

Artículo original

Casuística de cromomicosis en el estado Bolívar (1987-2010) y evaluación de la sensibilidad *in vitro* de dos aislados de *Fonsecaea pedrosoi*

Julman R Cermeño*, Carelis González

Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Venezuela.

Recibido 2 de junio de 2011; aceptado 6 de noviembre de 2011

Resumen: El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de cromomicosis en un período de 23 años en dos hospitales de referencia del estado Bolívar. Se realizó un estudio retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cromomicosis, registrándose catorce casos de la enfermedad. El 78,6% correspondieron al sexo masculino, en su mayoría agricultores provenientes de zonas rurales; el 28,6% presentaron lesiones verrugosas. El tiempo de evolución de las lesiones osciló entre 5 meses y 35 años. *Fonsecaea pedrosoi* fue el agente etiológico aislado en tres (21,4%) de los cuatro pacientes en que las muestras fueron cultivadas. Sólo a dos aislados conservados de *F. pedrosoi* se les evaluó la sensibilidad *in vitro* mediante E-test®, demostrándose resistencia a los antifúngicos sistémicos: anfotericina B, 5-fluorocitosina, ketoconazol, fluconazol e itraconazol. Dos pacientes fueron tratados con itraconazol: uno de ellos mejoró; el otro presentó comorbilidad con micetoma eumicótico y falleció. La prevalencia de cromomicosis durante el período estudiado fue baja (0,6 casos/año), sin embargo esta infección representa un problema de salud en el personal de riesgo, principalmente agricultores y mineros del estado Bolívar, que presentan lesiones verrugosas de evolución crónica.

Palabras clave: cromomicosis, estado Bolívar, *Fonsecaea pedrosoi*, prevalencia.

Chromomycosis cases in Bolivar State (1987-2010) and evaluation of the *in vitro* sensitivity of two *Fonsecaea pedrosoi* isolates

Abstract: The purpose of this study was to determine chromomycosis prevalence during a 23-year period at two reference hospitals of Bolivar State. A retrospective study was carried out through the revision of clinical case histories of patients with a chromomycosis diagnosis, registering fourteen cases of this disease. Of these cases, 78.6% corresponded to males, most of them agricultural workers from rural areas; 28.6% presented verrucous lesions. The period of evaluation of the lesions varied between 5 months and 35 years. *Fonsecaea pedrosoi* was the etiologic agent isolated in three (21.4%) of the four patients whose samples were cultured. Sensitivity was evaluated *in vitro* in only two cases through E-test®, showing resistance to systemic antifungals agents: amphotericine-B, 5-fluorocytosine, ketoconazole, fluconazole and itraconazole. Two patients were treated with itraconazole, one of them improved and the other presented co-morbidity with eumycotic mycetoma and died. Chromomycosis prevalence during the period studied was low (0.6 cases/year); nevertheless, this infection constitutes a health problem for risk populations, mainly agricultural and mining workers at Bolivar State who present verrucous lesions with a chronic evolution.

Keywords: chromomycosis, Bolivar State, *Fonsecaea pedrosoi*, prevalence.

* Correspondencia:
E-mail: jcerme30@gmail.com

Introducción

La cromomicosis es una micosis profunda localizada que afecta la piel y el tejido celular subcutáneo, caracterizada por la formación de nódulos, placas aisladas o agrupadas de superficie irregular, verrugosas o escamosas, con evidencia típica de células escleróticas en la observación

microscópica, las cuales están presentes en las escamas que se desprenden del borde activo de la lesión [1,2]. Debe ser diferenciada clínicamente de otras entidades cuyas lesiones cursen con características similares [3-5]. Los agentes causales más frecuentemente implicados pertenecen a la familia Dematiaceae: *Fonsecaea*, *Cladophialophora* y *Phialophora*; estos son saprófitos del suelo, vegetales, humus

y madera [2,3]. *Fonsecaea pedrosoi* es el agente aislado con mayor frecuencia a nivel mundial, sobre todo en zonas tropicales de América [2]. *Cladophialophora carrionii* es el segundo en frecuencia como productor de esta afección a nivel mundial [1] y el primer agente causal en Venezuela [5,6]. La cromomicosis es una enfermedad endémica, rural, laboral y familiar, que predomina en las regiones tropicales y subtropicales [1,3-8], donde inciden factores ambientales y genéticos [6]. La infección se adquiere a través de una solución de continuidad o traumatismo cutáneo que se extiende por contigüidad, por inoculación accidental del hongo en el laboratorio y rara vez por vía linfática o hematológica [1-3,5,7-9]. Se observa principalmente en agricultores, campesinos y carpinteros, siendo las lesiones más frecuentes en pies y manos [3,9].

En Venezuela, la cromomicosis afecta predominantemente a las poblaciones rurales más pobres, dedicadas en su mayoría a la cría de caprinos. Los hombres adultos son más frecuentemente afectados que las mujeres; los niños y adolescentes pueden sufrirla también con menor frecuencia, probablemente por un período corto de exposición al riesgo. La búsqueda de los casos en forma aleatoria en algunas poblaciones de la zona endémica del estado Falcón permitió establecer una prevalencia de 16/1000 habitantes [5-7].

Se han establecido tres formas clínicas de la enfermedad: leve, moderada y severa. La forma leve se caracteriza por pápulas, placas o nódulos, con un diámetro menor de 5 centímetros. En la forma moderada se presentan lesiones únicas o múltiples tipos de placas, nódulos, verrugas o combinación de ellas, localizadas en una o dos regiones contiguas, con un diámetro menor de 15 cm. En la forma severa las lesiones son de cualquier tipo, comprometiendo regiones cutáneas extensas contiguas o no. La utilidad de esta clasificación es orientar sobre la conducta terapéutica y posible respuesta al tratamiento [5,8,10].

La evolución clínica de la cromomicosis es lenta y progresiva, llevando a la impotencia funcional de la zona afectada, pues la infección puede ser refractaria a tratamientos específicos; por ello la tendencia actual es la combinación de dos drogas seleccionadas según la sensibilidad del hongo [2-4]. Se ha evidenciado un interés creciente por las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos para levaduras y hongos filamentosos [11-13], ya que la aparición de cepas resistentes es un factor que puede condicionar la falla terapéutica [12]. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* aportan información importante para seleccionar la mejor opción terapéutica [12,13].

El estado Bolívar se localiza en el sur de Venezuela, entre las coordenadas 03°45'55" y 08°26'40" de latitud norte y 60°16'17" y 67°25'56" de longitud oeste. Su superficie corresponde al 26,2% del territorio nacional, es decir, más de 238.000 km². Su territorio está ocupado casi en su totalidad por el macizo guayanés y su superficie es en general accidentada; la altitud atenúa el clima tropical cálido. Limita al norte con el río Orinoco, que es el límite natural entre ésta entidad estatal y los estados Delta Amacuro, Monagas, Anzoátegui y Guárico; al sur con la República Federativa

del Brasil; al suroeste el estado Amazonas; al este con el territorio en reclamación de la Guayana Esequiba y al oeste con el estado Apure. En un relieve comprendido por el escudo guayanés pueden reconocerse tres grandes paisajes: los de sabanas y montañas bajas aisladas orinoquenses; el montañoso dominado por las cumbres tabulares de los tepuyes, y los valles de los afluentes del Orinoco y las tierras bajas y en parte sabaneras del Yuruari, limitadas al este por la serranía del Imataca [14,15].

En el estado Bolívar la cromomicosis es una entidad infrecuente: se han diagnosticado sólo 7 casos desde 1988 hasta el 2004 [16-24]. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de cromomicosis en dos hospitales de referencia del estado Bolívar, y determinar la sensibilidad *in vitro* de dos agentes causales aislados a los antifúngicos sistémicos: anfotericina B, 5-fluocitosina, itraconazol, ketoconazol y fluconazol, mediante E-test®.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retro-prospectivo, a través de la revisión del "Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela" [16-24], del registro de historias clínicas y biopsias del Servicio de Dermatología del Hospital "Julio Criollo Rivas", y de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de cromomicosis a través de biopsia y cultivo, en el Hospital Universitario "Ruíz y Páez" de Ciudad Bolívar, durante el período comprendido entre enero de 1987 a enero de 2010.

Además, se evaluó la susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos sistémicos anfotericina B, 5-fluocitosina, itraconazol, ketoconazol y fluconazol, por Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) mediante el método de Etest® (AB BIODISK, Solna, Sweden), siguiendo la metodología recomendada por el fabricante, en dos aislados de *F. pedrosoi* que fueron identificados y conservados en el Departamento de Parasitología y Microbiología de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar.

Resultados

En el período estudiado se diagnosticaron catorce (14) casos de cromomicosis, donde 78,6% (n=11) correspondieron al sexo masculino; las edades de los pacientes oscilaron entre 43 y 88 años. Se observó que el 21,4% (n=3) de los pacientes procedían del sur del estado Anzoátegui y 78,6% (n=11) del estado Bolívar; de estos últimos, el 35,7% (n=5) provenían de zona rural. El 14,3% (n=2) refirió traumatismo previo. En cuanto a la localización de las lesiones, en el 21,4% (n=3) de los casos se ubicaron en el miembro inferior, las cuales abarcaron muslo, pierna y pie en 14,3% (n=2) de los pacientes; en un 21,4% (n=3) de los pacientes se ubicaron en miembro superior, específicamente en la mano en 14,3% (n=2) y en el antebrazo en 7,1% (n=1). La forma clínica más frecuente fue la verrugosa, la cual se evidenció en el 28,6% (n=4) de los pacientes; también se

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con cromomicosis. Hospital Universitario “Ruíz y Páez” y Hospital “Julio Criollo Rivas”, periodo enero 1987-enero 2010. Ciudad Bolívar, Venezuela.

	Año	Edad (años)	Sexo	Ocupación	Tipo de lesión	Localización de las lesiones	Tiempo con lesiones	Evolución
1	1989	51	M	Minero	Verrugosa	-*	8 años	-
2	1989	47	M	Agricultor	-	-	-	-
3	1989	45	F	-*	-	-	-	-
4	1990	56	M	-	-	-	-	-
5	1994	44	M	-	-	-	-	-
6	1995	53	M	Agricultor	-	-	-	-
7	1995	61	F	Agricultora	Nódulos y placas	Miembro inferior derecho	35 años	Mejoría
8	1996	45	M	-	-	-	-	-
9	1997	74	M	Agricultor	Placa	1/3 distal del antebrazo derecho	3 años	-
10	1997	48	M	-	-	-	-	-
11	2002	68	M	Agricultor	Verrugosa	Dorso de la mano derecha	8 meses	Mejoría
12	2005	53	M	Agricultor	Verrugosa**	Dorso de la mano derecha	5 años	Falleció
13	2006	88	F	Del hogar	Nódulos y placas	Dorso del pie derecho	5 meses	-
14	2007	43	M	Minero	Verrugas** y nódulos	Miembro inferior izquierdo	13 años	Mejoría

M: Masculino; F: Femenino; *- Se desconoce información, ** se aísla y se conserva el agente causal, realizándole el estudio de sensibilidad *in vitro* mediante E-test.

documentó extensión de las lesiones por continuidad en el 28,6% (n=4) de los casos, restringiéndose a tejidos cutáneo y subcutáneo. El tiempo promedio de duración de las lesiones fue 108 meses (9 años), con un rango entre 5 y 420 meses (35 años). En todos los casos el diagnóstico se realizó por estudio histopatológico (n=14; 100%), donde se evidenciaron hiperplasia epitelial, granulomas macrofágicos, células gigantes y células escleróticas. En sólo tres de los casos hubo registro de cultivo de las lesiones, siendo *F. pedrosoi* la única especie aislada (n=3; 21,4%). El tratamiento empleado fue itraconazol a dosis de 100 mg diarios, durante 6 a 18 meses.

La prevalencia de cromomicosis durante el período estudiado fue 0,6 casos por año. La tabla 1 muestra las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con cromomicosis en el Hospital “Julio Criollo Rivas” y en el Hospital Universitario “Ruíz y Páez” durante el período en estudio. En la tabla 2 se muestran los resultados del estudio de sensibilidad *in vitro* por E-test® en dos de los agentes aislados, donde se observó resistencia a todos los antifúngicos evaluados. Estos dos pacientes fueron tratados con itraconazol, ya que la CIM fue menor para este antifúngico en comparación con el resto de los antifúngicos probados, y porque produce menos efectos colaterales que el ketoconazol. Uno de los pacientes mejoró clínicamente, aunque seis años antes fue tratado con diferentes dosis

de itraconazol y fluconazol sin presentar evolución satisfactoria. El otro paciente presentó comorbilidad con micetoma eumicótico a nivel del tórax y falleció durante su hospitalización.

Con relación a la casuística, en el 64,3% (n=9) de los casos no se hallaron datos sobre el tratamiento y en el 71,4% (n=10) de los casos no se documentó la evolución clínica, ya que la mayoría de los pacientes no asistieron a control y no se realizaron controles histopatológicos ni micológicos.

Debido a la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no fue posible extraer mayor cantidad de información de las historias clínicas, pues en su mayoría se encontraban incompletas y carecían de datos importantes. Esto constituyó

Tabla 2. Resultados de la prueba de sensibilidad *in vitro* realizada a los dos aislados de *Fonsecaea pedrosoi* mediante E-test®.

Antifúngico	Concentración Inhibitoria Mínima (µg/mL)	
	Aislado A	Aislado B
Anfotericina B	32	>32
5-Fluorocitosina	32	>32
Ketoconazol	1	6
Itraconazol	0,50	>32
Fluconazol.	>256	>256

una gran limitación desde el punto de vista metodológico. Es importante resaltar que un número importante de los pacientes de este estudio viven en zonas distantes de Ciudad Bolívar, lejos de la ubicación de los dos hospitales de referencia del estado. Muchos de ellos no regresan a control debido a la distancia, o son referidos posteriormente a los centros de salud más cercanos a su domicilio, para que sean evaluados y controlados después de la realización del diagnóstico.

Discusión

En Venezuela, la cromomycosis ha sido documentada en todo el territorio nacional. Los estados Falcón, Lara y Zulia concentran la gran mayoría de los casos descritos entre 1983 y 2005: 852 de 900 casos (94,66 %) según los reportes de los grupos de trabajo en micología, publicados a partir de 1985 en los diferentes Boletines "Las Micosis en Venezuela; en ellos han sido bien descritos los aspectos, ecológicos, epidemiológicos, clínicos y de susceptibilidad familiar de esta entidad en esos estados [25,26], a diferencia del estado Bolívar, donde la información de los pacientes con cromomycosis es escasa y ha sido poco estudiada, quizás debido a lo infrecuente de su presentación.

En contraste con el estado Bolívar, que posee un ecosistema característico de región húmeda-tropical, (donde el hongo aislado ha sido *F. pedrosoi*, y la mayoría de los afectados son agricultores que viven en un clima cálido y húmedo, donde la vegetación predominante es de tipo sabana y montañosa), en la región noroccidental del país, la cromomycosis es una enfermedad endémica. Ocupa el primer lugar entre las micosis subcutáneas, siendo la población en riesgo los criadores de caprinos, establecidos en zonas semiáridas de vegetación xerófila espinosa, que refieren a menudo traumatismos con espinas de cactáceas, predominando las lesiones en miembros superiores, donde el agente involucrado frecuentemente es *C. carrionii* [25-27]. En el estado Bolívar, las lesiones predominantes son en miembros inferiores y habitualmente el paciente no refiere traumatismos previos.

De manera similar a otras casuísticas, en el estado Bolívar la cromomycosis predomina en el sexo masculino, en individuos procedentes del área rural, siendo la población en riesgo trabajadores agrícolas (donde los hombres adultos están más frecuentemente afectados que las mujeres). Todas las edades pueden verse afectadas, aunque es menos frecuente en niños y adolescentes, probablemente debido a un período corto de exposición al riesgo; la forma localizada y verrugosa es la presentación clínica más común [6,27-32]. En este estudio, la edad media fue de 55 años, con un rango entre 43 y 88 años, sin embargo, en otros trabajos revisados, las edades más propensas para el desarrollo de la enfermedad suelen estar entre los 30 a 50 años [33,34]. La mayoría de los casos en esta casuística se presentaron en el grupo de más de 50 años, similar a otras series [35-41].

Esto demuestra que la distribución de la cromomycosis por edad y sexo puede diferir dependiendo la región, al igual

que la localización de las lesiones; por ejemplo, en la región noroccidental de Venezuela se describen con frecuencia las lesiones a predominio de miembros superiores [25], similar a Japón y Corea [33,42], mientras que en el estado Bolívar predominan en miembros inferiores; la incidencia en hombres y mujeres es similar en Japón y Corea [33,42] mientras predomina en hombres en las diferentes regiones de Venezuela [25]. Además, se ha descrito mayor frecuencia de afectación de la extremidad inferior en varones, mientras que las extremidades superiores son las más afectadas en mujeres [42]. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con las diferencias en el nivel de industrialización y estilo de vida.

En este estudio, se demostró una prevalencia baja de cromomycosis (0,6 casos/año) en el estado Bolívar, a diferencia del estado Falcón, donde la prevalencia de esta entidad es elevada, demostrándose 15 casos por 1000 habitantes al año [6], similar al de otras regiones del mundo [28,29].

Las lesiones se desarrollan usualmente en el sitio de inoculación, como ocurrió en dos de los pacientes de este estudio. En todos los casos el diagnóstico se realizó mediante estudio histopatológico, el cual es útil y permite descartar otras enfermedades [31-33]; sin embargo, una alternativa con elevada sensibilidad es el estudio microscópico del material de las escamas y costras, siendo fácil y de bajo costo.

En un estudio de sensibilidad *in vitro* de hongos dematiáceos a antifúngicos sistémicos utilizando E-test®, se demostró que todas los aislamientos presentaban mayor sensibilidad *in vitro* a ketoconazol e itraconazol, sugiriendo que estos antifúngicos podrían ser utilizados como primera elección en el tratamiento de las infecciones producidas por las especies evaluadas [43]. De manera similar Andrade *et al*, evaluaron la sensibilidad de 14 aislados de *F. pedrosoi* y demostraron resultados similares para el ketoconazol [44]; estos investigadores encontraron mayor actividad *in vitro* para ketoconazol y terbinafina y menor actividad para anfotericina B y fluconazol, resultados similares a los del presente estudio. Esto difiere de los estudios realizados por De Bedout *et al*, quienes demostraron un 33% de cepas resistentes a la anfotericina B, el 58,3% a la 5- fluorocitosina y el 66,7% para el fluconazol [13]. Probablemente, esas diferencias observadas en la susceptibilidad son debidas a la variación geográfica y a que la metodología empleada por los autores nombrados anteriormente, para evaluar la sensibilidad *in vitro*, fue diferente a la utilizada en el presente estudio.

No se ha establecido un tratamiento estándar debido a la ausencia de estudios comparativos y de correlación entre actividad *in vitro* y eficacia clínica. La selección de los antifúngicos en la actualidad se basa en los diferentes informes de casos individuales o series de casos [45-47]. Por ello, es importante el aislamiento del agente causal y determinar su sensibilidad *in vitro*, para contribuir a un mejor conocimiento en la toma de decisiones terapéuticas. Aún queda mucho por investigar acerca de la correlación

de la sensibilidad *in vitro* e *in vivo*. El tratamiento de la cromomycosis, en algunos casos, continúa siendo poco satisfactorio, en especial para las formas severas [4-6], y particularmente con uno de los agentes etiológicos más comunes a nivel mundial como es *F. pedrosoi*, el cual es de difícil manejo desde el punto de vista terapéutico [48]. Sin embargo, el itraconazol generalmente suele ser el tratamiento de elección junto a la cirugía, o combinado con 5-fluorocitosina o anfotericina B [4,49-51]. Se pueden realizar combinaciones como itraconazol o terbinafina + criocirugía, itraconazol + terbinafina, itraconazol y/o terbinafina + calor local [4,52].

En los 2 casos de este estudio donde se aisló *F. pedrosoi*, se demostró la resistencia *in vitro* de este hongo a los antifúngicos sistémicos probados, sin embargo, un paciente presentó mejoría clínica con el uso de itraconazol, probablemente debido a que su aislamiento tenía la menor CIM. De forma similar, en un caso donde se dispuso de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos, para guiar el tratamiento de la cromomycosis por *F. pedrosoi*, el paciente tuvo una evolución favorable con el uso de los antifúngicos que mostraron una menor CIM [51], lo cual sugiere que la mejor estrategia terapéutica en los casos de cromomycosis puede ser elegida en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad antifúngica.

Se ha descrito mejoría clínica con itraconazol durante 2 años, sin estudios de sensibilidad, en 7 de 19 pacientes con cromomycosis que presentaron lesiones severas, a dosis de 200 a 400 mg al día [37]. Entre los nuevos antifúngicos, voriconazol y posaconazol son eficaces frente a hongos negros productores de micosis profundas, siendo la alternativa actual en casos de cromomycosis [53-55].

Uno de los pacientes de este estudio recibió dosis previas de itraconazol junto a un fármaco antagonista de los receptores H_2 , sin presentar mejoría clínica; es importante destacar que al administrarse derivados triazólicos deben omitirse los fármacos antagonistas de los receptores H_2 porque el itraconazol necesita pH ácido para ser absorbido [56,57].

La prevalencia de cromomycosis en este estudio fue baja, sin embargo, representa un problema de salud en las personas en riesgo, principalmente agricultores y mineros del estado Bolívar que presentan lesiones verrugosas de evolución crónica. Asimismo, el personal médico debe realizar un esfuerzo para lograr el aislamiento del agente causal y solicitar el estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de uso sistémico, con el fin de garantizar un diagnóstico precoz y decidir la mejor opción terapéutica.

Agradecimientos

Al personal de Historias Médicas del Hospital Universitario "Ruiz y Páez" de Ciudad Bolívar por facilitar las historias requeridas para este estudio.

A la Dra. Anne Marie Battistini de Brun, Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital "Julio Criollo Rivas" de Ciudad Bolívar.

Referencias

1. Arenas R. Cromomycosis. En: Arenas R. Micología Médica Ilustrada 2ª ed. México DF: McGraw Hill/Interamericana; 2003. pp. 139-47.
2. Alió AB, Castro S, Mendoza M, Hernández I, Díaz E, Cavallera E y col. Cromomycosis: uso del tratamiento combinado de itraconazol y 5-fluorouracilo en *Fonsecaea pedrosoi* e itraconazol y criospray en *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-cornii*. Derm Venez. 2001; 39:11-5.
3. Burstein AZ. Cromomycosis: clínica y tratamiento. Situación epidemiológica en Latinoamérica. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2004; 21:167-75.
4. Queiroz-Telles F, Esterre P, Pérez-Blanco M, Vitale R, Guedes C, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol. 2009; 47:3-15.
5. Richard-Yegres N, Yegres F. La epidemia de cromomycosis en Venezuela. Una estrategia para su control. VITAE Academia Médica Digital. 2005. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve>. Acceso 07 de julio 2007.
6. Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladophialophora carrionii*, hongo causante de la epidemia de Cromomycosis en criadores de caprinos en la zona semi-árida noroccidental de Venezuela. Salus. 2007; 11:73-6.
7. Yegres J, Richard-Yegres N, Pérez-Blanco M. Cromomycosis. En: Albornoz M. Temas de Micología Médica. Caracas: Albornoz M, editora; 1996. pp. 87-102.
8. Brandt M, Warnock D. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. J Chemother. 2003; 15:36-47.
9. Collazo H, González E, Morales AG, Collazo SY. Amputación interescapulotorácica por cromomycosis y carcinoma epidermoide. Rev Cubana Ortop Traumatol. 2001; 15:27-31.
10. De Hoog S, Nishikaku S, Fernandez-Zeppenfeldt G, Padin González C, Burger E, Badali H *et al*. Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with description of a novel species. Studies in Mycology. 2007; 58:219-34.
11. Cermeño J, Torres-Rodríguez J. Sensibilidad de hongos miceliares dematiáceos a diez antifúngicos empleando un método de difusión en agar. Rev Iberoam Micol. 2001; 18:113-7.
12. Espinel-Ingroff A. Standardization of antifungal susceptibility testing: review and update. Rev Iberoam Micol. 1996; 13 Suppl 1:S64-8.
13. De Bedout C, Gómez BL, Restrepo A. *In vitro* susceptibility testing of *Fonsecaea pedrosoi* to antifungals. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1997; 39:145-8.
14. Zinck A. Valles de Venezuela. Cuadernos Lagoven. Lagoven, S.A. Caracas. 1980.
15. Schubert C, Huber O. La Gran Sabana. Panorámica de una región. Cuadernos Lagoven. Lagoven, S.A. Caracas. 1989.
16. Albornoz M. Casuística de las Micosis. Boletín Informativo de Las Micosis en Venezuela. 1987; 7:3-10.
17. Cermeño J, Hernández I, Requena I, Cabello I, González J, Orellán Y y col. Situación de las micosis. Estado Bolívar. Casuística (1988-1997). Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 1998; 31:7-9.
18. Castillo H, Cabello I, Cermeño J, Godoy G, Hernández I, Medina S y col. Frecuencia de micosis superficiales y profundas en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz

- y Páez". Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 1999; 33:30-7.
19. Cabello I, Castillo H, Cermeño J, Godoy G, Hernández I, Medina S y col. Situación de las micosis. Estado Bolívar. Casuística 1999. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2000; 34:25-9.
 20. Cermeño J, Hernández I, Cabello I, Cermeño J, Caraballo A, Godoy G y col. Prevalencia de micosis superficiales y profundas año 2000. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2001; 35:9-14.
 21. Alemán I, Cermeño J, Hernández I, Cermeño J, Cabello I, Godoy G. Situación de las micosis en el estado Bolívar. Casuística 2001. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2002; 36:8-10.
 22. Cermeño J, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Orellán Y, Blanco Y y col. Informe sobre las micosis en el estado Bolívar durante el año 2002. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2004-2005; 37-38:17-9.
 23. Godoy G, Cermeño J, Hernández I, Cabello I, Cermeño JJ. Las micosis en el Complejo Hospitalario "Ruíz y Páez" durante el año 2003. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2006; 39:7-12.
 24. Cermeño J, Hernández I, Cabello I, Orellán Y, Mender T, Cermeño JJ y col. Casuística de las micosis en el estado Bolívar año 2004. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela. 2006; 39:13-6.
 25. Richard-Yegres N, Yegres F. Cromomicosis: una epidemia rural en la región noroccidental en Venezuela. Rev Cubana Med Trop. 2009; 61:209-12.
 26. Yegüez-Rodríguez J, Richard-Yegres N, Yegres F, Rodríguez-Larralde A. Cromomicosis: susceptibilidad genética en grupos familiares de la zona endémica en Venezuela. Acta Cient Venez. 1992; 43:98-102.
 27. Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladophialohora carrionii* en vegetación xerófila. Aislamiento en una zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. Dermat Venez. 1987; 25:15-8.
 28. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramanantsoa E, Pecarrere J. Forty years of Chromoblastomycosis in Madagascar: a review. Am J Trop Med Hyg. 1996; 55:45-7.
 29. Mouchalouat M de F, Gutierrez Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM, Monteiro Fialho PC, de Oliveira Coelho JM, Silva Tavares PM y col. Chromoblastomycosis: a clinical and molecular study of 18 cases in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Dermatol. 2011; 50:981-6.
 30. López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol. 2007; 25:188-94.
 31. Santos AL, Palmeira VF, Rozental S, Kneipp LF, Nimrichter L, Alviano DS *et al.* Biology and pathogenesis of *Fonsecaea pedrosoi*, the major etiologic agent of chromoblastomycosis. FEMS Microbiol Rev. 2007; 31:570-659.
 32. Kim DM, Hwang SM, Suh MK, Ha GY, Choi GS, Shin J *et al.* Chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi*. Ann Dermatol. 2011; 23:369-74.
 33. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. J Am Acad Dermatol. 2001; 44:585-92.
 34. Silva JP, de Souza W, Rozental S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonian region (Brazil) Mycopathologia. 1998-1999;143:171-5.
 35. Ahn SK, Lee SN. A case of chromomycosis. Korean J Dermatol. 1990; 28:345-8.
 36. Suh MK, Sung YO, Yoon KS, Ha GY, Kim JR. A case of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi*. Korean J Dermatol. 1996; 34:832-6.
 37. Kim HU, Son GY, Ihm CW. A case of chromoblastomycosis showing a good response to itraconazole. Ann Dermatol. 1997; 9:51-4.
 38. Kim SW, Oh SH, Choi SK, Lee YH, Yoon JH, Bang YJ *et al.* Chromoblastomycosis treated with occlusive dressing of amphotericin B cream. Korean J Med Mycol. 2000; 5:144-9.
 39. Kang NG, Suh MK, Park SG, Song KY, Kim TH. A case of chromomycosis showing ulcerative lesions on dorsa of hands. Korean J Dermatol. 2002; 40:174-7.
 40. Lee CW, Sim SJ, Song KH, Kim KH. A case of chromoblastomycosis treated with terbinafine. Korean J Med Mycol. 2003; 8:26-9.
 41. Park SG, Oh SH, Suh SB, Lee KH, Chung KY. A case of chromoblastomycosis with an unusual clinical manifestation caused by *Phialophora verrucosa* on an unexposed area: treatment with a combination of amphotericin B and 5-flucytosine. Br J Dermatol. 2005; 152:560-4.
 42. Kondo M, Hiruma M, Nishioka Y, Mayuzumi N, Mochida K, Ikeda S *et al.* A case of chromomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* and a review of reported cases of dematiaceous fungal infection in Japan. Mycoses. 2005; 48:221-5.
 43. Cermeño JR, Torres-Rodríguez JM. Sensibilidad *in vitro* de hongos dematiáceos a los antifúngicos utilizando E-test®. Rev Esp Quimioterap. 2001; 14:191-7.
 44. Andrade TS, Castro LG, Nunes RS, Gimenes VM, Cury AE. Susceptibility of sequential *Fonsecaea pedrosoi* isolates from chromoblastomycosis patients to antifungal agents. Mycoses. 2004; 47:216-21.
 45. Bonifaz A, Paredes-Solis V, Saúl A. Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5:247-54.
 46. Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarrere JL *et al.* Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. Br J Dermatol. 1996; 134 Suppl 46:S33-6.
 47. Ungpakorn R, Reangchainam S. Pulse itraconazole 400 mg daily in the treatment of chromoblastomycosis. Clin Exp Dermatol. 2006; 31:245-7.
 48. López-Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol. 2007; 25:188-94.
 49. Paniz-Mondolfi A, Colella M, Negrin D, Aranzazu N, Oliver M, Reyes-Jaimes O *et al.* Extensive chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* successfully treated with a combination of amphotericin B and itraconazole. Med Mycol. 2008; 46:179-84.
 50. Antonello VS, Silva MC, Cambuzzi E, Kliemann DA, Santos BR, Queiroz-Telles F. Treatment of severe chromoblastomycosis with itraconazole and 5-flucytosine association. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2010; 52:329-31.
 51. Poirriez J, Breuillard F, Francois N, Fruit J, Sendid B, Gross S *et al.* A case of chromomycosis treated by a combination of cryotherapy, shaving, oral 5-fluorocytosine, and oral amphotericin B. Am J Trop Med Hyg. 2000; 63:61-3.
 52. Zhang JM, Xi LY, Zhang H, Xie Z, Sun JF, Li XQ *et al.* Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of *Fonsecaea monophora*. Eur J Dermatol. 2009; 19:451-5.
 53. Mayser P, Gúnder K, Qadripur S, Köhn F, Schill W, De

- Hoog GS. Diagnosis clinical aspects and therapy of early chromoblastomycosis in a case example. *Der Hautarzt*. 1996; 47:693-700.
54. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005; 47:339-46.
55. Negroni R, Helou S. Problemas clínicos en Micología Médica: problema N°6. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20:179-80.
56. Hansten P, Horn J. The top 100 drug interactions: a guide to patient management. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58:565.
57. García-García J. ¿Qué debemos conocer de los inhibidores de bomba de protones, para su uso en las unidades de dolor? *Rev Soc Esp Dolor*. 2007; 7:501-10.