, y las de Sudamérica en los Grupos B y C. Con técnicas moleculares se han determinado que *Rhinocladiella aquaspersa* es una especie diferente a *Fonsecaea*. Por análisis de subunidades de Ácido Ribonucléico (ARN) se ha re-clasificado a *Cladosporium carrionii* como *Cladophialophora carrionii*. *Fonsecaea compacta* se considera una variante morfológica de *Fonsecaea pedrosoi* y existen nuevas especies como *Fonsecaea monophora* y *Fonsecaea nubica*.⁽¹⁾⁽¹¹⁾

3.1.3. Características Clínicas

El periodo de incubación no está bien definido, pero se cree que es prolongado (varios meses) la lesión se inicia en el mismo sitio donde ocurre la implantación traumática del respectivo agente etiológico, como una pápula o nódulo eritematoescamoso asintomático a menudo unilateral, asimétrica que evoluciona con el tiempo entre meses a años hasta la formación de placas verrucosas, descamativas y lesiones vegetantes que sobresalen de la superficie de la piel. Un borde activo delimita el sitio afectado del tejido sano.⁽³⁾ El tamaño varía de algunos milímetros a varios centímetros, pero puede afectar todo un segmento.⁽¹⁾ Las lesiones son muy polimorfas y pasan por diversas etapas o estadios que varían desde cuadros nodulares, tumorales, verrugosos, psoriasiformes, que dejan en muchos casos zonas cicatriciales atróficas centrales con cambio en la coloración de la piel, tornándose acrómica, con aspecto de papel de arroz (papel de cigarrillo), en las cuales es muy difícil hallar el agente infeccioso. La superficie es irregular y puede presentar ulceración con infección bacteriana secundaria, siendo su principal complicación, lo que le confiere un exudado y un olor desagradable, y en casos crónicos el cuadro complica con estasis linfática, fibrosis y elefantiasis dando deformación de la región.⁽¹⁾ No se observa tendencia a la curación espontánea; rara vez en casos muy crónicos y ubicados en zonas fotoexpuestas o expuestas a traumatismos frecuentes puede aparecer carcinoma epidermoide⁽¹²⁾ o melanoma;⁽¹⁾⁽¹³⁾⁽⁵⁾ en algunos enfermos la gran extensión causa anquilosis, disfunción muscular y minusvalidez funcional. Los casos que afectan cabeza y cuello se acompañan de mayor morbilidad.⁽¹⁾

La cromomicosis es una afección de tejidos cutáneo y subcutáneo que no afecta músculos ni huesos. Su evolución es crónica pero progresiva.⁽¹⁾ Se presenta en las extremidades (98%), principalmente las inferiores en 54 a 80 %; es más frecuente la localización distal con franco predominio en el pie.⁽¹⁾ Ataca con menos frecuencias otras áreas expuestas tales como: manos, brazos y antebrazos, aunque cualquier parte del cuerpo que sufra el trauma puede comprometerse.⁽³⁾ Por contigüidad afectan las uñas y ocasionan melanoniquia.⁽¹⁾

3.1.4. Diagnóstico

El examen directo con hidróxido de potasio (KOH) al 10% o al 20 % del material clínico tomado del borde activo de las lesiones más recientes, hace posible el hallazgo de estructuras de pared celular gruesa, con doble membrana, esféricas, que pueden emitir filamentos, de aproximadamente de 10 a 14 μm de diámetro que se multiplican en uno o en dos planos mediante un proceso de septación interna, identificada como células fumagoides, las que a su vez posibilitan establecer el diagnóstico de cromomicosis.⁽³⁾

Los estudios micológico (cultivo) que tienden a aislar el microorganismos responsable del cuadro son importantes epidemiológicamente. Los diversos agentes de esta micosis crecen bien en medios de Sabouraud glucosado simple y adicionado de antibióticos (ciclohexamida y cloranfenicol) son microorganismo de crecimiento intermedio que tardan de 10 a 15 días en formar colonias las cuales con de color negro y superficie vellosa.⁽³⁾⁽⁵⁾ La identificación específica se basa en los aspectos microscópicos del cultivo de acuerdo con el tipo de conidiación (su forma de reproducción) presente.⁽³⁾ Fiálides (Phialophora), Acrotheca (Rhinocladiella), tipo Cladosporium larga (*Cladosporium carrionii* actualmente reclasificada como *Cladophialophora carrionii*) y corta (*Fonsecaea*); en este último género la forma característica es Acrotheca. Es útil la linfografía que muestra vasos dilatados y edema; la linfocentellografía muestra objetivamente el linfedema.⁽¹⁾

Los estudios moleculares sirven para identificación, clasificación taxonómica y estudios epidemiológico y filogenético de los agentes causales. Por medio del espaciador interno transcrito (ITS) se ha construido un árbol filogenético con dos grupos: en A se colocó a *Fonsecaea pedrosoi* y en B a *Fonsecaea monophora*.⁽¹⁾

3.1.5. Estudio histopatológico

Los cambios histopatológicos se encuentran limitados a la piel y el tejido subcutáneo. El infiltrado inflamatorio que se observa es mixto, purulento y granulomatosos liquenoides, con la presencia de microabscesos que contienen en su parte central las células fumagoides. Rodeando este componente agudo se encuentran histiocitos epitelioides, células gigantes tipo cuerpo extraño y Langhans, con abundante tejido de

granulación, formando un granuloma que en algunas ocasiones puede ser sólido sin la presencia de microabscesos. Las células fumagoides aisladas o en grupos también pueden ser ubicadas en el interior de las células gigantes o extracelularmente, en dermis y epidermis. Las células fumagoides son de color marrón oscuro, de pared gruesa, ovoides o esporas esféricas que varían en tamaños de 6 a 12 μm que se asemejan a monedas de cobre y que pueden estar solas, o en cadenas. Debido a su pigmentación marrón las esporas se pueden ver fácilmente sin el uso de tinciones especiales. La reproducción es por formación de la pared intracelular y la tabicación, no por gemación y las paredes transversales se pueden ver en algunas de las esporas.⁽¹⁴⁾ Delimitando todo el proceso, existe tejido proliferativo de granulación, acompañado de un infiltrado linfoplasmocitario y macrófagos. En casos crónicos, se observa una fibrosis marcada que se traduce en un engrosamiento dérmico importante. En la epidermis, sobresale acantosis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperqueratosis y microabscesos. Puede observarse el fenómeno de eliminación transepitelial, mecanismo defensivo dermoepidérmico espontáneo por el que se expelle el microorganismo desde la dermis hasta la epidermis con el fin de eliminarlo,⁽³⁾ lo que resulta en puntos negros clínicamente visibles.⁽¹⁴⁾

3.1.6. Diagnósticos diferenciales

Dentro de los diagnósticos diferenciales más importantes están: Tuberculosis verrucosa, Carcinoma epidermoide, Esporotricosis, Leishmaniasis, Secundarismo sifilítico, Micetoma, Coccidioidomicosis, Blastomicosis, Linfostasis verrugosa, Podoconiosis.⁽¹⁾⁽⁵⁾

3.1.7. Tratamiento

El pronóstico no es muy bueno porque puede producir invalidez en el paciente.⁽⁴⁾ No hay hasta la fecha de un esquema terapéutico efectivo y estandarizado. Aunado a lo anterior estos pacientes presentan lamentablemente recaídas luego del tratamiento antimicótico e inclusive luego de la escisión quirúrgica.⁽¹⁵⁾

El manejo varía con la especie causal, el grado de severidad, infección bacteriana agregada y la respuesta inmune individual. Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento médico combinado con intervención quirúrgica o criocirugía terapéutica.⁽¹⁶⁾⁽¹⁵⁾ La mayoría de los reportes mencionan un éxito del 15% al 80% al aplicar terapia combinada de Terbinafina con Itraconazol. Pueden utilizarse juntos o por separado, pero han demostrado tener una gran capacidad terapéutica si se usan juntos.⁽⁸⁾ Dentro de ésta modalidad de combinación alternada o concomitante se ha propuesto esquemas de Itraconazol 200 a 400 mg con Terbinafina 250 a 1000 mg diarios, así como combinación de criocirugía con pulsos de Itraconazol 400 mg diarios durante 1 semana cada mes.⁽¹⁶⁾ El Itraconazol 200 a 400 mg diarios vía oral, produce mejoría en el 63% de infecciones por *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*; debe administrarse por lo menos el triple del tiempo necesario para la curación clínica, y este tiempo varía de 6 a 24 meses.⁽¹⁾⁽⁴⁾ La Terbinafina 500 mg a 1 g diarios vía oral con mejoría en el 41% a los 4 meses de tratamiento y en el 82% a los 12 meses de tratamiento; en infecciones por *Fonsecae pedrosoi*. También en casos por *Cladophialophora carrionii* con curación a los 4 meses.⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾ La Terbinafina tiene la ventaja de reducir la fibrosis que se produce en el tejido afectado al utilizarla a altas dosis durante varios meses. Es eficaz el Fluconazol 100 a 400 mg diarios vía oral por períodos similares.⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾

En etapas iniciales, el mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica. En estos casos se recomienda combinarlo con antifúngicos, los cuales se administran antes de la cirugía para reducir el tamaño de la lesión y después de la cirugía para evitar la recaída.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Han dado resultados variables la extirpación extensa, así como otras terapias reportadas dentro de ellas se mencionan: la radioterapia, la criocirugía terapéutica y la electro desecación por partes.⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾

La criocirugía se emplea en casos donde las placas verrucosas son muy severas. Por otra parte la termoterapia es otro método recomendado, en la cual se aplican ciclos de calor entre los 42°C a 45°C. Estos últimos tienen la ventaja de traer riesgos mínimos y ser baratos, pero son útiles para lesiones muy localizadas.⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾

También se ha obtenido buenos resultados con la aplicación local de dimetilsulfóxido y calor; en casos incipientes puede usarse 5-fluoracilo en crema al 1 %⁽¹⁸⁾

Es útil la vitamina D 600 000 UI/ día por vía oral o intramuscular cada semana; si después de unas 8 semanas no se ve ningún resultado, puede considerarse fracaso del medicamento. Se ha pensado que el calciferol deshace los granulomas y por eso tiene acción en esta enfermedad.⁽⁴⁾ Este se puede dar solo o combinada con 2 a 3 gramos de yoduro de potasio al día o 5- fluorcitosina 100 a 150 mg por Kg por día durante varios meses por vía oral.⁽¹⁾ Ésta última, ha demostrado buenos resultados aunque limitados tanto como monoterapia o terapia combinada, ésta genera un aplanamiento de las lesiones casi llegando a desaparecer, pero quedan residuos que vuelven a reproducir las lesiones. Por otra parte este medicamento no está disponible en el mercado. También se ha combinado con la anfotericina B intravenosa obteniendo mejores resultados.⁽⁴⁾

La anfotericina B por vía intravenosa e intraarterial es eficaz, pero con los grandes riesgos que conlleva su administración prolongada pudiendo provocar arteritis y necrosis y al suspenderla recurren sus lesiones. Es muy utilizada en Brasil por Bopp y en México por Saúl y Mendivil.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Tienen poca acción la Estreptomina, la Isoniazida, el Tiabendazol y más recientemente el Ketoconazol⁽¹⁾⁽⁴⁾, este último es útil sobre todo contra *Phialophora verrucosa*.⁽¹⁾

Recientemente el Posaconazol es eficaz en infección por *Fonsecaea pedrosoi*; existe poca información sobre la eficacia del Voriconazol, este se ha asociado a la aparición de carcionas cutáneas, en particular en casos de exposición prolongada al sol por lo que hace que su prescripción resulte más cuestionable, con mayor razón en las regiones tropicales.⁽⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Otras opciones Isavuconazol, Caspofungina y la Anidulafungina; al igual que el Voriconazol hay poca información sobre su eficacia.⁽¹⁾⁽²⁰⁾

Recientemente se ha propuesto la terapia fotodinámica. Los porcentajes de curación varían de 30 a 50 %.⁽¹⁾

Existen tres criterios para dar como culminado el tratamiento. El primer criterio es el clínico, caracterizado por reemplazo de tejido cicatricial donde antes se encontraban las lesiones. Se recomienda la observación del paciente cada 2 años por si se presentaran

recaídas. El segundo criterio es el micológico donde se requiere la ausencia del talo fumagoide en los exámenes directos y tres cultivos consecutivos sin poder aislar al agente causal. Finalmente, el criterio histológico que implica la ausencia de la fase parasitaria en los cortes y la presencia de inflamación crónica y fibrosis.⁽²¹⁾

Con respecto a la epidemiología en Costa Rica no hay datos actualizados. Por lo que en la literatura se continúa presentando a Costa Rica como uno de los países con mayor incidencia mundial. Sin embargo, el contexto socio cultural y económico del país es distinto al de mediados del siglo XX, periodo durante el cual se realizaron las primeras descripciones de la cromomycosis en Costa Rica. El primer caso costarricense fue descrito por Salisbury en 1928. Cabe destacar que este caso corresponde al número 51 a nivel Mundial. Entre 1931 y 1956 se reportaron un total de 33 nuevos casos. Posterior a esto, el Dr. Trejos realiza un análisis de 58 casos, de los cuales 24 son nuevos casos de los inicialmente reportados. La primera mujer costarricense afectada fue diagnosticada en 1942. De esta manera en 1953 se reportó una frecuencia de un caso por cada 24 275 habitantes, ya que se habían diagnosticado un total de 34 casos, con un promedio de 5.3 nuevos casos por año.⁽²⁾ Actualmente, la cantidad de casos diagnosticados anualmente no ha variado significativamente, pero la frecuencia sí ha disminuido, ya que según el censo del 2011 la población resultó ser 5 veces mayor que la de 1953. Aunado a lo anterior en el marco socioeconómico, la agricultura fue durante la primera mitad del siglo XX la principal creadora de empleo e ingresos del país. Sin embargo, a finales del siglo pasó de representar el 66 % de los empleos a representar sólo el 15% por lo tanto, por primera vez en la historia la población urbana costarricense superó en número a la rural.⁽²⁾

Al realizar esta revisión no hay estudios controlados actuales; los estudios son abiertos o dependen de la opinión de expertos. Por este motivo se considera a la Cromomycosis una enfermedad huérfana.⁽¹⁾ De esta manera la finalidad de este estudio es conocer la epidemiología de la Cromomycosis y los diferentes tratamientos utilizados en los últimos siete años en el Hospital San Juan de Dios y con ello lograr establecer planes para su prevención y tratamiento temprano para así disminuir la morbilidad y el gran impacto negativo en la calidad de vida que conlleva esta patología.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. METODOLOGIA GENERAL

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y epidemiológico en el que se analiza el perfil demográfico, clínico, determinación de agentes causales más frecuentes y los tratamientos utilizados así como la duración de los mismos de la totalidad de los pacientes adultos, con edad mayor o igual a 18 años y hasta los 100 años, con diagnóstico de Cromomicosis atendidos en el Hospital San Juan de Dios en el Servicio de Dermatología durante el período de Enero 2010 a Julio 2017. El presente trabajo fue aprobado por el Comité Ético Científico según certifica el oficio CEC-HSJD-23-2017 y le fue asignado el protocolo número CEC-HSJD- 41-2017. La investigación incluye un solo grupo de estudio por lo cual no se requirieron métodos de distribución.

El diagnóstico de los pacientes con Cromomicosis se realizó mediante confirmación histológica y/o microbiológica por medio de cultivo positivo por agentes causales de Cromomicosis. Se recabaron datos epidemiológicos y clínicos mediante una hoja de recolección de datos específicamente diseñada para este fin. Los datos recolectados se tomaron del expediente clínico.

A los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, y que no cumplían ningún criterio de exclusión.

Cada paciente tuvo un código de identificación numérico, de tal forma que la Hoja de Recolección de Datos no permite identificarlo a menos que se cuente con la respectiva clave.

4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- I. Todo paciente Adulto con edad mayor o igual a 18 años y hasta los 100 años, con diagnóstico de Cromomicosis atendido en el Servicio de Dermatología del Hospital San Juan de Dios en el hospital San Juan de Dios durante Enero 2010 a Julio 2017.

- II. Género: Ambos géneros

4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- I. Paciente con diagnóstico de Cromomicosis fuera del período determinado en el estudio (enero 2010 a Julio 2017).
- II. Menores de edad. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años ya que en la muestra que se utilizará todos son ≥ 18 años.
- III. Expedientes con datos incompletos y/o no adscritos al sistema de seguro social de la Caja Costarricense y/o no sean del área de atracción del Hospital San Juan de Dios ni lleven control en el Servicio de Dermatología de este nosocomio.

4.1.3. BASE DE DATOS

Se utilizó una hoja estandarizada de recolección de datos con modalidad de numeración consecutiva utilizando en forma física la cual fue completada por el investigador a partir de datos obtenidos del expediente y posteriormente se ingresaron con esta misma modalidad a una base de datos digital realizada con el programa epiinfo versión 7.2.2.2, (VER ANEXO 1)

4.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico Stata versión 14.

Este estudio es de tipo poblacional, retrospectivo con un análisis estadístico descriptivo de las variables de acuerdo sus características: tablas de frecuencias simples para las variables cualitativas, tablas de asociación o contingencia para relacionar dos variables cualitativas, para las variables cuantitativas continuas se analizaron mediante promedios, mínimos, máximos, cuartiles, moda, media con desviación estándar, coeficiente de simetría, estas mismas se utilizaron para realizar la relación entre una variable cuantitativa y una variable cualitativa. Se utilizaron tablas de frecuencias simples para las variables cualitativas, tablas de asociación o contingencia para relacionar dos variables cualitativas. Todo lo anterior con sus gráficas y/o cuadros respectivos.

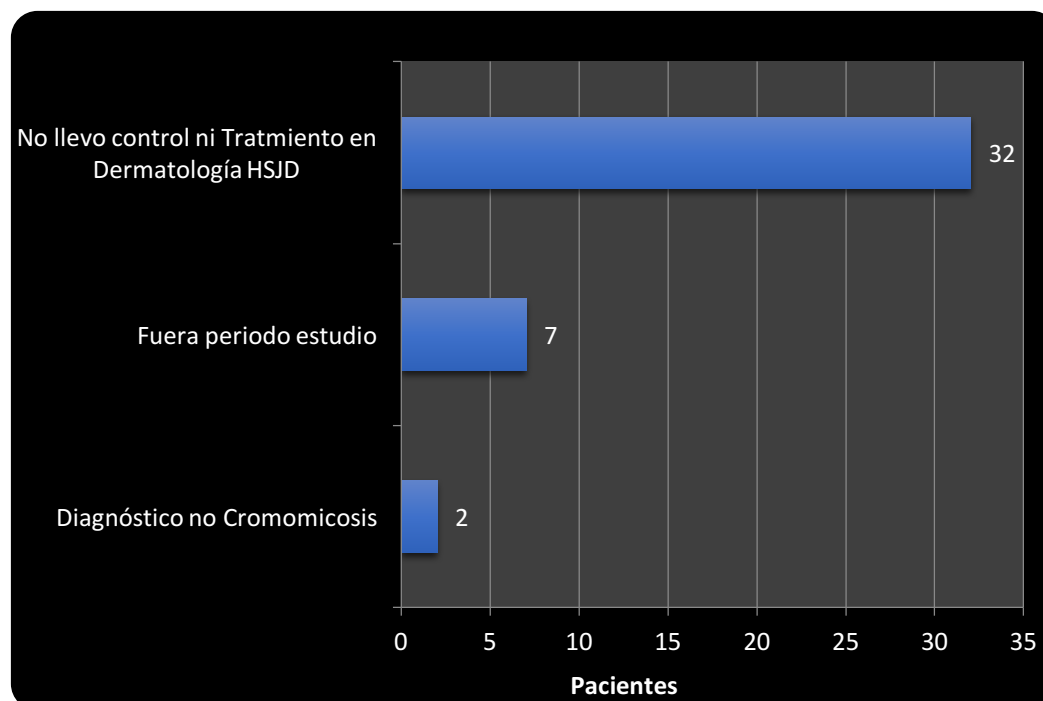
5. RESULTADOS

5.1. VARIABLES GENERALES

5.1.1. Caracterización de la población en estudio

La población de referencia fue el Universo (la totalidad de los pacientes adultos, con edad mayor o igual a 18 años y hasta los 100 años, con diagnóstico de Cromomicosis, atendida durante el período de Enero 2010 a Julio 2017 en el Servicio de Dermatología del Hospital San Juan de Dios); cuya selección se realizó utilizando el archivo de Patología y Microbiología del Hospital San Juan de Dios con diagnóstico histológico y/o microbiológico de Cromomicosis; la cual consta de 54 pacientes, de los cuales 13 cumplieron todos los criterios de inclusión y no cumplían ningún criterio de exclusión; mientras que 41 pacientes se excluyeron por las siguientes causas. (Figura 1)

FIGURA 1: Costa Rica. Causas de exclusión del estudio. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 41 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

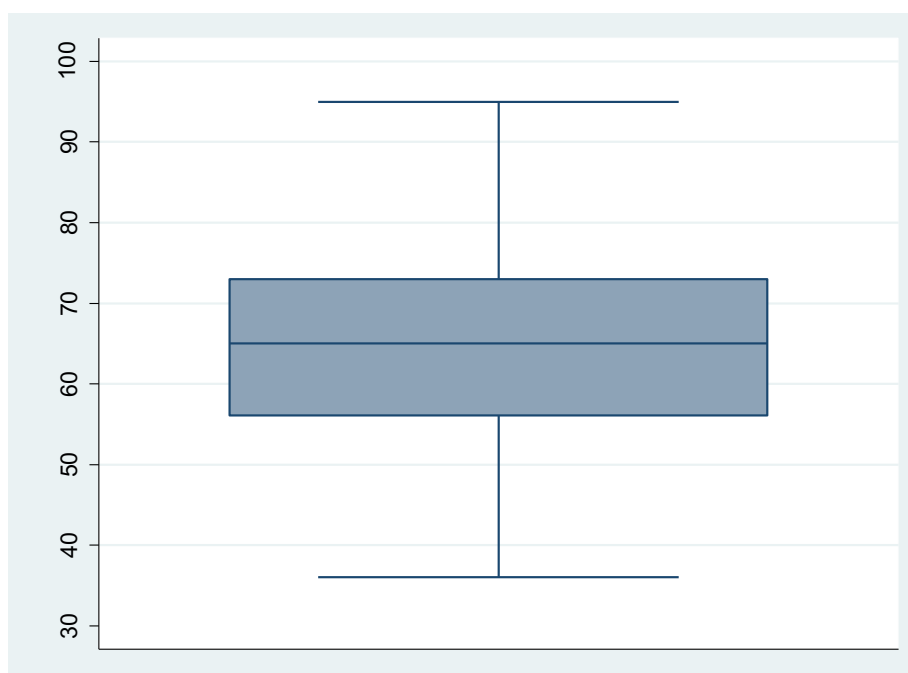
Finalmente, la población en estudio consta de 13 Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis clínico, micológico y/o histopatológico atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital San Juan de Dios, durante Enero 2010 a Julio 2017.

5.1.1.1. Características de los pacientes

5.1.1.1.1. Distribución según sexo, edad, nacionalidad y etnia.

El 100,0% (13 pacientes) con diagnóstico de cromomicosis fueron hombres, costarricenses e hispanos, el promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, fue $65,1 \pm 15,6$ años, el paciente más joven tenía 36,0 años y el más adulto 95,0 años, el 50% de los pacientes (observaciones centrales) tenía edades entre los 55,0 años y 75,0 años, el 75% de los pacientes tenía 55,0 años o más. (Figura 2) (Cuadro 1)

FIGURA 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) al diagnóstico. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

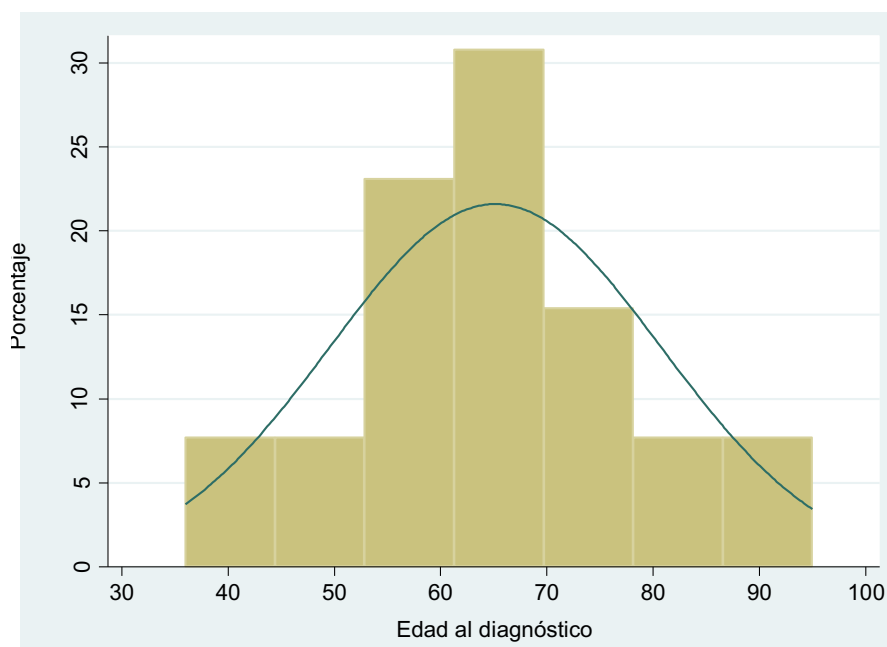
Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017.
(N = 13 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Total	13	65,1	15,6	36,0	95,0	55,0	65,0	75,0

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

La variable edad (años) presenta simetría; es decir, que empíricamente el 68% de las edades al diagnóstico se encuentran entre 49,5 años y 80,7 años. (Figura 3)

FIGURA 3: Costa Rica. Histograma de frecuencias de la edad (años) de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017.
(N = 13 pacientes)

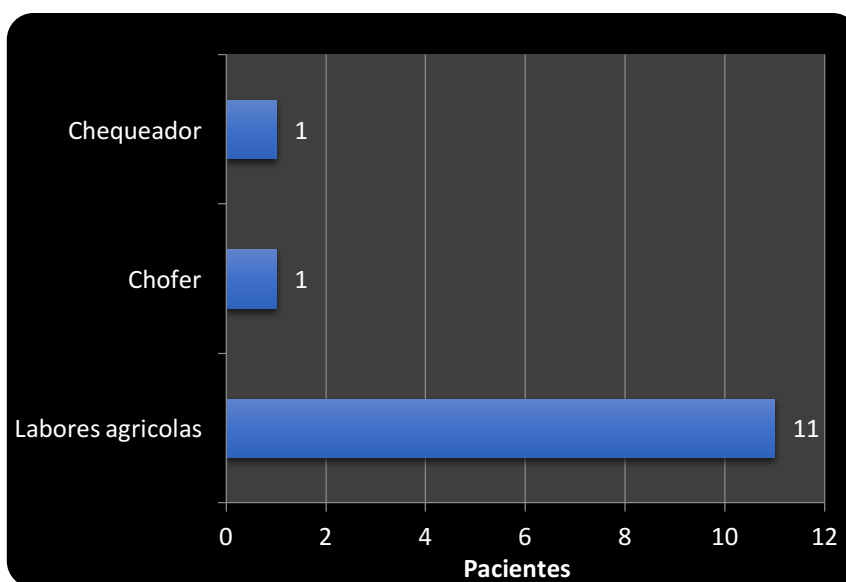


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.1.1.2. Distribución por Oficio del paciente:

El 84,6% (11 pacientes) trabajan en labores agrícolas (agricultura de siembra así como de árboles y arbustos, jardinería y aserradero). (Figura 4)

FIGURA 4: Costa Rica. Oficio de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

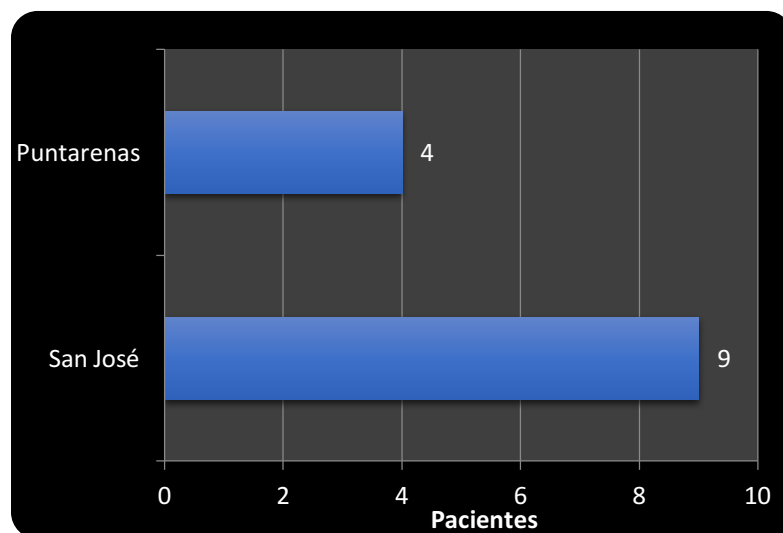


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.1.1.3. Distribución según residencia por Provincia y Cantón:

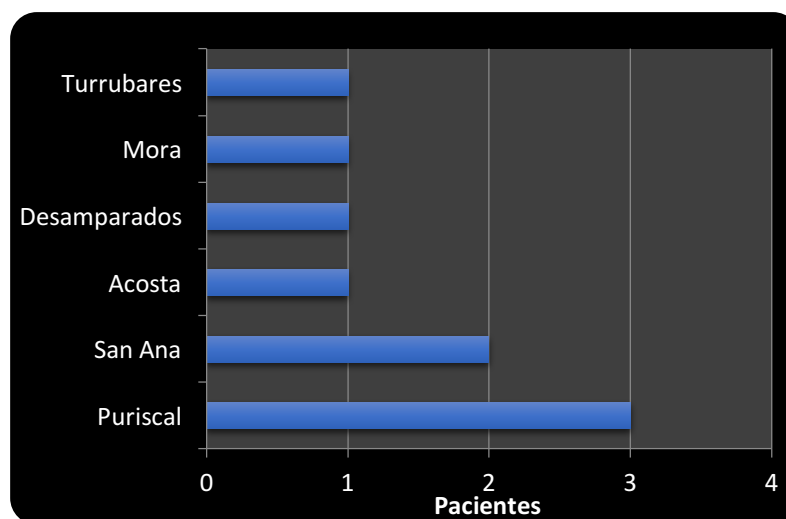
El 69,2% (9 pacientes) residen en la provincia de San José y allí principalmente en los cantones de Puriscal y San Ana. El 30,8% (4 pacientes) residen en la provincia de Puntarenas en los cantones de Osa y San Vito, con sendos pacientes. (Figura. 5 y Figura 6)

FIGURA 5: Costa Rica. Provincia de residencia de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

FIGURA 6: Costa Rica. Cantón de residencia (Provincia de San José) de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 9 pacientes)



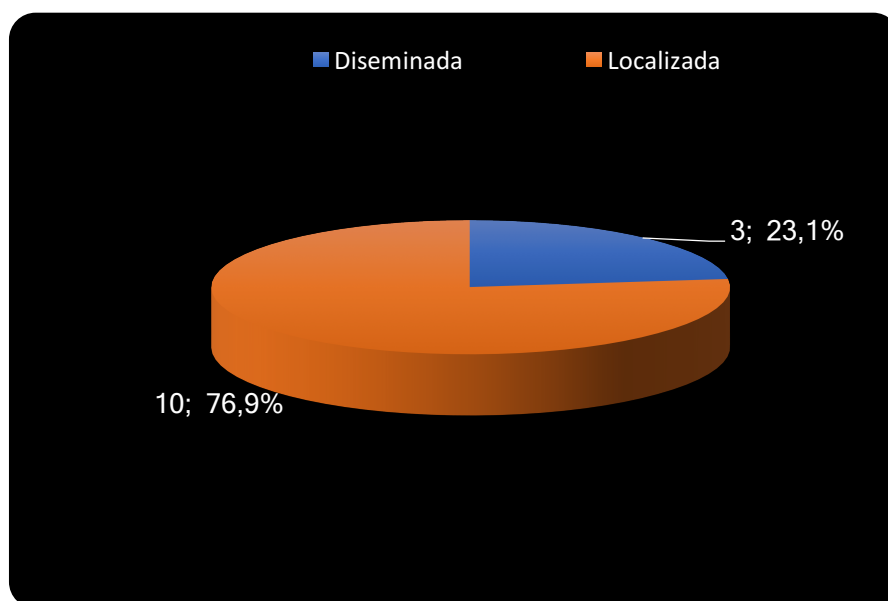
Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.2. Manifestaciones clínicas

5.1.2.1 Distribución por topografía de la lesión

El 76,9% (10 pacientes) la topografía de la lesión fue localizada. El 23,1% (3 pacientes) la topografía de la lesión fue diseminada comprometiendo 2 segmentos corporales en todos estos casos (Figura 7).

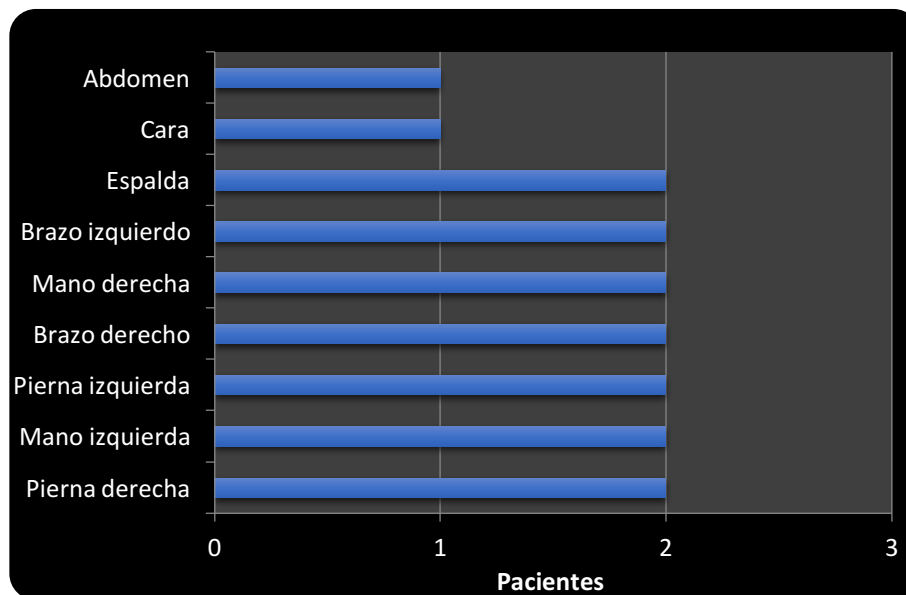
FIGURA 7: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de la topografía de la lesión. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

La ubicación de la lesión se presenta principalmente en las extremidades superiores (7 pacientes; 53,8%), seguida de las extremidades inferiores (4 pacientes; 30,7%) y (2 pacientes; 15%): uno a cara y otro a espalda (Figura 8)

FIGURA 8 : Costa Rica. Zona de la lesión de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 16 casos)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.2.2 Tiempo de evolución de la enfermedad

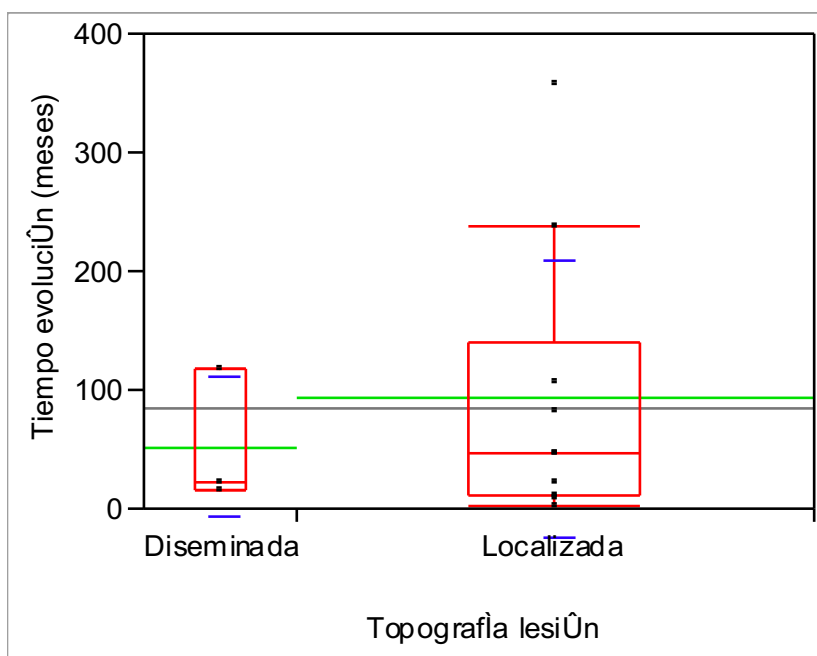
El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico de cromomicosis, fue $84,5 \pm 105,6$ meses ($7,0 \pm 8,8$ años), el menor tiempo de evolución fue 4,0 meses y el mayor 360 meses (30 años), el 50% de los pacientes tuvo 48,0 meses (4 años) o menos de tiempo de evolución. (Figura 9) (Cuadro 2)

El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico de cromomicosis, con topografía de la lesión diseminada fue $53,3 \pm 57,9$ meses ($4,4 \pm 4,8$ años), el menor tiempo de evolución en este grupo de pacientes fue 16,0 meses (1,3 años) y el mayor 120 meses (10 años). (Figura 9) (Cuadro 2)

El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico de cromomicosis, con topografía de la lesión localizada fue $93,8 \pm 117,1$ meses ($7,8 \pm 9,7$ años), el mínimo tiempo de evolución en este grupo de pacientes fue 4,0 meses y el mayor 360 meses (30 años), el 75% de los pacientes con topografía de la lesión localizada, presentó un tiempo de evolución de 11,0 meses o más. En general el tiempo de evolución

de la lesión es mayor en los pacientes que presentaron topografía de la lesión localizada. (Figura 9) (Cuadro 2)

FIGURA 9 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, según topografía de la lesión. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, según topografía de la lesión. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

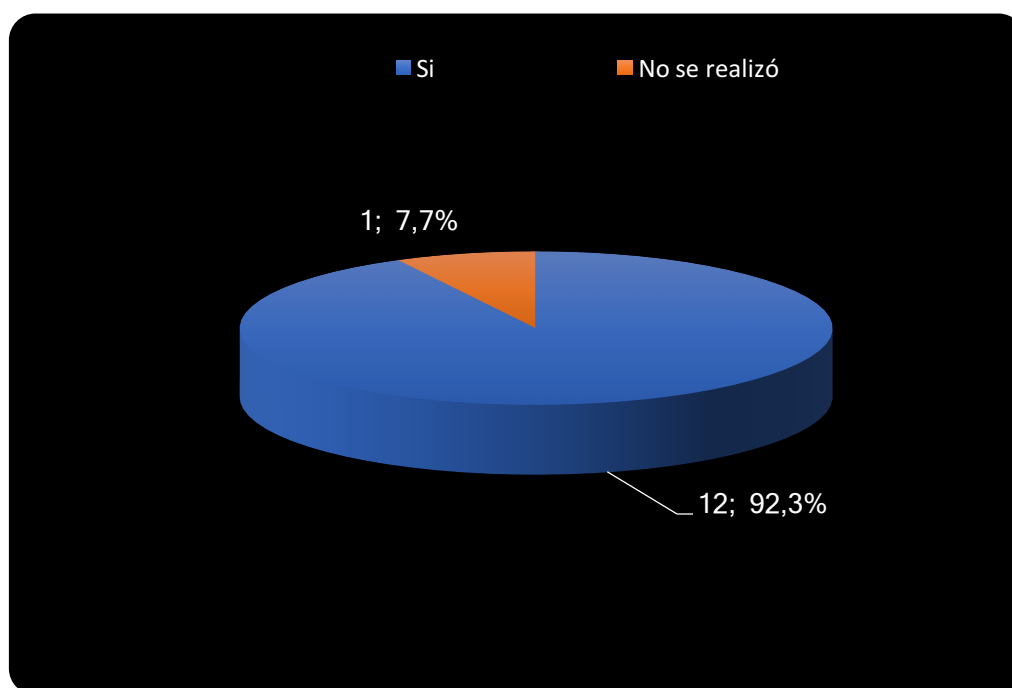
Topografía lesión	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Total	13	84,5	105,6	4,0	360,0	14,0	48,0	114,0
Diseminada	3	53,3	57,9	16,0	120,0	16,0	24,0	-
Localizada	10	93,8	117,1	4,0	360,0	11,5	48,0	141,0

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.3. Criterios diagnósticos

Al 100,0% (13 pacientes) se les realizó histopatología; al 92,3% (12 pacientes) se les realizó cultivo. De esta manera solo a un paciente se le realizó un diagnóstico por clínica y confirmación histopatológica únicamente (Figura 10).

FIGURA 10 : Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de la realización del cultivo. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 13 pacientes)

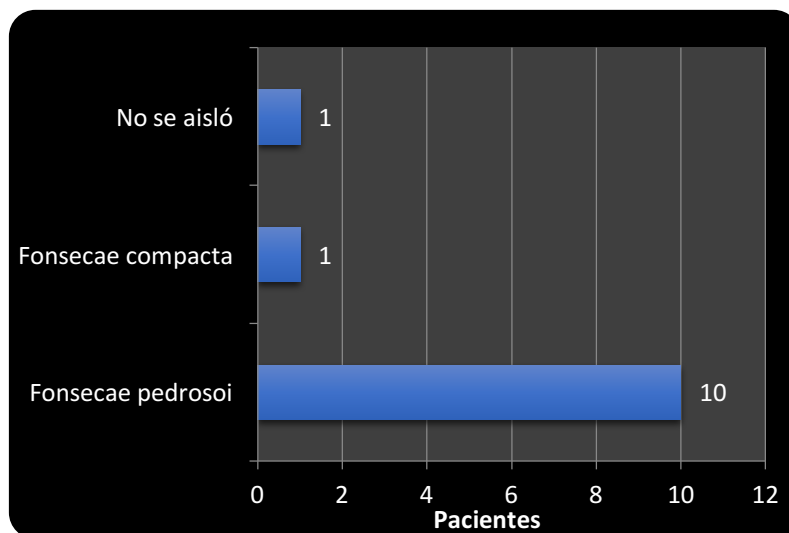


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.3.1 Agentes causales aislados.

Al 83,3% (10 pacientes) se les aisló el agente *Fonsecae pedrosoi*. El otro caso se aisló el agente *Fonsecae compacta*, el cual actualmente no se considera una especie sino una variante morfológico o mutante merismático de *Fonsecae pedrosoi* ^(1, 11, 22) (Figura. 11)

FIGURA 11: Costa Rica. Agente causal aislado. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 12 pacientes)



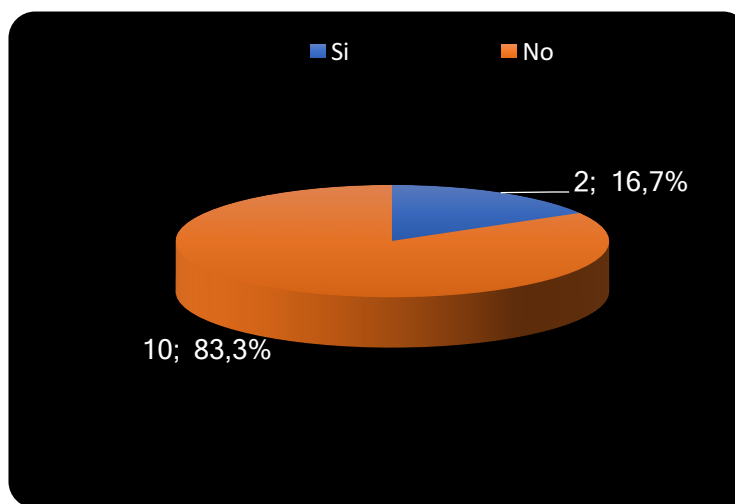
Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.4 Tratamiento

5.1.4.1 Tratamiento previo hospitalario

El 16,7% (2 pacientes) recibieron tratamiento previo. (Figura. 12)

FIGURA 12 : Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del tratamiento previo. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

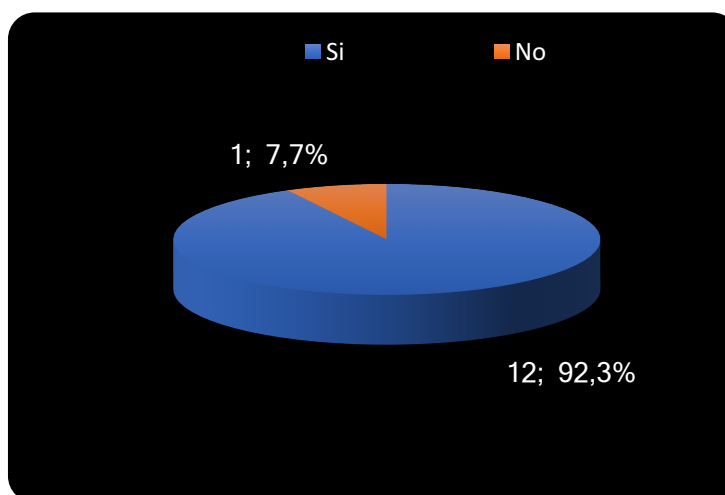
Estos dos pacientes recibieron como tratamiento previo:

- Infiltración de triamcinolona
- Ketoconazol 200 mg diarios, shampoo de brea y miconazol.

5.1.4.2 Tratamiento hospitalario con criocirugía.

El 92,3 (12 pacientes) recibieron tratamiento hospitalario con criocirugía; de estos pacientes, 11 pacientes recibieron la primera sesión una vez realizado y confirmado el diagnóstico, luego al mes y después a los seis meses. Uno de estos pacientes sólo recibió una sesión de criocirugía terapéutica posterior a realizado su diagnóstico, no tolero dicha terapia, y no se le volvió a dar criocirugía. (Figura. 13)

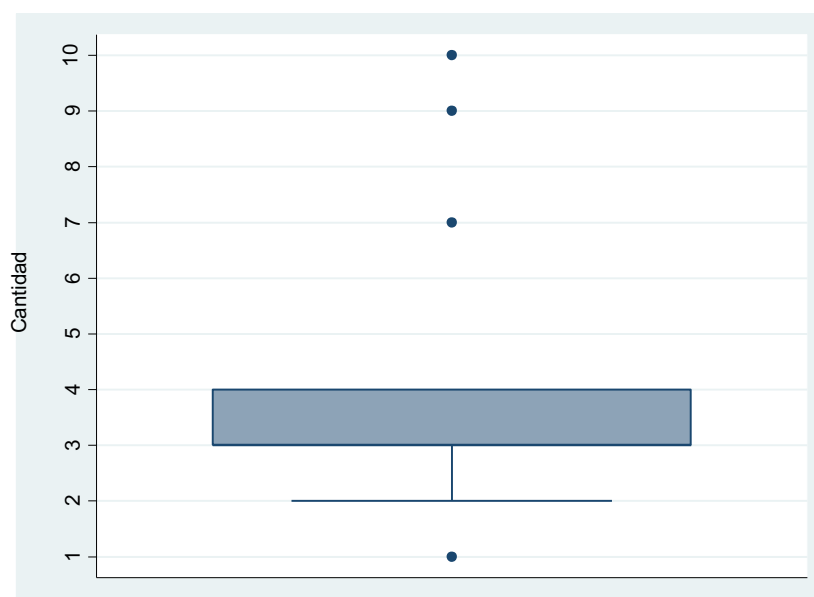
FIGURA 13 : Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del tratamiento hospitalario “criocirugía”. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

El número promedio de sesiones con el tratamiento con criocirugía en los pacientes con diagnóstico de cromomicosis, fue $4,0 \pm 2,7$ sesiones por paciente, el mínimo de sesiones por paciente fue de 1,0 y el máximo de 10 sesiones, EL 75% de los pacientes recibió 4,0 sesiones o menos. (Figura 14) (Cuadro 3)

FIGURA 14 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de sesiones del tratamiento con criocirugía. Pacientes con diagnóstico Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 3: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de sesiones del tratamiento con criocirugía. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

Tratamiento Criocirugía	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Terapias (sesiones)	13	4,2	2,7	1,0	10,0	3,0	3,0	5,5

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.4.2.1 Tratamiento hospitalario farmacológico

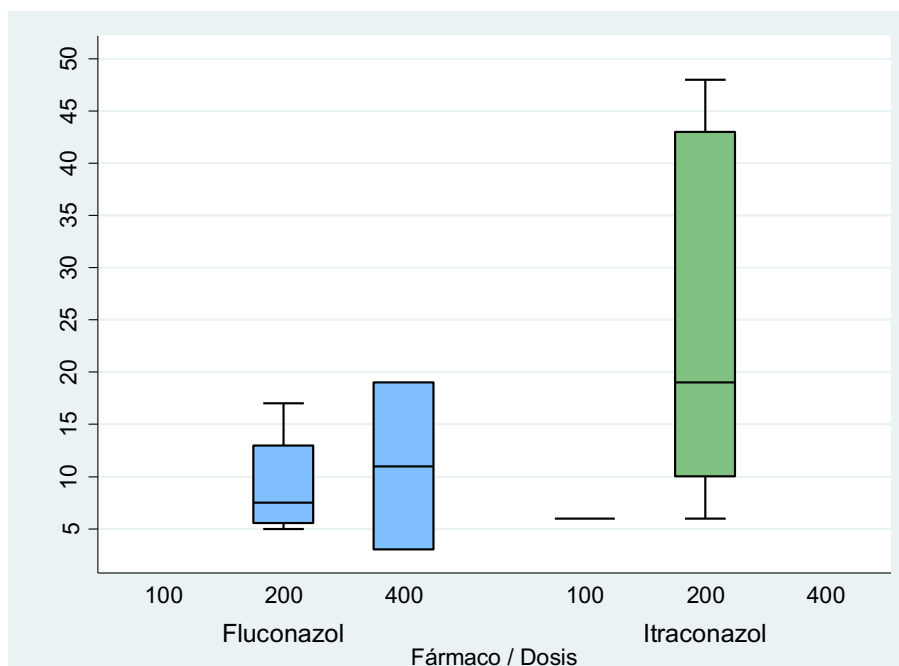
El promedio de duración del tratamiento con Fluconazol con dosis de 200 mg diarios, fue $9,2 \pm 5,4$ meses, el tratamiento menos prolongado duró 5,0 meses y el más prolongados 17,0 meses (1,4 años). (Figura 15) (Cuadro 4)

El promedio de duración del tratamiento con Fluconazol con dosis de 400 mg diarios, fue $11,0 \pm 11,3$ meses, el tratamiento menos prolongado duro 3,0 meses y el más prolongado 19,0 meses (1,6 años). (Figura 15) (Cuadro 4)

El promedio de duración del tratamiento con Itraconazol en dosis de 100 mg diarios, fue $6,0 \pm 0,0$ meses, el tratamiento menos prolongado duro 6,0 meses y el más prolongado 6,0 meses. (Figura 15) (Cuadro 4)

El promedio de duración del tratamiento con Itraconazol con dosis de 200 mg diarios, fue $24,2 \pm 18,1$ meses ($2,0 \pm 1,5$ años), el tratamiento menos prolongado duro 6,0 meses y los más prolongados 48,0 meses (4,0 años). (Figura 15) (Cuadro 4)

FIGURA 15 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (meses) del primer tratamiento farmacológico recibido, según fármaco y dosis (mg). Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 4: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (meses) del primer tratamiento recibido, según fármaco y dosis (mg). Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

Fármaco	Dosis	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Fluconazol	200	4	9,2	5,4	5,0	17,0	5,2	7,5	15,0
	400	2	11,0	11,3	3,0	19,0	3,0	11,0	-
Itraconazol	100	1	60	0,0	6,0	6,0	-	-	-
	200	6	24,2	18,1	6,0	48,0	9,0	19,0	44,2

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

En dos pacientes se realizó cambio de tratamiento sistémico de Itraconazol a Fluconazol. Uno recibió Itraconazol 200 mg diarios durante 4 meses y el otro recibió Itraconazol 200 mg diarios durante 11 meses. Posteriormente se realizó cambio a Fluconazol 200 mg diarios por 38 meses (3,2 años) y Fluconazol 400 mg diarios por 5 meses, respectivamente. Ambos conjuntamente utilizaron tratamiento con criocirugía al primero durante 43 meses, 3.5 años, recibiendo un total de 9 sesiones, al segundo durante 16 meses, 1.3 años, recibiendo un total de 3 sesiones. También a ambos se les realizó resección quirúrgica y ambos presentaron una curación parcial. (Figura 16 y 17) (Cuadro 5)

Al primer paciente, inicialmente se le había realizado resección quirúrgica del área afectada (Amputación brazo izquierdo); pero al presentar recidiva de la lesión años posterior a nivel de en el muñón de amputación, se inició el tratamiento sistémico; asociado a criocirugía; con lo cual presentó curación clínica parcial; por lo que se utilizó un tercer tratamiento sistémico Anfotericina B administrado de forma intrahospitalaria. De esta forma recibió 14 días de Anfotericina B a 40 mg diarios IV, recibiendo una dosis acumulada de 530 mg. (Figura 21 y 24) (Cuadro 7)

Cuadro 5: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la duración (meses) del segundo tratamiento farmacológico recibido, según fármaco y dosis (mg). Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a julio 2017. (N = 2 pacientes)

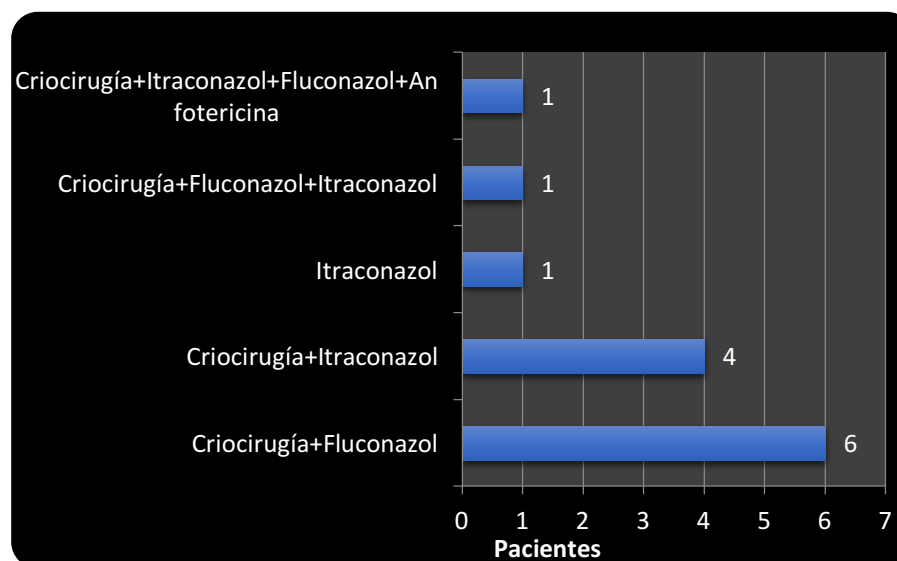
Fármaco	Dosis	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Fluconazol	200	1	38,0	0,0	38,0	38,0	-	-	-
	400	1	5,0	0,0	5,0	5,0	-	-	-

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.4.2.2 Terapia hospitalario combinada

La criocirugía se asoció en un 46,2% (6 pacientes) a Fluconazol y en un 30,8% (4 pacientes) al Itraconazol. (Figura 16)

FIGURA 16 : Costa Rica. Terapia hospitalaria combinada. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

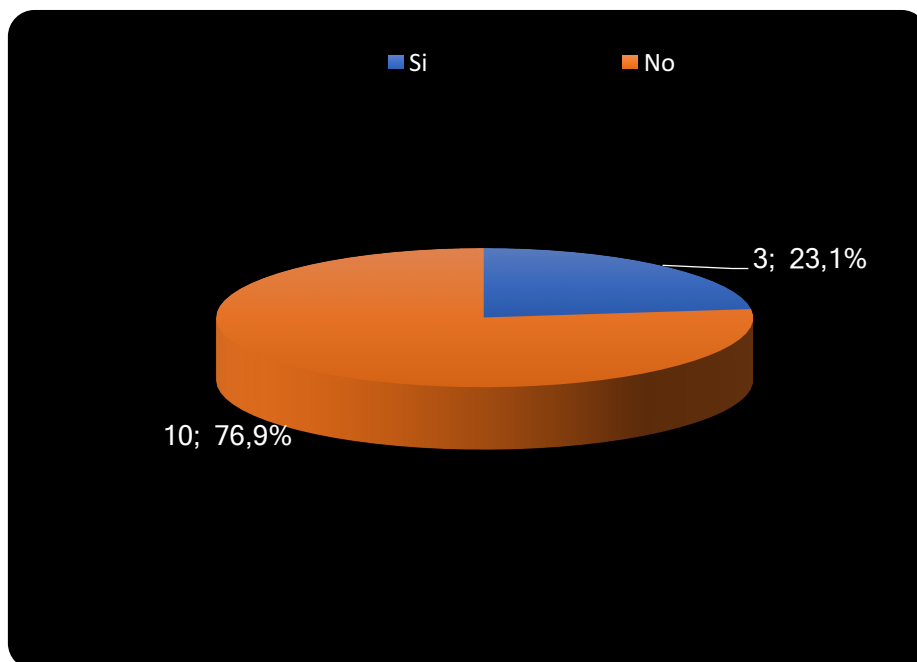


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.4.2.3 Tratamiento resección quirúrgica

Al 23,1% (3 pacientes) se les realizó resección quirúrgica. Dos de estos pacientes corresponden a los mismos pacientes que se les realizó cambio de tratamiento sistémico como se explicó anteriormente, ambos obtuvieron una curación parcial. El tercero de estos pacientes recibió tratamiento Fluconazol 400 mg diarios por 3 meses asociado a criocirugía pero esta última terapia solo recibió un sesión la cual no toleró, por lo que se suspendió esta terapia y se le realizó resección quirúrgica logrando una curación total de la lesión. (Figura 17)

FIGURA 17 : Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del tratamiento de resección quirúrgica. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a julio 2017. (N = 13 pacientes)

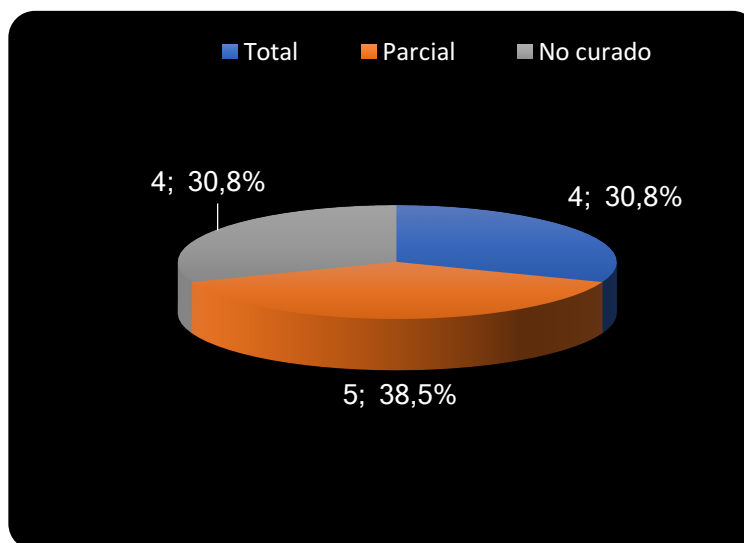


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.5 Curación clínica

El 30,8% (4 pacientes) tuvieron curación clínica total, 38,5 % (5 pacientes) curación clínica parcial y 30,8 % (4 pacientes) no se logró curación clínica. (Figura 18)

FIGURA 18 : Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de la curación clínica. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017 (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

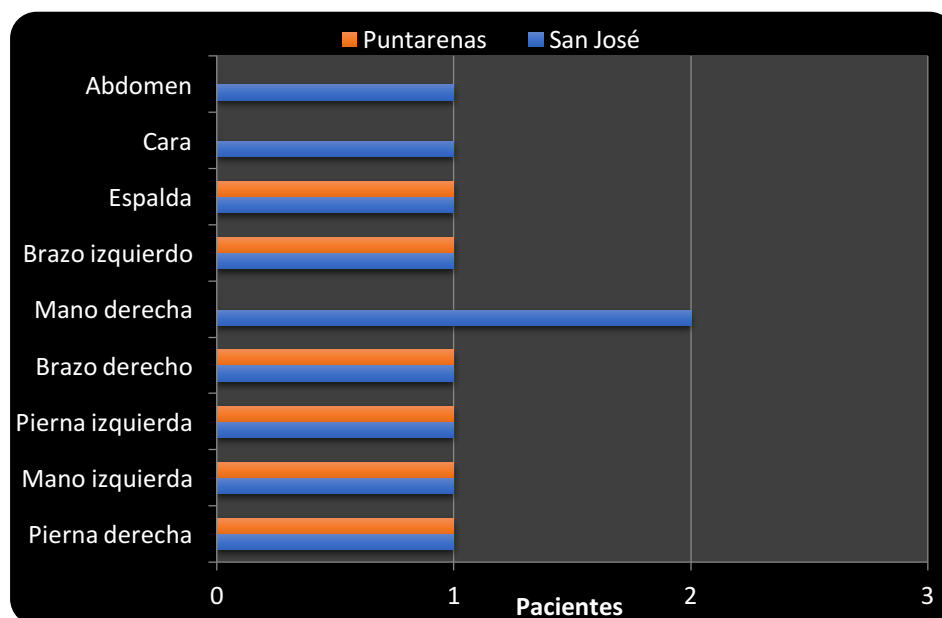
5.1.6 Análisis bivariado

5.1.6.1 Topografía de la lesión según provincia

La distribución por provincia es muy heterogénea, en las dos provincias que presentaron casos de Cromomicosis en el periodo señalado, (San José con 9 pacientes, uno de ellos con una topografía diseminada con dos segmentos afectados, y el resto de los casos con una topografía localizada con predominio a extremidad superior seguida de la extremidad inferior y Puntarenas con 4 pacientes, dos de ellos con topografía localizada y los otros dos restante con topografía diseminada con dos segmentos afectadas, predominando de igual manera las extremidades superiores e inferiores). Dentro de la provincia de San José, se presentaron tres pacientes que residían en el cantón de Puriscal, uno de ellos presentó una topografía localizada en cara la cual es atípica en esta patología y dos en el cantón de

Santa Ana, el resto de los pacientes residían en los cantones de Turruabares, Mora y Desamparados, cada uno de ellos con un paciente. Dentro de la provincia de Puntarenas 2 pacientes residían en el cantón de Osa y 2 en el cantón de San Vito. (Figura 19)

FIGURA 19 : Costa Rica. Zona de la lesión de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, según provincia. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 16 casos)

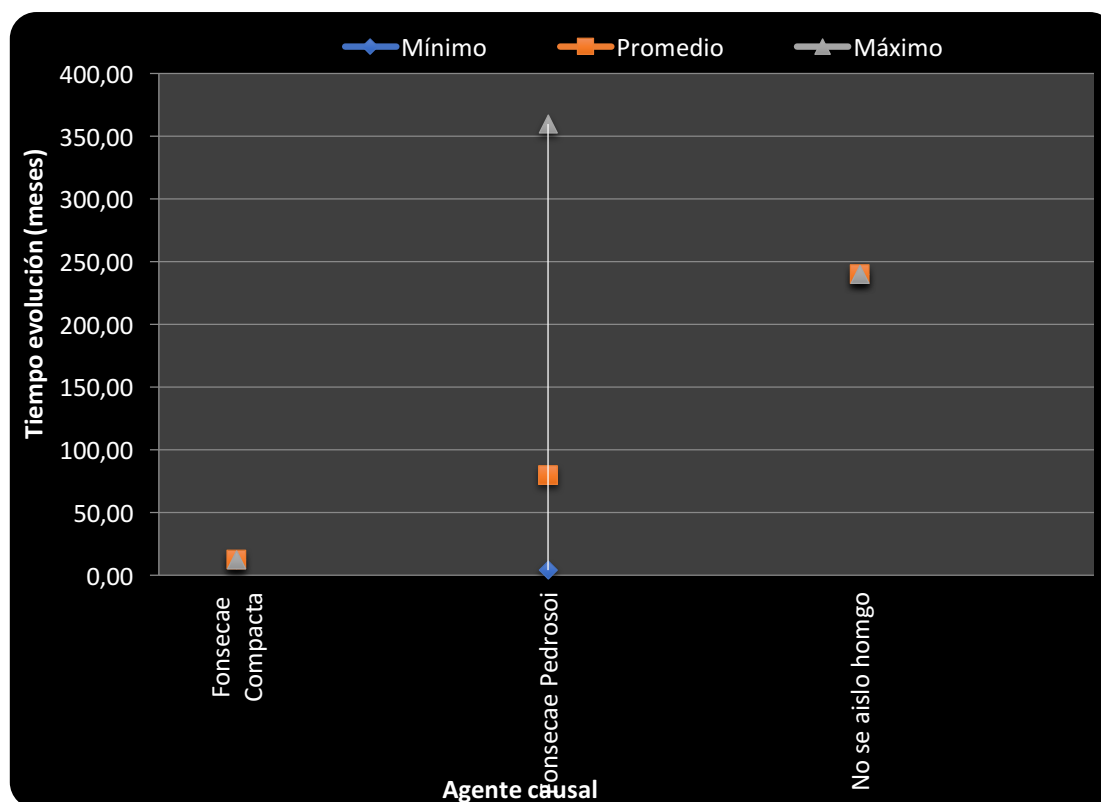


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.2 Tiempo de evolución de la enfermedad según agente causal

El tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes que presentaron diagnóstico de Cromomicosis, fue menor para el agente causal *Fonsecae compacta* (12 meses de evolución). El agente causal *Fonsecae pedrosoi* presentó un promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los 10 pacientes en que aisló de 79,8 meses (6.6 años), uno de estos 11 pacientes presentó el mayor tiempo de evolución de la enfermedad (360 meses, 30 años). (Figura 20) (Cuadro 6)

FIGURA 20 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, según agente causal. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a julio 2017 (N = 12 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 6: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, según agente causal. Pacientes con diagnóstico de cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a julio 2017. (N = 12 pacientes)

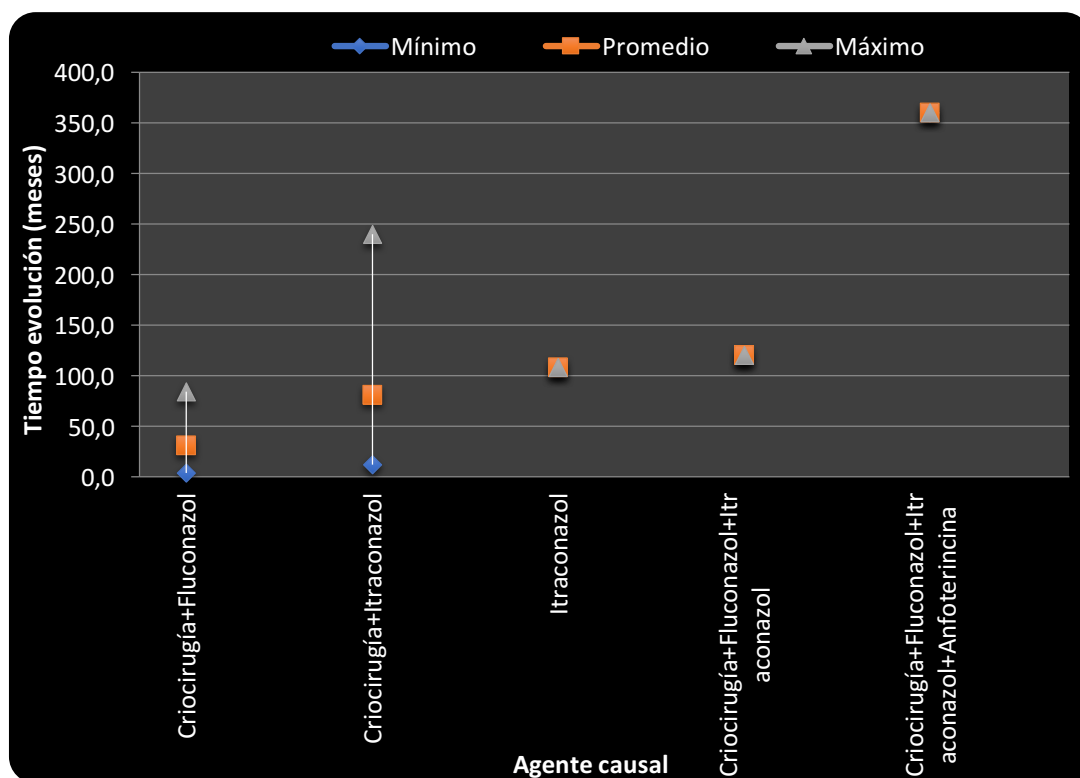
Agente causal	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
<i>Fonsecae Compacta</i>	1	12,0	0,0	12,0	12,0
<i>Fonsecae Pedrosoi</i>	10	79,8	106,9	4,0	360,0
No se aisló el hongo	1	240,0	0,0	240,0	240,0

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.3 Tiempo de evolución de la enfermedad según terapia

La terapia combinada de Criocirugía y Fluconazol 400 mg diarios, seguido de la terapia combinada de Criocirugía y Fluconazol 200 mg diarios y en tercer lugar Criocirugía y Itraconazol 200 mg diarios, fueron los tratamientos utilizados en los pacientes que presentaron el menor tiempo de evolución promedio de esta patología; mientras que el tratamiento utilizado en los paciente con mayor tiempo de evolución promedio de la enfermedad fueron la terapia combinada de criocirugía con la utilización tres medicamentos sistémicos seguida de la terapia combinada con criocirugía con utilización 2 tratamientos sistémicos; ambos casos la terapéutica sistémica no se administró de forma simultánea, y además estos pacientes también se les realizó resección quirúrgica. (Figura 21) (Cuadro 7)

FIGURA 21 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, tratamiento global. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 7: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, según terapia combinada. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

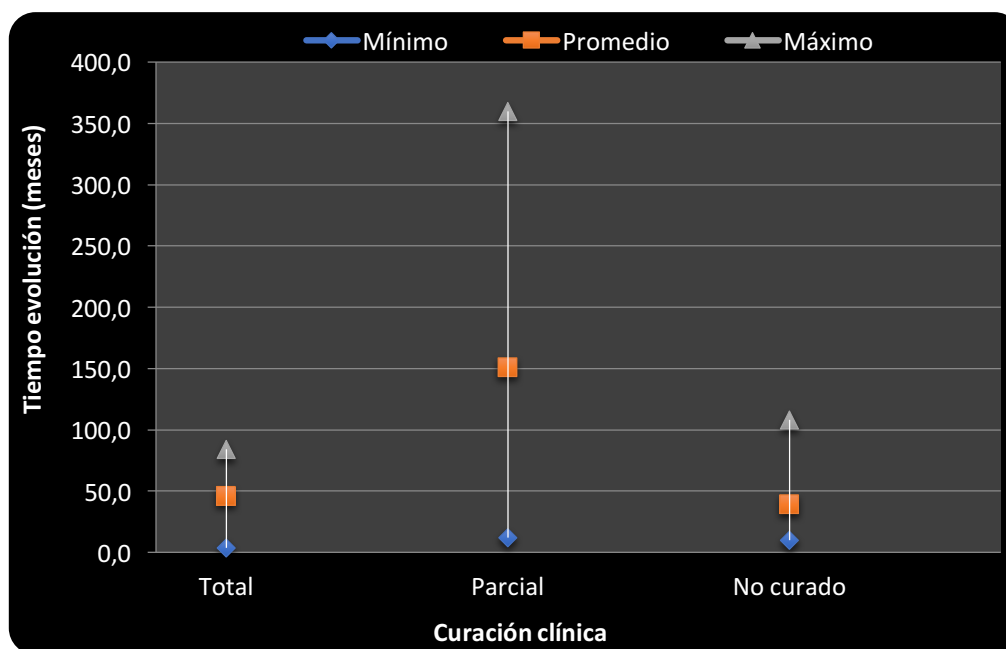
Tratamiento global hospitalario	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Criocirugía+Fluconazol	6	31,0	30,1	4,0	84,0
Criocirugía+Itraconazol	4	81,0	107,0	12,0	240,0
Criocirugía+Fluconazol+Itraconazol + Resección quirúrgica.	1	120,0	0,0	120,0	120,0
Itraconazol	1	108,0	0,0	108,0	108,0
Criocirugía+Fluconazol+Itraconazol + Anfoterincina + Resección quirúrgica.	1	360,0	0,0	360,0	360,0

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.4 Tiempo de evolución de la enfermedad según curación clínica

Los pacientes con curación clínica total, fueron los que presentaron el menor tiempo promedio de evolución de la enfermedad, los no curados tiene un tiempo promedio de evolución de la enfermedad bajo pero estos no continuaron con el tratamiento, ya que abandonaron el mismo. Y los pacientes con curación clínica parcial son los que presentan el mayor tiempo de evolución de la enfermedad pero completaron todos los tratamientos brindados (Figura 22) (Cuadro 8)

FIGURA 22 : Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, según curación clínica. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

Cuadro 8: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del tiempo (meses) de evolución de la enfermedad, según curación clínica. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. Servicio de Dermatología. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

Curación clínica	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Total	4	46,0	32,7	4,0	84,0
Parcial	5	151,2	148,3	12,0	360,0
No curado	4	39,5	46,0	10,0	108,0

Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.5 Terapia hospitalaria combinada según curación clínica y apego a tratamiento

De los 13 pacientes solo el 30,8 % (4) presentaron una curación clínica total, de ellos 1 paciente recibió terapia combinada con Fluconazol 200 mg diarios y criocirugía, 2 pacientes recibieron Fluconazol 400 mg diarios y criocirugía pero a uno de estos dos pacientes también se le realizó resección quirúrgica y el paciente restante recibió Itraconazol 200 m diarios y criocirugía. El primero de los pacientes vecino de la provincia de San José, cantón de Mora, agricultor de 77 años con una topografía localizada mano derecha de 84 meses, 7 años de evolución de la lesión, con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, e inicialmente había recibido extra hospitalariamente infiltraciones con triamcinolona; recibió Fluconazol 200 mg diarios durante 17 meses (1,4 años) y dos sesiones de criocirugía (2 meses), el paciente completó el tratamiento y logró una curación clínica completa con el mismo. El segundo, vecino de la provincia San José, cantón Puriscal, agricultor de 69 años con una topografía localizada en brazo izquierdo de 4 meses de evolución de la lesión, con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin utilización de terapia previa extra hospitalaria; recibió Fluconazol 400 mg diarios por 19 meses (1,6 años) y 4 sesiones de criocirugía (19 meses; 1,6 años), el paciente completó el tratamiento y logró curación clínica completa con el mismo. El tercero, vecino de la provincia de San José, cantón Acosta, agricultor 86 años con una topografía localizada a mano izquierda de 4 años (48 meses) de evolución de la lesión, con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin utilización de terapia extra hospitalaria previa; recibió 400 mg de Fluconazol diario por 3 meses y se le realizó solo una sesión de criocirugía la cual no la toleró por lo que no se le realizaron más y por dicha razón se le realizó resección quirúrgica. El paciente completó el tratamiento y se logró cura clínica completa con el mismo. El cuarto, vecino de la provincia de San José, cantón de Santa Ana, chofer de 57 años con una topografía localizada espalda de 4 años (48 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, e inicialmente había recibido extra hospitalariamente ketoconazol 200 mg diarios VO (no se especifica duración) y uso de miconazol y shampoo de brea en el área afectada; recibió Itraconazol 200 mg diarios por 10 meses y 4 sesiones de criocirugía (10 meses); el paciente completó el tratamiento y se logró cura clínica completa con el mismo. Todos estos pacientes se caracterizan por tener una topografía localizada y un tiempo de evolución no tan prolongado y todos completaron el tratamiento suministrado.

El 38,8% (5 pacientes) se obtuvo una curación clínica parcial. En estos pacientes se utilizó como tratamiento criocirugía asociado a Itraconazol 200 mg diarios (4 pacientes) y a uno Itraconazol 100 mg diarios VO. Dos de esto pacientes se realizó cambio de tratamiento sistémico de Itraconazol a Fluconazol. Uno recibió Itraconazol 200 mg diarios durante 4 meses y el otro recibió Itraconazol 200 mg diarios durante 11 meses. Posteriormente se realizó cambio a Fluconazol 200 mg diarios por 38 meses (3,2 años) y Fluconazol 400 mg diarios por 5 meses, respectivamente. Ambos conjuntamente utilizaron tratamiento con criocirugía al primero durante 43 meses (3.5 años), recibiendo un total de 9 sesiones y al segundo durante 16 meses (1.3 años), recibiendo un total de 3 sesiones. También a ambos se les realizó resección quirúrgica. El primero, vecino de la provincia de Puntarenas, cantón Osa, agricultor de 62 años con una topografía localizada brazo izquierdo de 30 años (360 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, no hay historia de tratamiento previo extra hospitalario. Este paciente además de presentar Cromomicosis en el sitio afectado asociaba Carcinoma Epidermoide ambos confirmados por histopatología; inicialmente se le realizó resección quirúrgica del área afectada (Amputación brazo izquierdo); pero presentó recidiva de la lesión en años posterior, por lo que se inició Itraconazol 200 mg diarios durante 4 meses asociado a criocirugía durante 43 meses, (3.5 años), recibiendo un total de 9 sesiones; con lo cual presentó curación clínica parcial; por lo que se utilizó un tercer tratamiento sistémico Anfotericina B administrado de forma intrahospitalaria. De esta forma recibió 14 días de Anfotericina B a 40 mg diarios IV, recibiendo una dosis acumulada de 530 mg. El paciente completó el tratamiento, pero se logró una cura parcial con todos los tratamientos administrados. El segundo, vecino de la provincia de San José, cantón Puriscal, agricultor de 67 años con una topografía diseminada a dos segmentos: abdomen y pierna derecha de 10 años (120 meses) de evolución, con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, no hay historia de tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Itraconazol 200 mg diarios durante 11 meses y posteriormente se realizó cambio Fluconazol 400 mg diarios por 5 meses conjuntamente utilizando tratamiento con criocirugía durante 16 meses (1.3 años), recibiendo un total de 3 sesiones y además se le realizó resección quirúrgica de lesiones. El paciente completo el tratamiento, logrando una curación parcial con los mismos. El tercero, vecino de la Provincia Puntarenas, cantón Osa, agricultor de 54 años con una topografía diseminada a dos segmentos: pierna derecha y espalda de 2 años (24 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, no hay historia de tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Itraconazol 100 mg diarios por 6 meses junto a criocirugía recibiendo 3 sesiones

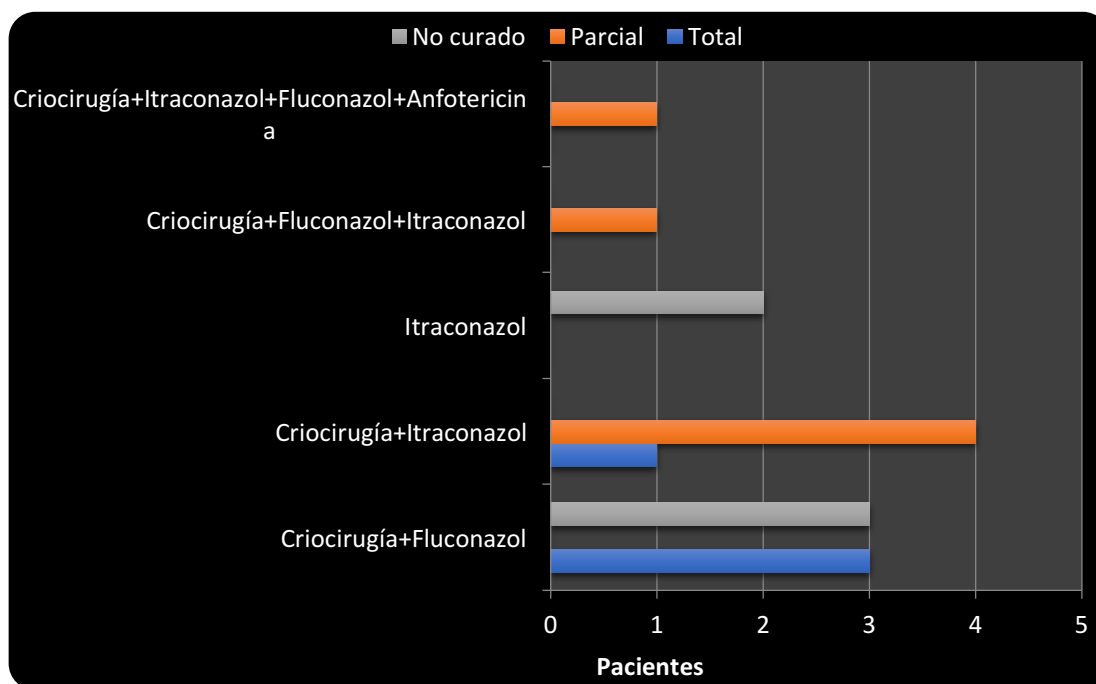
(durante 5 meses). El paciente completo el tratamiento pero se logró una cura clínica parcial. El cuarto, vecino de San José, cantón de Santa Ana, chequeador de buses de 36 años con una topografía localizada a pierna izquierda de 1 años de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae compacta*, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Itraconazol 200 mg diarios por 6 meses asociado a criocirugía recibiendo 3 sesiones (6 meses), el paciente completo el tratamiento, lográndose una curación clínica parcial con los mismos. El quinto, vecino de Puntarenas, cantón San Vito, agricultor, de 95 años con una topografía localizada a pierna izquierda de 20 años (240 meses) de evolución, se le realizó cultivo el cual no se logró cultivar ningún agente, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Itraconazol 200 mg diarios por 4 años (48 meses) asociado a criocirugía 10 ciclos 4 años (48 meses). Paciente completó tratamiento, logrando una respuesta clínica parcial con los mismos. Estos pacientes se caracterizan por tener un tiempo de evolución muy prolongado y topografía diseminada, uno de ellos con una topografía localizada pero que asocia una de las complicaciones de la cromomicosis que es el Carcinoma Epidermoide. Todos completaron el tratamiento suministrado.

El 30,8% (4 pacientes) no se logró curación clínica. Todos no asistieron a consultas posteriores, abandonando el tratamiento. El primero, vecino de la provincia de San José, cantón de Puriscal, jardinero de 65 años con una topografía localizada en cara, la cual es una topografía atípica en la cromomicosis, de 2 años (24 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Fluconazol 200 mg diarios durante 5 meses asociado a criocirugía recibiendo 3 ciclos durante 5 meses. El paciente abandonó el control. El segundo, vecino de la provincia de San José, cantón de Turrubares, agricultor de árboles y arbustos de 50 años, con una topografía localizada a brazo derecho de 9 años (18 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió únicamente Itraconazol 200 mg diarios durante 2,3 años (27 meses). El paciente abandonó el control. El tercero, vecino de San José, cantón Desamparados, aserradero de 73 años con topografía localizada de la lesión a mano derecha de 10 meses de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Fluconazol 200 mg diarios durante 6 meses asociado a criocirugía 6 sesiones (6 meses). El paciente abandonó el control. El paciente abandonó el control El cuarto, vecino de la Provincia de Puntarenas, cantón San Vito, agricultor de 56 años con una topografía diseminada con afección de dos zonas mano izquierda y mano derecha de 1 año y 4 meses

(16 meses) de evolución con cultivo positivo por *Fonsecae pedrosoi*, sin tratamiento previo extra hospitalario. Recibió Fluconazol 200 mg diarios por 9 meses asociado a criocirugía recibiendo 3 ciclos (9 meses). El paciente abandonó el control.

Se logró curación clínica completa en un paciente con Fluconazol 200 mg diarios asociado a criocirugía, en dos pacientes con Fluconazol 400 mg diarios asociado a criocirugía y en otro paciente con Itraconazol 200 mg diarios asociados a criocirugía. (Figura 23, 24 y 25)

FIGURA 23 : Costa Rica. Terapia hospitalaria combinada, según curación clínica. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 13 pacientes)

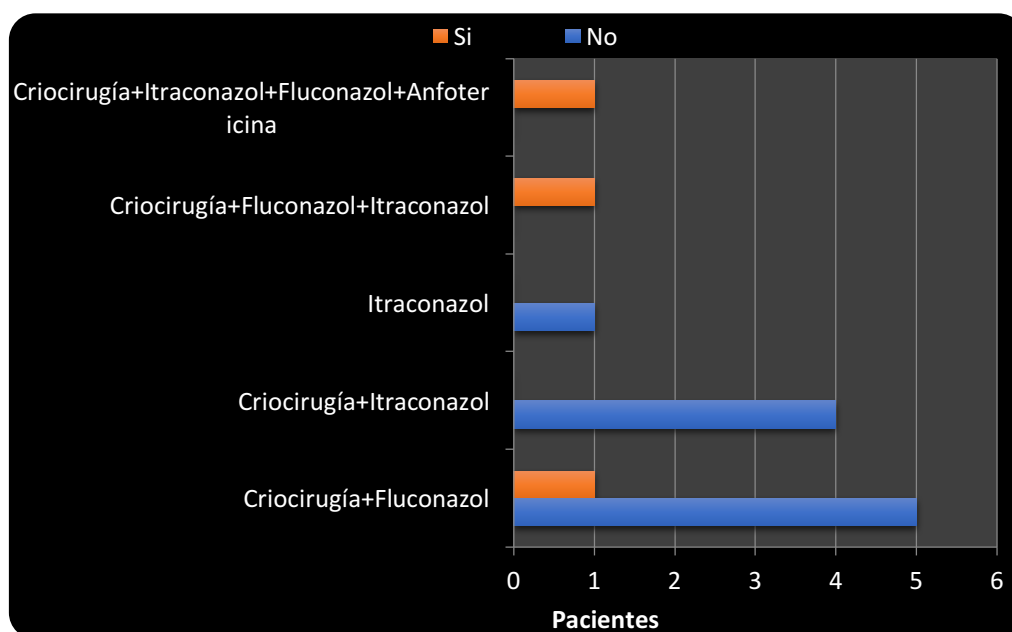


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.6 Terapia combinada hospitalaria asociada a resección quirúrgica de la lesión

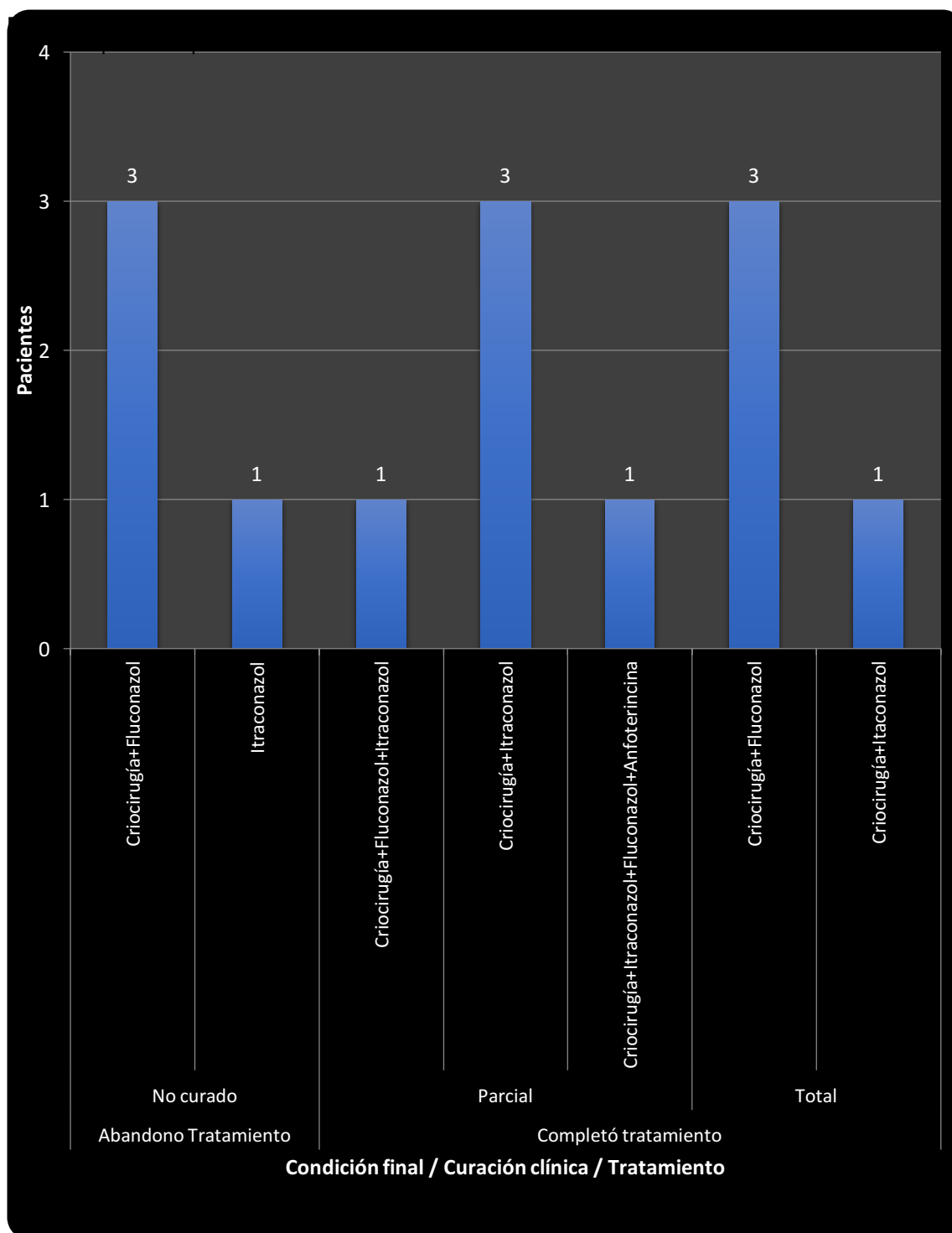
El 23, 1% (3 pacientes) se les realizó resección quirúrgica de la lesión. Dos de los cuales corresponden a los pacientes en los que fue necesario hacer cambio por otro tratamiento sistémico también se les realizó resección quirúrgica. El otro caso al que se le realizó resección quirúrgica de la lesión no logro tolerar terapia con criocirugía (Figura 24)

FIGURA 24 : Costa Rica. Tratamiento hospitalario global, según resección quirúrgica. Pacientes con diagnóstico de cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a junio 2017. (N = 13 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

**FIGURA 25 : Costa Rica. Condición final, según curación clínica y tratamiento.
Pacientes con diagnóstico de cromomicosis. HSJD.
Enero 2010 a junio 2017. (N = 13 pacientes)**

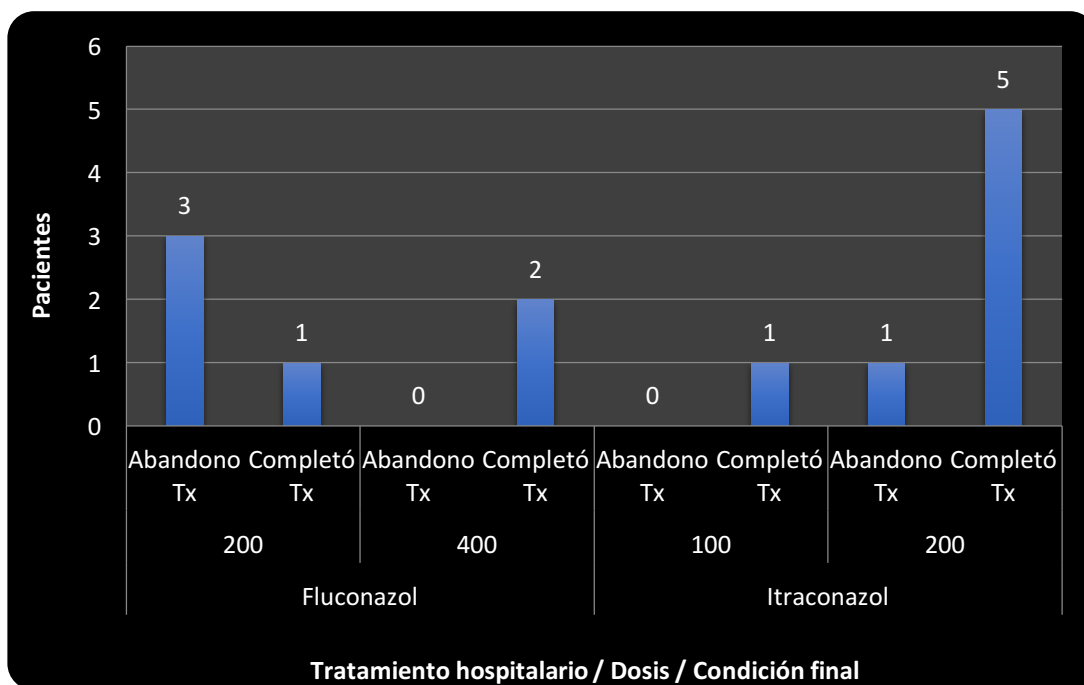


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.7 Tratamiento hospitalario según dosis y condición final

De los siete pacientes que tuvieron tratamiento hospitalario con Itraconazol, seis pacientes recibieron dosis de 200 mg y de estos, cinco pacientes completaron el tratamiento. De los seis pacientes que recibieron tratamiento hospitalario con Fluconazol, cuatro pacientes recibieron una dosis de 200 mg diarios de los cuales 3 abandonaron el tratamiento y 2 pacientes lo recibieron a una dosis de 400 mg diarios que ambos completaron el tratamientos. Se logró curación clínica completa en 2 pacientes con Fluconazol 400 mg diarios asociado a criocirugía, en un paciente con Fluconazol 200 mg diarios asociado a criocirugía y en otro paciente con Itraconazol 200 mg diarios asociados a criocirugía, con esta misma terapéutica se logró en 3 pacientes una curación clínica parcial. (Figura 26)

FIGURA 26 : Costa Rica. Tratamiento hospitalario, según dosis y condición final. Pacientes con diagnóstico de Cromomicosis. HSJD. Enero 2010 a Junio 2017. (N = 13 pacientes)

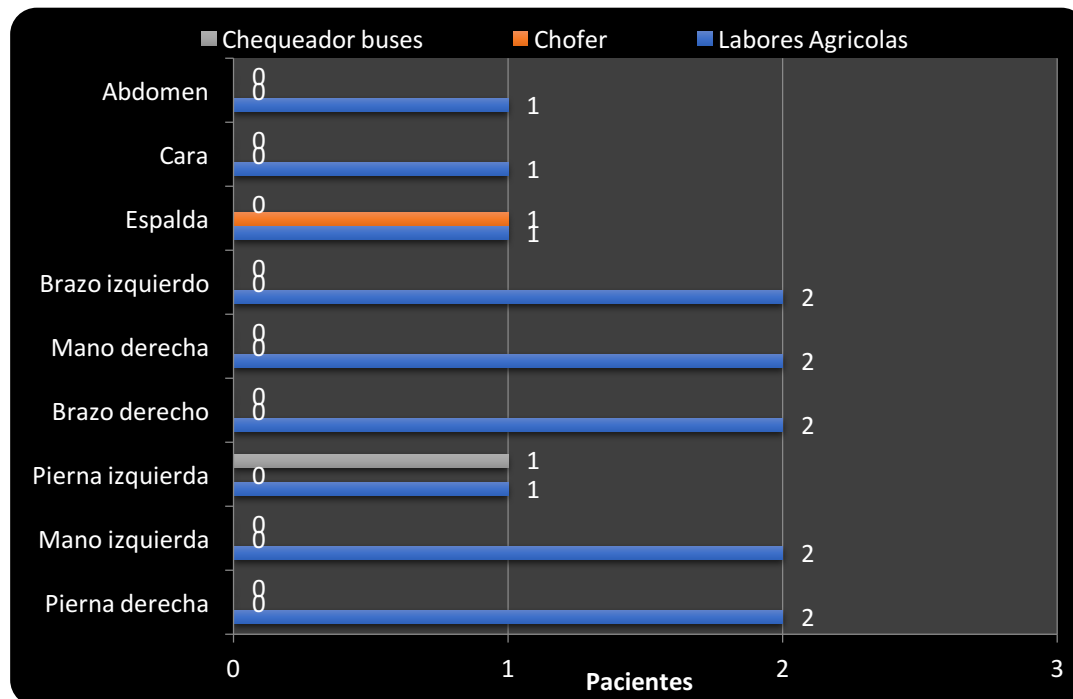


Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.6.8 Topografía de la lesión según ocupación

La cromomicosis presenta la mayor prevalencia en los hombres que trabajan en labores agrícolas. Con un predominio de localización en extremidades superiores (7 pacientes; 53,8%) seguidas por las inferiores (4 pacientes; 30,7%) (Figura 27)

FIGURA 27 : Costa Rica. Zona de la lesión de los pacientes con diagnóstico de Cromomicosis, según ocupación. HSJD. Enero 2010 a Julio 2017. (N = 16 casos)



Fuente: Expedientes pacientes. HSJD

5.1.7 Agente causal Aislado: *Fonsecae Compacta*

Este agente causal se presentó en un paciente de 36 años, chequeador de buses, que completo el tratamiento, residente en la provincia de San José, cantón de Santa Ana, lesión localizada en la pierna izquierda, con un tiempo de evolución de la lesión de 12 meses, se le realizó histopatología, cultivo, sin tratamiento previo. Recibió tratamiento con Criocirugía e Itraconazol, (Itraconazol de 200 mg, durante 6 meses, diaria), con tres sesiones de criocirugía, sin resección quirúrgica logrando una curación clínica parcial.

5.1.8 Agente causal Aislado: *Fonsecae Pedrosoi*

Este agente causal se presentó en 10 pacientes, con un promedio de edad al diagnóstico de $65,9 \pm 11,0$ años y un rango entre 50,0 y 86,0 años, todos trabajan en labores agrícolas, siete residen en la provincia de San José (tres en el cantón de Puriscal) y los demás en la provincia de Puntarenas, tres pacientes con lesión diseminada (pierna derecha y espalda, mano derecha y brazo derecho y abdomen y pierna derecha), el resto localizada (brazo derecho e izquierdo, mano derecha y cara), con un tiempo promedio de evolución de la lesión de $78,8 \pm 106,9$ meses ($6,6 \pm 8,9$ años) y un rango entre 4,0 meses y 360 meses (30 años), a todos se le realizó histopatología y cultivo, sólo a uno de los paciente recibió tratamiento previo extra hospitalario (infiltración triamcinolona); seis pacientes fueron tratados con terapia combinada con Criocirugía y Fluconazol, (cuatro pacientes con Fluconazol de 200 mg y dos pacientes con fluconazol de 400 mg). De estos seis pacientes en 3 pacientes se logró una curación clínica total (solamente a uno de ellos se le realizó resección quirúrgica). Y los otros tres pacientes restantes no se logró curación clínica (abandono de tratamiento). De los otros cuatro pacientes, tres recibieron tratamiento de Criocirugía más Itraconazol, en dos de estos pacientes se realizó cambio del tratamiento sistémico; a uno de ellos se cambió de Itraconazol 200 mg diarios a Fluconazol 400 mg diarios, y al otro paciente se le realizó un tercer cambio de tratamiento sistémico (Itraconazol 200 mg diarios a Fluconazol 200 mg diarios y luego a Anfotericina B 40 mg diarios IV intrahospitalariamente por 14 días recibiendo una dosis acumulada de 530 mg, a este último medicamento se le deseaba asociar Posoconazol pero no se logró suministrar por su no aprobación mediante solicitud de No LOM. El tercer paciente que recibió Itraconazol lo recibió como monoterapia y a una dosis de 200 mg diarios, estos cuatro pacientes tuvieron una duración promedio del tratamiento $11,7 \pm 10,1$ meses con un rango de duración entre 4 meses y 26 meses (2,2 años), los dos pacientes que recibieron criocirugía con dos y tres fármacos adicionales, recibieron un segundo tratamiento con fluconazol de 200 mg y 400 mg y el que recibió fluconazol de 200 mg, recibió un tercer tratamiento con anfotericina B de 530 mg, y a ambos se les realizó resección quirúrgica. A los tres pacientes que recibieron criocirugía junto con el Itraconazol tuvieron en promedio $5,0 \pm 3,5$ terapias (sesiones) con un rango entre 3,0 y 9,0 terapias, estos tres tuvieron curación parcial; mientras que el paciente que recibió solamente Itraconazol 200 mg diarios, no se logró curación clínica (abandono el tratamiento)

5.1.9 Prevalencia de la morbilidad por cromomicosis

De acuerdo a los datos de la Dirección Actuarial y Económica. Análisis Demográfico, Área de Estadística. Elaboración propia con base en las Proyecciones de Población 2010-2050 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC, el promedio de población adscrita al HSJD de hombres, de 15 años en adelante en los años 2010 al 2017 es de 412.774 habitantes y la morbilidad en este periodo fue de 13 pacientes hombres, con lo que la prevalencia de cromomicosis en el HSJD entre los años 2010 al 2017 es de 3,1 por cada 100.000 habitantes hombres de 15 años en adelante.

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó que la prevalencia de Cromomicosis en el HSJD entre los años 2010 al 2017 es de 3,1 por cada 100.000 habitantes hombres de 15 años en adelante. Al comparar ésta, con la reportada en la epidemiología costarricense con que se cuenta, la cual no está actualizada puesto que, fue obtenida mediante una casuística realizada por el Dr. Trejos Willis y el Dr. Romero, entre los años 1929 a 1953, en la que se documentaba una prevalencia de 1 por cada 24 275 habitantes, ubicando a Costa Rica como el tercer país con mayor prevalencia mundial de cromomicosis. ⁽²⁾ En este estudio la prevalencia fue es menor que la anteriormente reportada. Y esto se puede explicar en el contexto de los cambios que se han presentado tanto en el ámbito de la Salud, Socioeconómico y en el crecimiento demográfico de la población de la situación actual del país.

Costa Rica con la creación de la Caja Costarricenses del Seguro Social en 1941 se extendió a toda la población el régimen de enfermedad y maternidad con el fin de cumplir su principio de Universalización del seguro y sus valores de solidaridad y equidad, generando un cambio que obligó que todas las personas tuvieran derecho de participar de los beneficios del sistema de seguridad social y con ello contrarrestar el beneficio de desigualdad que en fechas anteriores se estaba presentando, de esta manera el seguro social antes de esta época estaba designado solamente a ciertos sectores que podían pagar y aun así, no siempre eran atendidos oportunamente. Entre las medidas logradas con esta reestructuración del sector salud fueron la creación de centros de atención primaria (EBAIS) tanto en el área urbana como en la rural, mejoras de los servicios de salud hospitalarios y saneamiento ambiental básico con creaciones de nuevas carreteras y servicios de transporte públicos que facilitan el acceso a los servicios de salud, favoreciendo una atención más oportuna y eficaz. Además con las campañas de educación, uso de calzado, cobertura de alrededor de un 97% en servicios básicos como son potabilización del agua y servicios de electricidad y telecomunicaciones. Con el Código de Trabajo y Salud Ocupacional, los trabajadores están protegidos por unas series de derechos y deberes que se deben cumplir a la hora de laborar para garantizarles la mayor seguridad posible en su ocupación (vestimenta, medida de protección como guantes, botas, mascarillas, cascos, entre otras). En el ámbito socioeconómico en la primera mitad del siglo XX Costa Rica era

un país basado en la agricultura, lo cual fue modificado en gran medida por la incorporación en la Constitución Política de la enseñanza primaria y secundaria de forma gratuita, obligatoria y costeadada por el Estado, esta situación ha ido modificando los estilos de vida de la población cambiando sustancialmente las diferentes ocupaciones de la población costarricense y ya para finales del siglo pasado la agricultura pasó de representar el 66% de los empleos a sólo el 15 %, lo cual dio mejoras en los ingresos económicos de la sociedad. ⁽²⁾

6.1. Variables generales.

El 100,0% (13 pacientes) con diagnóstico de cromomicosis fueron hombres, costarricenses e hispanos. Lo cual concuerda tanto con la literatura nacional e internacional; ya que desde su descripción en 1911, la mayoría de los casos han sido reportados en hombres. ^(1, 2, 4, 5, 22) Además en un análisis retrospectivo de 19 casos de Cromomicosis diagnosticados entre el 2010 a Junio 2013 mediante una entrevista realizada al personal del Laboratorio Clínico encargado de seis hospitales públicos y de la Sección de Micología Médica de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica; se encontró que 18 de estos pacientes eran de nacionalidad costarricense y sólo uno de nacionalidad nicaragüense. ⁽²⁾

El promedio de edad de los pacientes fue $65,1 \pm 15,6$ años; presentando simetría; es decir, que empíricamente el 68% de las edades al diagnóstico se encuentran entre 49,5 años y 80,7 años; esta cifra es ligeramente mayor con la reportada tanto en la literatura internacional y nacional, que reporta entre 30 y 60 años ^(1, 2)

En este estudio la Cromomicosis presenta la mayor prevalencia en los hombres que trabajan en labores agrícolas 84,6% (agricultura de siembra así como de árboles y arbustos, jardinería y aserradero). Igualmente concordante con lo reportado tanto en la literatura internacional y nacional ^(1, 2). El 76,9% (10 pacientes) la topografía de la lesión fue localizada. La ubicación de la lesión se presenta principalmente en las extremidades superiores (7 pacientes; 53,8%), seguida de las inferiores (4 pacientes; 30,7%). Esta difiere un poco de la literatura internacional y nacional, en donde se reporta un mayor predominio en extremidades inferiores. ^(1, 2, 4, 22) Esto puede explicarse posiblemente por el uso de calzado.

El 69,2% (9 pacientes) residen en la provincia de San José y allí principalmente en los cantones de Puriscal y Santa Ana; el 30,8% (4 pacientes) residen en la provincia de Puntarenas en los cantones de Osa y San Vito, con sendos pacientes. De esta manera se comporta como una patología que afecta áreas urbano-rurales.

Dentro de la provincia de San José, se presentaron tres pacientes que residían en el cantón de Puriscal, uno de ellos presentó una topografía localizada en cara la cual es atípica y muy poco frecuente en esta patología. En una experiencia del Dr. Orlando Jaramillo ⁽²³⁾, tuvo un paciente que se traumatizó con la espina de una *Mimosa púdica*, presentando posteriormente en el sitio de la inoculación, una cromomicosis. Esto también ya ha sido descrito en Brasil ^(22,24). Esta mala hierba es muy abundante en las zonas de Puriscal y Santa Ana, lo cual puede explicar el predominio de casos en estos cantones josefinos.

El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue $84,5 \pm 105,6$ meses ($7,0 \pm 8,8$ años), el 50% de los pacientes tuvo 48,0 meses (4 años) o menos de tiempo de evolución. En general el tiempo de evolución de la lesión es mayor en los pacientes que presentaron topografía de la lesión localizada en comparación con los que presentaron una topografía de la lesión diseminada. Cabe destacar que los casos que presentaron una topografía de la lesión diseminada no son sugestivos de diseminación hematógica ni linfática. Estos casos probablemente son producto de inoculación traumática en dos sitios distintos.

En general los pacientes cursaron con una evolución bastante benigna, solo uno de los 13 paciente presentó como complicación de esta patología Carcinoma Epidermoide; en este paciente se aisló en el cultivo el agente *Fonsecae pedrosoi*. Esta complicación le ocasionó una incapacidad importante, puesto que ameritó amputación de su extremidad superior izquierda. Desafortunadamente tuvo una recidiva en el muñón de amputación.

En ninguno de los casos afectó otros órganos ni ocasionó muerte de los paciente.

6.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico se realizó mediante criterios clínico, histopatológico y micológico (cultivo). Al 100,0% (13 pacientes) se les realizó histopatología; al 92,3% (12 pacientes) se les realizó cultivo. De esta manera solo a un paciente se le realizó un diagnóstico por clínica y confirmación histopatológica únicamente.

Al 83,3% (10 pacientes) se les aisló el agente *Fonsecae pedrosoi*. Este es el agente causal que predomina tanto a nivel nacional como internacional. Se aisló también en un paciente *Fonsecae compacta* (actualmente no considerada una especie, sino una mutante de *Fonsecae pedrosoi*).^(1,22)

En Costa Rica solo se había reportado casos por *Fonsecae pedrosoi*, *Cladophialophora carrioni*, *Rhinocladiella aquaspersa* y *Phialophora verrucosa*^(2, 25).

De esta forma en el presente estudio se encontró una variante morfológica (mutante merismática) de *Fonsecae pedrosoi*, *Fonsecae compacta*^(1,22)

El tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes según el agente causal, fue menor para *Fonsecae compacta* (12 meses de evolución) en comparación con *Fonsecae pedrosoi*, este último presentó un promedio de tiempo de evolución de la enfermedad de 6.6 años (79,8 meses); reportándose el mayor tiempo de evolución de la enfermedad (360 meses) en uno de estos pacientes.

Cabe mencionar en este momento, que durante la revisión de los expedientes, se encontró el caso de una paciente que se le cultivó *Exophiala jeanselmei*, pero se excluyó del estudio al no cumplir los criterios de inclusión. Se trata de una paciente femenina de 71 años, ama de casa, vecina de la provincia de San José, del cantón de Santa Ana, la cual presentaba una lesión tipo placa con ligera descamación y compromiso ungueal localizada en su extremidad inferior izquierda, asociado a linfedema del mismo de 17 años (204 meses) de evolución, a la cual no se le hizo un diagnóstico clínico de Cromomicosis ni tampoco estudio histopatológico, por lo que no fue diagnosticada ni tratada como tal, pero al realizársele cultivo de la lesión de la uña afectada se aisló uno de los agentes causales de cromomicosis (*Exophiala jeanselmei*), el cual presenta una mayor incidencia en mujeres japonesas.^(2,7) Este agente no ha sido documentado hasta la fecha en territorio nacional. Revisando la literatura, la Cromomicosis puede presentar lesiones muy superficiales, de aspecto psoriasiforme y por contigüidad pueden afectar uñas e incluso ocasionar melanoniquias de las mismas.⁽¹⁾ Por tanto es muy posible que este caso corresponda a una cromomicosis; pese a que no se diagnosticó como tal. Ésta paciente también presentó otra de las complicaciones que puede generar esta patología: linfedema de la extremidad inferior.⁽¹⁾

6.3. Tratamiento

6.3.1. Tratamiento previo hospitalario

El 16,7% (2 pacientes) recibieron tratamiento previo. Estos dos pacientes recibieron como tratamiento previo: Infiltración con Triamcinolona en uno de ellos y Ketoconazol 200 mg diarios VO, shampoo de brea y miconazol en el otro paciente.

6.3.2. Tratamiento hospitalario

El tratamiento en esta patología consiste en tratamientos antimicótico prolongados, a menudo combinados con tratamientos físicos como criocirugía, cirugía y termoterapia. ⁽⁷⁾

6.3.3. Tratamiento hospitalario con criocirugía

El 92,3% (12 pacientes) recibieron tratamiento hospitalario criocirugía. El número promedio de sesiones con criocirugía fue $4,0 \pm 2,7$ sesiones por paciente. Según la literatura se reporta que es necesaria aproximadamente entre 6 a 7 sesiones, de esta manera los pacientes recibieron un número menor al recomendado por la literatura. ⁽⁷⁾

6.3.4. Tratamiento hospitalario farmacológico

La criocirugía se asoció en un 46,2% (6 pacientes) a Fluconazol y en un 30,8% (4 pacientes) al Itraconazol. Se les realizó resección quirúrgica 23,1% (3 pacientes).

La terapia combinada de Criocirugía con Fluconazol 400 mg diarios, seguido de la terapia combinada de Criocirugía con Fluconazol 200 mg diarios y en tercer lugar la de Criocirugía con Itraconazol 200 mg diarios, fueron los tratamiento utilizados en los pacientes que presentaron el menor tiempo de evolución promedio de la patología; mientras que el tratamiento utilizado en los paciente con mayor tiempo de evolución promedio de la enfermedad fueron la terapia combinada de criocirugía con la utilización tres medicamentos sistémicos seguida de la terapia combinada de criocirugía con utilización 2 tratamientos sistémicos; ambos casos la terapéutica sistémica no se administró de forma simultánea, y además estos pacientes también se les realizó resección quirúrgica. En estos pacientes al valorar la terapéutica utilizada se observa que los tratamientos sistémicos no

fueron los de mayor dosis suministradas. Los periodos de evolución en la mayoría no fueron tan prolongados.

El tratamiento con Fluconazol a 200 mg diarios fue el que presentó menos apego en los pacientes. Se logró curación clínica completa en un paciente con Fluconazol 200 mg diarios asociado a criocirugía, en dos pacientes con Fluconazol 400 mg diarios asociado a criocirugía y en otro paciente con Itraconazol 200 mg diarios asociados a criocirugía.

6.3.5. Curación.

Existen tres criterios para dar por culminado el tratamiento. El primer criterio es el **Clínico**, que se caracteriza por ausencia de lesiones activas con reemplazo de tejido cicatricial. El segundo criterio es el **Micológico**, donde se requiere la ausencia del talo fumagoide en los exámenes directos y tres cultivos consecutivos sin poder aislar al agente causal. Finalmente, el criterio **Histológico** que implica la ausencia de la fase parasitaria en los cortes y la presencia de inflamación crónica y fibrosis. Además con un seguimiento cada 2 años.⁽²¹⁾

En el presente estudio sólo se utilizó el criterio clínico para dar culminado el tratamiento, a ninguno de los pacientes se les realizó cultivos posteriores y sólo en uno se realizó estudio histopatológico posterior, el paciente que asoció como complicación de esta patología Carcinoma Epidermoide.

El 30,8% (4 pacientes) tuvieron curación clínica total, 38,5 % (5 pacientes) curación clínica parcial y 30,8 % (4 pacientes) no se logró curación clínica. Según lo reportado en la literatura, la curación clínica y micológica es muy variada, oscilando entre un 15% a un 80%;⁽⁷⁾ de ahí que el tratamiento de esta patología sigue siendo un desafío. De esta manera, a pesar de estar en el rango documentado por la literatura, la respuesta conseguida es bastante pobre.

Los pacientes con curación clínica total, fueron los que presentaron el menor tiempo promedio de evolución de la enfermedad, los no curados tiene un tiempo promedio de evolución de la enfermedad bajo, pero estos no continuaron con el tratamiento. Los pacientes con curación clínica parcial son los que presentan el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y completaron todos los tratamientos brindados.

El tratamiento con Fluconazol a 200 mg diarios fue el que presentó menos apego en los pacientes.

Los mejores resultados que se obtuvieron fueron con Fluconazol a 400 mg diario asociado a criocirugía y con Itraconazol 200 mg diario asociado a criocirugía.

Esta pobre respuesta a la terapia brindada posiblemente sea el resultado tanto de la utilización de dosis subóptimas a las recomendadas de antifúngicos como la elección de estos fármacos. Hasta la fecha no hay un esquema terapéutico efectivo y estandarizado, y lamentablemente hay recaídas luego del tratamiento. El manejo varía con la especie causal, el grado de severidad, infección bacteriana agregada y la respuesta inmune individual. Los antifúngicos que han demostrado una mayor eficacia son el Itraconazol (200 a 300 mg diarios) y la Terbinafina (500 a 1000 mg diarios) administrados durante al menos 6 a 24 meses, preferentemente en las dosis más altas, e incluso la doble terapia con estos dos antifúngicos puesto que actúan de forma sinérgica y tienen buena tolerancia. Sin embargo, ahora se sabe que el Itraconazol es más efectivo contra especies como *Cladophialophora carrioni*, no así para *Fonsecaea pedrosoi*.⁽²²⁾ El Fluconazol no se recomienda como tratamiento antifúngicos en esta patología puesto que tiene poca actividad contra los hongos pigmentados.⁽⁷⁾ Pese a ello, el Fluconazol a una dosis de 400 mg diarios logró la curación clínica total en 2 pacientes de los 4 pacientes que únicamente lograron alcanzarla.

Pero ya hay reportados en la literatura éxito terapéutico del Fluconazol a dosis de 200 a 400 mg y recientemente se han comunicado algunos casos con Voriconazol y Posoconazol, pero no hay experiencia en grandes series de casos, sino sólo en algunos casos aislados.⁽²²⁾ El Posoconazol se recomienda en casos de cromomicosis refractarias.⁽²⁶⁾

La monoterapia con Anfotericina B es polémica en unos estudios indican que es eficaz por lo que es muy utilizada en Brasil, y México^(1,4). En otra literatura se considera ineficaz e incluso en combinación con otro antifúngicos, aunque tiene una actividad sinérgica con la Flucitosina⁽⁸⁾.

7. CONCLUSIONES

- La prevalencia de Cromomicosis en el HSJD entre los años 2010 al 2017 es de 3,1 por cada 100.000 habitantes hombres de 15 años en adelante. Al comparar esta con la reportada en la epidemiología costarricense que se cuenta actualmente, la prevalencia actual determinada en este estudio es menor en comparación con la que anteriormente existente. Si bien este estudio no se puede aplicar a todo el territorio costarricense, tiene un alto poder estadístico por ser un estudio poblacional.
- La cromomicosis presenta la mayor prevalencia en los hombres que trabajan en labores agrícolas (11 pacientes, 84, 6%), costarricenses y de etnia hispana entre los 49, 5 años y 80,7 años.
- Falta un consenso para unificar los criterios diagnósticos, lo que lleva a errores en el diagnóstico de la cromomicosis, esto se ejemplifica con el caso de la paciente femenina que no se logró incluir en el estudio al no ser diagnosticada como cromomicosis a pesar que por clínica y cultivo es muy probable que lo sea.
- La ubicación de la lesión se presenta de forma localizada principalmente en extremidades superiores (7 pacientes; 53,8% %) seguidas de las extremidades inferiores. (4 paciente, 30,7 %)
- La cromomicosis es una patología que afecta a áreas urbano-rurales.
- Puriscal y Santa Ana fueron los Cantones que presentaron mayor número de casos, y además un paciente con topografía atípica en cara, se documentó en un estudio anterior que la presencia de una planta en este cantón, Mimosa púdica, comúnmente llamada dormilona se ha aislado el agente causal *Fonsecae pedrosoi* y puede explicar el predominio de casos en estos cantones, como ha sido observado por un dermatólogo en nuestro medio. ⁽²³⁾
- El tiempo de evolución de la enfermedad es mayor en los pacientes con topografía localizada en comparación con los que presentaron una topografía diseminada.
- Los casos con topografía diseminada son sugestivos de ser el resultado de una inoculación en dos sitios distintos, por tanto en estos pacientes no se presentó una diseminación hematógica ni linfática.
- A pesar de ser una enfermedad de una larga evolución (promedio de 7,0 +/- 8.8 años), ninguno presentó afectación sistémica, ni causó su muerte. Sin embargo la cromomicosis puede llevar a la incapacidad de los pacientes.
- Solo uno de los pacientes presentó como complicación Carcinoma Epidermoide.

- El agente *Fonsecae pedrosoi* sigue siendo el agente causal que predomina en esta patología en Costa Rica.
- En este estudio se aislaron, *Fonsecae compacta* (actualmente no se considera una especie sino una mutante de *Fonsecae pedrosoi*)^(1,22)
- Los pacientes que fueron tratados extra hospitalariamente, denota que hay un desconocimiento marcado sobre la cromomicosis y su manejo, de ahí la importancia de la divulgación y educación de este tipo de patología a nivel nacional, principalmente en las zonas de mayor prevalencia.
- El Fluconazol a 200 mg diarios, fue el que presentó menor apego al tratamiento en los pacientes. Sin embargo, los que lo recibieron a 400 mg diarios, si lo completaron. Con esto, se demuestra que no se justifica, que el tratamiento a dosis mayores generen mayores efectos secundarios e intolerancia al tratamiento. De esta manera la pobre adherencia al tratamiento no es dosis dependiente. Este estudio no tiene los suficientes datos para explicar el por qué de esta conducta. Será necesario realizar otro estudio que evalúe la subjetividad directa de cada paciente para determinar su apego al tratamiento.
- Los mejores resultados que se obtuvieron fue con Fluconazol a 400 mg diarios asociado a criocirugía e Itraconazol 200 mg diarios asociado a criocirugía.
- Llama la atención, que el Fluconazol a una dosis de 400 mg diarios, logró la curación clínica total en 2 paciente de los pacientes 4 que únicamente lograron alcanzarla, pese a que no se recomienda en la literatura para esta patología, puesto que tiene poca actividad contra los hongos pigmentados.^(1,7) Con base en este hallazgo, se plantea la posibilidad de realizar un estudio prospectivo utilizando esta dosis de Fluconazol en el tratamiento de esta patología.
- De acuerdo a la literatura mundial el promedio de curación de la Cromomicosis va de un 15 a un 80 % de los casos,⁽⁷⁾ este porcentaje depende de la extensión de la lesión, cronicidad de la misma, si tiene o no una complicación agregada, de la especie causante así como el tiempo de duración total del tratamiento. De acuerdo a este estudio el porcentaje obtenido de curación (4 pacientes; 30,8%) pareciera ser bajo. En estos pacientes se utilizó dosis subóptimas a las recomendada de antifúngicos.
- En vista del difícil manejo y la frecuencia de las recidivas posterior a los tratamientos es conveniente valorar el uso de Posoconazol en el tratamiento de las cromomicosis refractarias o muy extensas dado a los excelentes resultados obtenidos.⁽²⁶⁾

- Es conveniente realizar una Norma del Manejo de la Cromomicosis en Costa Rica dependiendo de la cepa encontrada en cada caso.
- Se recomienda revisar como parte de las Normas para el tratamiento de esta enfermedad las dosis altas de 200 a 300 mg de Itraconazol en caso de usar este medicamento, de acuerdo a la experiencia obtenida en otros países.
- Es indispensable que se elaboren las Normas de Manejo a nivel Nacional de la Cromomicosis y que se tomen en cuenta los criterios de curación ya mencionados en el trabajo, además se recomienda el seguimiento de los pacientes cada año por un periodo que aún no está establecido en la literatura.
- Después del análisis de los expedientes de los 13 pacientes estudiados se llegó a la conclusión de que debe insistirse a los médicos tratantes que colaboren con una mayor descripción clínica de los casos para lograr hacer estudios evaluativos posteriores que sean comparables.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 6th ed. México D.F.: Mc Graw Hill; 2015.
2. Soto L, Jaikel D. MICOLOGÍA CROMOBLASTOMICOSIS : Situación en Costa Rica. 2014;(613):737–44.
3. Rodríguez J. Micología Médica. I era ed. San José: Editorial de la Universidad de Costa Rica; 1998.
4. Amado S. Saúl Lecciones de Dermatología. 16th ed. Mexico Distrito Federal: Mc Graw Hill; 2015.
5. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en medicina general, Tomo II. 8th ed. Madrid: Panamericana; 2014.
6. Morand J-J. Manifestaciones cutaneomucosas de las micobacterias ambientales (incluida *Mycobacterium ulcerans*). EMC - Dermatología. 2016;50(2):1–10.
7. Fernando Barba-Gómez J, Mayorga J, McGinnis MR, González-Mendoza A. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. J Am Acad Dermatol. 1992;26(2):367–70.
8. Ameen M. Chromoblastomycosis: Clinical presentation and management. Clin Exp Dermatol. 2009;34(8):849–54.
9. Lapins J, Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. 2015;1–26.
10. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente VA, Klaassen CHW, Bonifaz A, Ende AHGG Van Den, et al. Molecular Epidemiology of *Fonsecaea* Species. 2011;17(3).
11. Lim S, Suh M, Kang G, Ha G, Kim H, Choi J, et al. Molecular phylogenetics of *Fonsecaea* strains isolated from chromoblastomycosis patients in South Korea. 2010;415–20.
12. Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol. 2012;30(4):403–8.
13. Minelli L. Case report Melanoma in a long-standing lesion of chromoblastomycosis. 2006;1331–3.
14. Elder D, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy G, Rubin A, Xu X. Histopatología de la Piel de Lever. Tomo II. 11th ed. Philadelphia: Amolca; 2017.

15. Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA, Rochín Tolosa M. Cromomicosis: Reporte de un caso con topografía atípica. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(1):50–2.
16. Ranawaka RR, Amarasinghe N, Hewage D. Tropical medicine rounds Chromoblastomycosis : combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy. 2009;397–400.
17. Badali H, Bonifaz a, Barrón-Tapia T, Vázquez-González D, Estrada-Aguilar L, Oliveira NMC, et al. Rhinocladiella aquaspersa, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis. *Med Mycol.* 2010;48(5):696–703.
18. Teixeira G, Jr B, Spina R, Lota PR, Valente NS, Brown GD. Topical Application of Imiquimod as a Treatment for Chromoblastomycosis. 2014;(Figure 1):18–21.
19. Criado PR, Careta MF, Valente NYS, Martins JEC, Rivitti EA, Spina R, et al. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. *J Dermatolog Treat [Internet].* 2011;22(3 PG-167-174):167–74. Available from: NS -
20. De Lima AM, Pereira De Paula LZ, Goetz HS, Torraca PDFS, Sacht GL, Aseka GK, et al. Response of chromoblastomycosis to voriconazole. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):679–81.
21. Siqueira IM, Ribeiro AM, de Medeiros Nóbrega YK, Simon KS, Souza ACO, Jerônimo MS, et al. DNA-hsp65 Vaccine as Therapeutic Strategy to Treat Experimental Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea Pedrosoi*. *Mycopathologia.* 2013;175(5–6):463–75.
22. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 5ta ed: Mac Graw Hill;2015.
23. Jaramillo O: comunicación personal.
24. Salgado CG, da Silva JP, Dinis JA, da Silva MB, Da Costa PF, Teixeira C, et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2004; 46: 33-36.
25. Mora M, Molina B, Moya A. Cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii*: Primer caso descrito en literatura costarricense. *Rev Med Costa Rica y Centroamérica.* 2010; 594: 373-376.
26. Negroni R, Tobén A, Bustamante B, Shikanai-Yadsuda M, Patiño H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2005; 47 (6): 339.346.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. Hoja de Recolección de Datos

Nº CEC-HSJD 41/2017 - 001 - 2017:

Nombre (INICIALES): _____

1. Datos Generales:

- Edad al momento del diagnóstico:
- Género : 1) masculino _____ 2) Femenina _____
- Oficio:
- Nacionalidad: _____
- Etnia: _____
- Domicilio (Localización Geográfica): Provincia _____ . Cantón: _____

2. Manifestaciones Clínica:

- Topografía de la lesión: () Localizada. () Diseminada. () Generalizada.
Zona: _____
- Tiempo de Evolución de la lesión: _____

3. Criterios diagnósticos:

- Histopatología: Si _____ No _____
- Cultivo: No _____ Si _____ Agente causal aislado: _____

4. Tratamiento

- Tratamiento previo : No _____ Si _____ Cuales: _____
- Tratamiento Farmacológica: _____ dosis: _____ Frecuencia _____
 - Duración _____
- Tratamiento criocirugía terapéutica: Nº de terapias _____ Ciclos aplicados en cada sesión _____
- Resección Quirúrgica: Si _____ No: _____
- Terapia combinada: Si _____ No _____ Que terapias se utilizaron: _____
- Curación Clínica: Si _____ No _____