

Cromoblastomicosis en Venezuela, a 100 años de su descubrimiento.*

MAIGUALIDA PÉREZ BLANCO¹

Resumen:

En el presente trabajo se revisan diversas contribuciones que han permitido un mejor conocimiento de la cromoblastomicosis (CBM) desde su descripción por Max W. Rudolph (1914) en Brasil y José Antonio O'Daly Serraille (1938) en Venezuela.

Es una micosis reportada en todo el territorio nacional, cuya área endémica se ubica en los estados Lara, Zulia y Falcón. *Cladophialophora carrionii* y *Fonsecaea pedrosoi* son los principales agentes que la causan. Recientemente se han aislado tres nuevos agentes: *F. monophora*, *F. nubica* y *F. pugnacius*. Estructuras morfológicamente similares a las células escleróticas se han observado en las plantas *Stenocereus griseus* y *Mimosa pudica*. Actualmente, se discute la forma de infección para adquirir CBM.

El estudio histopatológico junto con métodos inmunohistoquímicos, han correlacionado las diferentes formas clínicas de CBM y la respuesta inmunitaria celular.

Las pruebas intradérmicas y serológicas no han sido estandarizadas para el diagnóstico de CBM, sin embargo la técnica de ELISA ha mostrado su utilidad en estudios epidemiológicos y para la evaluación del tratamiento, proponiéndose un criterio inmunoserológico. Se establece el criterio inmunoserológico.

Las técnicas moleculares generalmente se han orientado al estudio de la taxonomía y eco-epidemiología de esta enfermedad. Los antifúngicos de primera elección son Itraconazol y terbinafina en el tratamiento de CBM y posaconazol en los casos refractarios. Ajoene y 5-fluorouracilo tópicos por su alta eficacia >70% representan una opción en lesiones ≤ 2.5 cm.

La CBM es catalogada por la Organización Mundial de la Salud como una de las enfermedades tropicales desatendidas y que requiere de la atención de equipos multidisciplinarios de investigación y de políticas públicas para su tratamiento y control.

Palabras clave: cromoblastomicosis, cromomicosis, *Cladophialophora carrionii*, Falcón, Venezuela

Chromoblastomycosis in Venezuela, 100 years after its discovery.

Abstract:

In this study, we review several contributions that have allowed a better comprehension of chromoblastomycosis (CBM) since its description by Max W. Rudolph (1914) in Brazil and José Antonio O'Daly Serraille (1938) in Venezuela.

This mycosis is present throughout the entire Venezuelan territory, whose endemic areas are located in the states Lara, Zulia and Falcon. *Cladophialophora carrionii* and *Fonsecaea pedrosoi* are the main causative agents. Recently, three new agents have been isolated: *F. monophora*, *F. nubica* and *F. pugnacius*.

Structures, morphologically similar to sclerotic cells, have been observed in the plants *Stenocereus griseus* and *Mimosa pudica*. Currently, the form of infection for acquiring CBM is in discussion.

Histopathological and immunohistochemical combined studies have correlated the different clinical forms of CBM with distinct cellular immune responses.

Intradermal and serological tests have not been standardized for the diagnosis of CBM, however, an ELISA technique has proved useful in epidemiological studies and in the evaluation of treatment. The immunoserological criterion has been established.

Molecular procedures have generally been oriented to the study of taxonomy and eco-epidemiology of this disease. The first choice antifungals are Itraconazole and terbinafine in the treatment and posaconazole in refractory cases. Ajoene and topical 5-fluorouracil have a high efficacy (> 70%) representing an option in lesions ≤ 2.5 cm.

CBM is classified by the World Health Organization as one of the neglected tropical diseases and requires the attention of multidisciplinary research teams and public policies for its treatment and control.

Key words: chromoblastomycosis, chromomycosis, *Cladophialophora carrionii*, Falcón, Venezuela.

* Conferencia "Martín Vegas" presentada en la 5LI Reunión anual de la SVD MQE 2015.

1. Médico Dermatólogo, Doctora en Ciencias Médicas. Área Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Estado Falcón, Venezuela.

Autor para Correspondencia:
Maigualida Pérez Blanco
mpbderivero@gmail.com

La cromoblastomycosis (CBM) es un término introducido en 1922 por Terra y colaboradores y validado en 1992 por la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM)¹.

Es una enfermedad crónica granulomatosa de la piel causada por hongos dematiáceos. La primera descripción de CBM fue publicada en 1914 por el médico alemán Max W. Rudolph (1887-1955) en Minas Gerais, Brasil y la denominó "Figueira"².

En Venezuela el primer caso fue reportado por José Antonio O'Daly Serraille en 1938³. Describió ocho nuevos casos en 1943, dos de los cuales eran procedentes del estado Falcón⁴. Dante Borelli participó en la descripción de varios agentes etiológicos de esta micosis. En referencia con la *Cladophialophora carrionii* señaló, por primera vez, su afinidad por los climas secos, la existencia de cepas displásticas y el significado ecológico de estas anomalías morfológicas^{5,6}.

María Bastardo de Albornoz contribuyó al estudio sistemático de las micosis en el país, especialmente las micosis endémicas, a través de la creación de los Grupos de Trabajo en Micología Médica de Venezuela en 1984.

Desde la década de los 80 y hasta el presente, Nicole Richard de Yegres, Francisco Yegres y un equipo multidisciplinario de docentes y estudiantes de medicina de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda han orientado sus investigaciones a la caracterización de la endemia de CBM en el estado Falcón.

La CBM es reportada en los cinco continentes, con una alta prevalencia en regiones tropicales y subtropicales de África (Madagascar y Sudáfrica), de América central y del sur (México, Brasil y Venezuela), de Asia (India, China, Japón y Malasia) y Australia.

Se señala a las *C. carrionii* y *Fonsecaea pedrosoi* como los principales agentes etiológicos de CBM en el mundo. Otras especies pertenecientes a los géneros *Phialophora*, *Rhinocladiella*, *Exophiala* se reportan con menor frecuencia. Recientemente se han identificado nuevos agentes: *Fonsecaea monophora*, *F. nubica* *F. pugnacius*⁷⁻¹⁰.

En Venezuela, los casos de CBM se han registrado en todo el territorio nacional y el área endémica se ubica en la región noroccidental del país, donde se reportan 94% de los casos, los cuales proceden de poblaciones rurales de los estados Lara, Zulia y Falcón¹¹⁻¹⁵.

Se describe en el área endémica dos reserváreas según el agente causal y el tipo de vegetación, así la reservárea de *C. carrionii*

se ubica en regiones áridas y semiáridas con bosque xerófilo de espinar y la de *F. pedrosoi* en regiones subhúmedas con diferentes ambientes fitogeográficos, lo cual explicaría la amplia distribución de los casos en el ámbito nacional y mundial^{16,17}. *Rhinocladiella aquaspersa* se ha aislado en dos casos de CBM procedentes de la Sierra de Falcón y de Siquisique, estado Lara^{18,19} (Figuras 1,2).



Figura 1. Tomada de Richard-Yegres N, Yegres F, Pérez Blanco M 17.



Figura 2. *Rhinocladiella aquaspersa*. Cultivo en lámina: conidióforos sencillos y ramificados, conidias simpodiales. Contraste de fase (400x). Tomada de Pérez Blanco M, Fernández-Zeppenfeldt G, Hernández V R, y col¹⁸.

Desde la descripción de esta enfermedad diversas investigaciones se han realizado con el fin de determinar el hábitat de sus agentes causales, especialmente, en la vegetación de las diferentes áreas endémicas.

La especie *F. pedrosoi* se ha aislado de ramas secas de *Ricinus communis* (Tártago) al sur de la cuenca del Lago de Maracaibo y en los Llanos venezolanos, del ambiente en Uruguay, y de la planta *Mimosa pudica* en Brasil²⁰⁻²³.

La especie *C. carrionii* fue aislada por primera vez de la planta *Eucalyptus sp* en Australia, (1957) y de varias especies xerófilas: *Opuntia caribaea* (guazábara), *Prosopis juliflora* (cuji) y cactáceas: *Stenocereus griseus*, *S. deficiens* (cardón) en la zona semiárida del estado Falcón^{24,25}. Igualmente en esta zona se describe la

Cladophialophora yegresii (2007) mediante técnicas moleculares en *Stenocereus griseus*, especie morfológicamente muy parecida a *C. carrionii*, sin embargo, hasta el presente no ha mostrado patogenicidad en humanos²⁶

La transmisión de esta micosis por la inoculación accidental del hongo saprofito en la piel, ha sido ampliamente aceptada. Hoy se discute si la forma infectante son las células escleróticas, conidias o hifas de estos hongos dimórficos. Estructuras con características morfológicas similares a las células escleróticas que se observan en las muestras clínicas de los pacientes y animales de experimentación, se han evidenciado en las espinas y/o médula de *Stenocereus griseus* y *Mimosa púdica* presente en el medio ambiente y por cultivo en invernadero.

Estos estudios sugieren que las células escleróticas son una fase de supervivencia extrema tolerante del hongo, que probablemente desempeñe un papel esencial en el ciclo de vida natural de estos organismos^{23,25,26}. Estudios en modelos murinos han mostrado que la virulencia de la *C. carrionii* es baja tanto en cepas aislada de pacientes como de la vegetación xerófila.²⁷

En el área endémica de Falcón, el riesgo de adquirir CBM se duplica en los criadores de caprino²⁸. Sin embargo, en los caprinos no se ha detectado infección natural por *C. carrionii*, aunque permanentemente están expuesto a la inoculación accidental con las espinas de cactáceas infectadas por el hongo. Entre los factores de virulencia de *C. carrionii* se ha señalado la termotolerancia, su temperatura máxima de crecimiento es entre 35-37°C.

No obstante, mediante la inoculación de *C. carrionii* en cabritos (temperatura corporal ≈ 39°C), se observó la formación de nódulos no supurativos que mostraban al examen directo la transformación de la forma filamentosa a células escleróticas hasta las cuatro semanas posinoculación. Sin embargo, no fueron observadas las lesiones típicas de esta enfermedad en humanos. Lo que confirmó en este estudio que la termotolerancia en los hongos dematiáceos determina la elección del huésped^{29,30}.

La principal área endémica de CBM en Venezuela se ubica en la zona semi-árida del estado Falcón, donde se ha establecido una prevalencia de 16/1000 habitantes y una frecuencia global 1,6% para la población expuesta y 11% en grupos familiares afectados.

Estas cifras permitieron calcular un factor de heredabilidad de 65% y 47% según Falconer (parámetro estadístico que relaciona la frecuencia global con la de los hermanos enfermos de los casos índices)^{31,32}.

El estudio hasta 2015, de 605 pacientes procedentes de esta zona, ha confirmado el predominio en hombres criadores de caprinos con una relación Hombre: Mujer 3:1. Afecta 80% de

individuos mayores de 20 años de edad. La CBM infección se presenta en 30% de los habitantes del área endémica con edades comprendidas entre 5 a 14 años y la CBM enfermedad en 26 pacientes de 2 a 19 años. Son los miembros superiores, la región corporal más afectada con una relación miembros superiores/miembros inferiores de 12:1, hecho que se ha explicado por la ocupación y que difiere en lo reportado en otras áreas endémicas de Venezuela y del mundo^{13,17,28,33,34}.

Las manifestaciones clínicas de CBM son bien conocidas, se inicia con una pápula y de acuerdo con el tiempo de evolución se observa un polimorfismo dermatológico. La descripción concuerda con la clasificación de Carrión en 1950³⁵.

Otra clasificación más reciente se basa en el grado de severidad de las lesiones: leve: Lesiones < 5cm de diámetro, moderada: <15 cm y severa: lesiones que comprometen regiones cutáneas extensas contiguas o no. La utilidad de esta clasificación es orientar sobre la conducta terapéutica y la posible respuesta al tratamiento^{7,36} (Figuras 3,4,5).



Figura 3. Cromoblastomycosis leve causada por *C. carrionii* en la cara posterior del brazo, 2 años de evolución.

Figura 4. Cromoblastomycosis moderada en el brazo, de cinco años de evolución.

Figura 5 Cromoblastomycosis severa. Deformidad e invalidez en los miembros superiores.

Las infecciones bacterianas secundarias, el linfedema, anquilosis, deformidad e invalidez del miembro afectado son las complicaciones más frecuentes en CBM. Raramente, se observa la aparición de carcinoma de células escamosas. Las lesiones crónicas se consideran un factor predisponente para desarrollar cáncer. En la casuística se ha observado esta complicación en tres pacientes, dos de ellos, con lesiones cicatriciales y uno, con enfermedad activa^{33,37}.

El diagnóstico de CBM se confirma por el examen directo de las muestras clínicas aclaradas con hidróxido de potasio al 5-10% y en cortes histológicos coloreados con hematoxilina-eosina. La presencia de melanina en la pared celular de las células escleróticas

facilita su observación. La identificación del agente causal mediante el cultivo en Agar Sabouraud o Lactrimel es de importancia clínico-epidemiológica y terapéutica.

El estudio histopatológico junto con métodos inmuno-histoquímicos, ha permitido correlacionar las diferentes formas clínicas de CBM y la respuesta inmunitaria celular. Además, constituye un criterio de evaluación de la eficacia de la terapia antifúngica^{7,8,30}.

Las pruebas intradérmicas y serológicas no han sido estandarizadas para el diagnóstico de la CBM. Los ensayos con antígenos de *C. carrionii* y *F. pedrosoi*, han mostrado su utilidad en estudios epidemiológicos y para el seguimiento de la terapéutica^{8,28,38,39}.

Las técnicas moleculares han contribuido a la identificación de nuevas especies causales de CBM, a la confirmación de la identificación morfológica y al estudio comparativo de cepas aisladas del ambiente con la de los pacientes. Se describen nuevas especies morfológicamente muy similares. Además, han permitido determinar que *C. carrionii* y *Fonsecaea species*, tienen diferentes patrones de distribución global. Se especula su adaptación a los huéspedes humanos como un nuevo nicho ecológico^{26,40,41,42}.

Por los costos no es posible su aplicación en nuestros laboratorios, sin embargo, en otras regiones se dispone de técnicas de amplificación isotérmica para la identificación rápida de *C. carrionii*⁴³.

Hasta el presente no se dispone de un tratamiento estándar para CBM, la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas dependen de factores relacionados con el huésped, agente etiológico y fármacos antifúngicos. Los pacientes que presentan CBM leve muestran una respuesta inmunitaria Th1 y aquellos con CBM severa una respuesta Th2. Niveles elevados de INF-gamma y niveles bajos de IL-4 y IL-10 son importantes para el control de esta micosis.

Las infecciones por *Fonsecaea spp* son más difíciles de tratar que las causadas por *C. carrionii*, hecho que podría estar relacionado con la patogenicidad y virulencia de los hongos dematiáceos^{8,9,30,36}.

En relación con los fármacos antifúngicos, no existen pruebas de sensibilidad in vitro estandarizadas para hongos con melanina, ni un modelo animal en CBM. Además, se ha referido que no constituyen un parámetro óptimo para determinar la eficacia de los

tratamientos al no mostrar correlación de los resultados obtenidos *in vitro* con la respuesta terapéutica observada en los pacientes^{44,45}.

Previo al establecimiento de cualquier modalidad terapéutica, en CBM se deben establecer los criterios de remisión clínico, micológico, histológico y de seguimiento^{36,46,47}. Además, de estos criterios se ha propuesto el criterio inmunoserológico, mediante la técnica de ELISA se ha demostrado la existencia de una correlación serológica y clínico-micológica de 100% pre- y pos-tratamiento³⁹.

Para el tratamiento de la CBM se reportan los métodos físicos, quimioterapia y tratamientos combinados. Entre los métodos físicos más usados están: la cirugía para lesiones de CBM leve (< 5 cm), la termoterapia, la crioterapia y la terapia fotodinámica. Se recomienda su combinación con antifúngicos^{8,9,36}. En relación con la quimioterapia, se ha publicado un estudio comparativo abierto con el uso de antifúngicos tópicos: Ajoene 0,5% gel ([E,Z]-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene9-oxide, un antimicótico sintético originalmente aislado de extractos alcohólicos de ajo -*Allium sativum*-, con un novel mecanismo de acción antifúngica) y 5-fluorouracilo 1% crema, una droga antineoplásica con demostrada eficacia contra los agentes causales de la CBM *in vitro* e *in vivo*.

En ese estudio se demostró una eficacia de 74% y 78%, respectivamente, durante 4 a 12 semanas de tratamiento en 39 pacientes con CBM por *C. carrionii* que presentaban lesiones (\leq 2,5-cm diámetro). Este ensayo representa el primer uso clínico de ajoene para el tratamiento de una micosis profunda, y es el segundo en el mundo que aplica antifúngicos tópicos en este tipo de patologías⁴⁷⁻⁵¹.

Itraconazol y terbinafina son los antifúngicos de primera elección utilizados en el tratamiento de la CBM con un rango de eficacia de 15-80% y posaconazol en los casos refractarios^{8,9}. La experiencia en el área endémica de Falcón desde los primeros ensayos con itraconazol en 1986, confirman en pacientes con CBM causada por *C. carrionii* su alta eficacia, 95% a dosis de 100 mg/día durante 2 a 6 meses.

Dosis de 200 mg/día por más de un año son necesarias en CBM severa crónica recalcitrante^{47,52, 53}. Estos resultados contrastan con los observados con la administración de terbinafina a dosis de 500 mg/día por 3 a 6 meses, que mostró una eficacia menor de 50% en los casos tratados (datos no publicados).

El seguimiento de los pacientes por dos años o más ha permitido evidenciar la existencia de recaídas para 5-fluorouracilo

1% crema (32%), terbinafina (10%), itraconazol (3%) y en ningún caso tratado con ajoene^{33,47}. La combinación de itraconazol y terbinafina es la terapia combinada más usada, aunque estos antifúngicos no muestran acción sinérgica *in vitro*, se confirma su eficacia *in vivo*³⁶ (Figura 6).



Figura 6. Cromoblastomicosis linfagítica en miembro superior, antes y después de tres meses de tratamiento con itraconazol y terbinafina. Hernández V R, y col¹⁸.

Fármacos o compuestos inmunomoduladores como glucan (beta-1,3-polyglucosa sintetizado de *Saccharomyces cerevisiae*) por vía parenteral e imiquimod tópico, se han recomendado como terapia suplementaria en CBM^{54,55}.

Conclusiones

A los 100 años de la primera descripción de la CBM, las diferentes contribuciones presentadas han permitido un mejor conocimiento de esta enfermedad, que ha sido catalogada por la Organización Mundial de la Salud entre las enfermedades tropicales desatendidas^{9,56} y por otros, como enfermedades ignoradas o postergadas. Sin embargo, las micosis endémicas deben incluirse en nuestro país en el Programa de Endemias Rurales para garantizar su tratamiento y control. Médicos e investigadores orientados al diagnóstico de las micosis han propuesto soluciones racionales a problemas propios que afecta a las comunidades rurales de limitados recursos socioeconómicos como es el caso de la cromoblastomicosis.

Referencias

- Odds FC, Arai T, Disalvo AF, et al. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Subcommittee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol*. 1992; 30: 1-10.
- Rudolph M. ber die brasilianische 'Figueira' (Vorläufige Mitteilung). *Archiv Schiffs und Tropen-Hyg*. 1914; 18: 498-9.
- O'Daly, J.A. La cromoblastomicosis. *Rev Policlínica de Caracas*. 1938; 4: 2300-2303.
- O'Daly J.A. La cromoblastomicosis en Venezuela. Memoria de la Primera

- Jornada Venezolana de Venereología y Dermatología Lit y Tip del Comercio, Caracas 1943; 121-145.
- Borelli D. Causal agents of chromoblastomycosis (Chromomycetes). In superficial, cutaneous and subcutaneous infections PAHO Scientific Publication. 1980; 396: 334-335.
- Borelli D. Cepas displásticas de *Cladosporium carrionii*. *Dermatol Venez*. 1988; 26: 39-45.
- Queiroz-Telles F, Esterre P, Pérez-Blanco M, et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2009; 47: (Special Issue), 3-15.
- Krzyściak P, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postep Derm Alergol*. 2014; XXXI, 5: 310-321.
- Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: A neglected tropical disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57 (Suppl. 19): 46-50.
- De Azevedo CM, Gomes RR, Vicente VA et al. *Fonsecaea pugnacius*, a novel agent of disseminated chromoblastomycosis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 2674-85.
- Campins H, Scharjy M. Cromoblastomicosis, comentarios sobre 34 casos con estudio clínico, histológico y micológico. *Gac Méd Caracas*. 1954; 61: 27-31.
- Vargas-Montiel H. Cromomicosis en el Estado Zulia. *Dermatol Venez*. 1982; 20: 41-49.
- Yegres F, Richard-Yegres N, Medina Ruiz E, et al. Cromomicosis por *Cladosporium carrionii* en criadores de caprino del Estado Falcón. *Invest Clin*. 1985; 26: 235-246.
- Barroeta S, Mejía de Alejos MA, Franco de Arias C, et al. Cromomicosis en el Estado Lara. *Dermatol Venez*. 1986; 24: 134-137.
- Martínez Méndez D, Hernández Valles R, Alvarado P, et al. Las micosis en Venezuela: casuística de Los Grupos de Trabajo en Micología Médica (1984-2010). *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30: 39-46.
- Borelli D. Reservárea de algunos agentes de micosis. *Med Cut*. 1979; 4: 370-387.
- Yegres F, Richard-Yegres N, Pérez Blanco M. Cromomicosis En: Vargas Montiel H. *Las Micosis en Venezuela*. 2a ed. Caracas, Venezuela; ELALCA s.r.l. 2014 (En prensa).
- Pérez-Blanco M, Fernández-Zeppenfeldt G, Hernández VR, et al. Cromomicosis por *Rhinocladiella aquaspersa*: descripción del primer caso en Venezuela. *Rev Iberoam Micol*. 1998; 15: 51-54.
- González GM, Rojas OC, González JG, et al. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*. *Med Mycol*. 2013; 2: 148-151.
- Salfelder K, Schwartz J, Romero A, et al. Hábitat de *Nocardia asteroides*, *Phialophora pedrosoi* y *Cryptococcus neoformans* en Venezuela. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*. 1968; 34: 144-154.
- Gezuele E, Mackinnon JE, Conti-Díaz IA. The frequent isolation of *Phialophora verrucosa* and *Phialophora pedrosoi* from natural sources. *Sabouraudia*. 1972; 10: 266-73.
- Salgado CG, Pereira da Silva J, Picanço Diniz JA, et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004; 46: 33-36.
- Salgado CG. Fungal x host interactions in chromoblastomycosis. What we have learned from animal models and what is yet to be solved. *Virulence*. 2010; 1: 3-5.
- Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladosporium carrionii* en vegetación xerófila: aislamiento en una zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. *Dermatol Venez*. 1987; 25: 15-18.
- Zeppenfeldt G, Richard-Yegres N, Yegres F, et al. *Cladosporium carrionii*: hongo dimórfico en cactáceas de la zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. *Rev Iberoam Micol*. 1994; 11: 61-63.
- De Hoog GS, Nishikaku AS, Fernandez-Zeppenfeldt G, et al. Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with description of a novel species. *Studies in Mycology*. 2007; 58: 219-234.
- Yegres F, Richard-Yegres N, Nishimura K, et al. Virulence and pathogenicity of human and environmental isolates of *Cladosporium carrionii* in new born ddY mice. *Mycopathologia*. 1991; 114: 71-76.
- Albornoz MB, Marin C de, Iwatsu T. Estudio epidemiológico de un área endémica para cromomicosis en el Estado Falcón. *Invest Clin*. 1982; 23: 219-

- 228.
29. Martínez EC, Rey Valeirón C, Yegres F, et al. El caprino: aproximación a un modelo animal en la cromomicosis humana. *Invest Clin.* 2005; 46 (2): 131-138.
 30. Seyedmousavi S, Netea MG, Mouton JW, et al. Black Yeasts and Their Filamentous Relatives: Principles of Pathogenesis and Host Defense. *Clin Microbiol Reviews.* 2014; 27: 527-542.
 31. González-Vivas R, Caleiras E, Torres Lugo A, et al. Cromomicosis: Estudio epidemiológico en un distrito de la zona semi-árida del Estado Falcón Venezuela. XXXVII Convención Anual Asovac, Maracaibo, Universidad del Zulia 1987; 202.
 32. Yeguez-Rodríguez J, Richard-Yegres N, Yegres F, et al. Susceptibilidad genética en grupos familiares de la zona semi-árida del Estado Falcón. *Acta Cient Venez.* 1992; 43: 98-102.
 33. Archivos de la Consulta de Micología. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Estado Falcón, Venezuela. Casuística. 1985-2015.
 34. Pérez-Blanco M, Hernández-Valles R, García-Humbria L, et al. Chromoblastomycosis in children and adolescents in the endemic areas of the Falcón State, Venezuela. *Med Mycol.* 2006; 44: 467-471.
 35. Carrion AL. Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1950; 50: 1255-1282.
 36. Queiroz-Telles F, Santos DW. Challenges in the Therapy of Chromoblastomycosis. *Mycopathologia.* 2013; 175: 477-88.
 37. De Azevedo CM, Marques SG, Santos DW, et al. Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1500-4.
 38. Romero H, Ferrara G, Pérez-Blanco M, et al. An Elisa Test serodiagnosis of chromoblastomycosis caused by *Cladophialophora carrionii*. *J Mycol Med.* 1999; 9: 210-213.
 39. Oberto-Perdigón L, Romero H, Pérez-Blanco M, et al. Inmunoanálisis enzimático (ELISA) en la evolución terapéutica de la cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii* en el área endémica del Estado Falcón, Venezuela. *Rev Iberoam Micol.* 2005; 22: 39-43.
 40. González GM, Rojas OC, Bocanegra García V, et al. Molecular diversity of *Cladophialophora carrionii* in patients with chromoblastomycosis in Venezuela. *Med Mycol.* 2013; 51: 170-7.
 41. Rojas OC, León-Cachón RB, Pérez-Maya AA, et al. Phenotypic and molecular identification of *Fonsecaea pedrosoi* strains isolated from chromoblastomycosis patients in Mexico and Venezuela. *Mycoses.* 2015; 58: 267-72.
 42. Deng S, Tsui CKM, Gerrits van den Ende AHG, et al. Global Spread of Human Chromoblastomycosis Is Driven by Recombinant *Cladophialophora carrionii* and Predominantly Clonal *Fonsecaea* Species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9:1-15.
 43. Deng S, De Hoog GS, Pan W, et al. Three Isothermal Amplification Techniques for Rapid Identification of *Cladophialophora carrionii*, an Agent of Human Chromoblastomycosis. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 3.531-3.535.
 44. Vitale RG, Pérez-Blanco M, De Hoog GS. In vitro activity of antifungal drugs against *Cladophialophora* species associated with human chromoblastomycosis. *Med Mycol.* 2009; 47(special Issue), 35-40.
 45. Daboit TC, Massotti Magagnin C, Heidrich D et al. In vitro susceptibility of chromoblastomycosis agents to five antifungal drugs and to the combination of terbinafine and amphotericin B. *Mycoses.* 2014; 57: 116-20.
 46. Bayles MAH. Tropical mycoses. *Chemotherapy.* 1992; 38 (Suppl.1): 27-34.
 47. Pérez-Blanco M. Evaluación de la eficacia de 5-fluorouracilo, ajoene, electrocirugía e itraconazol en pacientes con cromomicosis procedentes de una área endémica por *Cladophialophora carrionii*, Falcón, Venezuela. Tesis Doctoral. Universidad del Zulia. Venezuela, 2000.
 48. Pérez-Blanco M, Hernández Valles R, Fernández Zeppenfeld G, et al. Ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis in humans: a comparative open study. *Med Mycol.* 2003; 41: 517-520.
 49. San Blas G, Urbina J, Marchán E, et al. Inhibition of *Paracoccidioides brasiliensis* by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis. *Microbiology.* 1997; 143:1583-1586.
 50. Polak A. Mode of action of 5-fluorocytosine and 5-fluorouracil in Dematiaceous fungi. *Sabouraudia.* 1983; 21: 15-25.
 51. Medina E, González-Vivas R, Yegres F, et al. 5-Fluorouracilo tópico (5%): Alternativa terapéutica en cromomicosis por *Cladosporium carrionii* en la zona semiárida del Estado Falcón. *Arch Venez Farm and Terap.* 1987; 6: 204-206.
 52. Rodríguez H, Albornoz M, Borelli D, et al. Itraconazol: Ensayo terapéutico en micosis profundas y leishmaniasis. *Dermatol Venez.* 1986; 24: 21-23.
 53. Pérez-Blanco M, Yegres F, Richard-Yegres N, et al. Itraconazol: Eficacia en cromomicosis causada por *Cladosporium carrionii*. *Dermatol Venez.* 1994; 32:13-16.
 54. De Azevedo CM, Marques SG, Resende MA, et al. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of a severe case of chromoblastomycosis. *Mycoses.* 2008; 51: 341-344.
 55. Teixeira de Sousa MaG, Belda Jr. W, Spina R, et al. Topical Application of Imiquimod as a Treatment for Chromoblastomycosis. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1734-1737.
 56. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization/Department of Control of Neglected Tropical Diseases; 2013.