

Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Blastomicosis Norteamericana

Sistemic or Deep fungal infections: North American blastomycosis

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Jacqueline J. Cabanillas-Becerra².

SINONIMIA

- Blastomicosis
- Enfermedad de Gilchrist
- Enfermedad de Chicago

DEFINICIÓN

La blastomicosis norteamericana es una infección micótica sistémica granulomatosa y supurativa crónica, causada por un hongo dimorfo denominado *Blastomyces dermatitidis*, que afecta primariamente los pulmones, con formas clínicas diseminadas que afectan la piel, huesos, sistema nervioso central y otros órganos¹⁻⁴.

ASPECTOS HISTÓRICOS

El primer caso de blastomicosis norteamericana fue visto en los EUA en 1894 cuando Duhring de Philadelphia describe un paciente con lesiones granulomatosas en el pulmón, piel y esqueleto haciendo el diagnóstico de "escrofulodermia". Sin embargo Thomas Casper Gilchrist en 1896 reestudia las secciones biopsicas y

describe la presencia de esporos^{1,5,6}. Dos años más tarde en 1898 observó el segundo caso junto con W. R. Stokes; ambos aislaron y tipificaron al agente etiológico, el cuál fue denominado *Blastomycosis dermatitidis*^{1,5}. En 1902 J. W. Walker y F. H. Montgomery describen el primer caso de la enfermedad sistémica⁶. Martin y Smith en 1939 la describieron como dos entidades diferentes: Infección pulmonar primaria e infección cutánea primaria. Más tarde en 1956 J. Schwarz y G. L Baum demostraron que la blastomicosis es, en general, una infección pulmonar primaria con enfermedad cutánea secundaria^{3,5,7}. Mc Donough y Lewis en 1968 reportaron el estado perfecto del hongo como una fase ascosporada y la denominaron *Ajellomyces dermatitidis*¹.

EPIDEMIOLOGIA

● *Distribución geográfica*

La blastomicosis es endémica en el continente norteamericano. Se extiende desde Canadá, Estados Unidos con ocasionales casos en México y Centro América. En Canadá, particularmente en Quebec, noreste de Ontario⁸ y alrededor de Kenora². En los Estados Unidos la mayoría de los casos provienen de la región de los Grandes Lagos y, estados del sur; en los valles de los ríos Ohio y Mississippi, además Louisiana, Kentucky, Arkansas y Wisconsin^{1,2,4}.

¹ Profesor Invitado de Post grado de Dermatología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Dermatólogo de la Clínica Gonzales,

² Médico Residente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea.

Recibido: 12-10-10

Aceptado: 22-10-10

La blastomicosis está ampliamente distribuído en Africa, habiéndose reportado varios países como Uganda, Nigeria, Túnez y Sudáfrica. Un gran número de casos proviene de Zimbabwe. También se han comunicado casos de Medio Oriente y la India⁴.

● **Incidencia**

La incidencia varía según las áreas afectadas, siendo alta en las áreas endémicas. La incidencia es menos de 1 caso por 100,000 habitantes en Mississippi, Louisiana, Kentucky y Arkansas. La mayoría de los casos provienen del Estado del Norte tales como Wisconsin con una incidencia de 1.4 casos por 100,000 habitantes (De 1986 a 1995).

● **Hábitat**

El hongo existe en la naturaleza. La mayoría de los lugares donde se ha visto la blastomicosis son áreas de climas templados húmedos, con suelos ricos y ácidos, relacionado de alguna manera con la madera en descomposición, y se encuentra en las cercanías de los ríos o lagos o en las zonas sujetas a inundaciones periódicas^{1,4}.

● **Fuente de infección**

La Blastomycosis dermatitidis se ha aislado ocasionalmente del suelo y detritus vegetales; se cree que a partir de estas fuentes se adquiere la enfermedad. No se ha reportado transmisión interhumana¹.

● **Vía de entrada**

La más frecuente es la vía respiratoria por inhalación de las esporas. Se ha descrito también compromiso cutáneo primario por inoculación traumática.

● **Edad**

La blastomicosis se ha reportado en todas las edades. El caso de menor edad reportado es un niño de 5 meses y el de mayor edad 84 años⁶. La mayor incidencia ocurre entre los 30 y 50 años de edad (promedio cuarta década). Los hombres adultos tienen la mayor probabilidad de desarrollar la

infección sistémica y los niños la blastomicosis pulmonar más que la enfermedad crónica o cutánea³.

● **Sexo**

La blastomicosis norteamericana se observa con mayor incidencia en el sexo masculino^{1,3}.

● **Raza**

Generalmente no hay predilección racial. Se ha observado mayor susceptibilidad en negros y caucásicos.

● **Ocupación**

La blastomicosis norteamericana es propia de los trabajadores rurales; agricultores y campesinos¹.

● **Periodo de incubación**

El periodo de incubación es de aproximadamente 45 días¹, casos extremos entre 30 y 100 días, aunque la infección puede ser asintomática.

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la blastomicosis norteamericana es el *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimorfo que existe en forma de levadura con yemas en los tejidos y como micelo en el suelo y la madera. La clasificación taxonómica es la siguiente:

- Reino Fungi
- División Ascomycota
- Clase Euzozomycetes
- Orden Onygenales
- Familia Onygenaceae
- Genero *Blastomyces*
- Especie *dermatitidis*.

PATOGENIA

La vía respiratoria es la primera en afectarse a través de la inhalación del hongo. El organismo del huésped ante la presencia de las conidias desarrolla su resistencia natural, puede dar una infección abortiva o subclínica, si la inmunidad es

eficaz, ya que los neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares fagocitan y destruyen al agente infectante; sin embargo, debido a que la *Blastomyces dermatitidis* es un hongo dimorfo, los conidios inhalados se transforman a la temperatura corporal en los pulmones y en los tejidos en su fase de levaduras. Esta transformación proporciona resistencia a la fagocitosis e inducen la expresión de un factor de virulencia de modulación inmunológica (BAD1) en la superficie celular. Las levaduras se desarrollan y multiplican en los lóbulos inferiores, primariamente en los alveolos o pasan hacia el tejido intersticial, dando lugar a una respuesta inflamatoria con leucocitos polimorfonucleares, con cambios supurativos y posterior formación de granulomas. Posteriormente aparecen eosinófilos, células gigantes, linfocitos y fibroblastos. El hongo se encuentra dentro de las células gigantes. Las lesiones bronquiales son comunes, y llevan a la destrucción de la mucosa con diseminación al pulmón subyacente ^{1,9}.

A partir del foco pulmonar puede diseminarse a otros órganos, en especial la piel y huesos. En raras ocasiones la enfermedad se inicia por inoculación cutánea, formando un complejo primario similar al de la esporotricosis, que puede involucionar solo o dar lesiones nódulo granulomatosas ^{1,9}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen tres formas clínicas de presentación de la blastomicosis norteamericana:

- Blastomicosis cutánea primaria
- Blastomicosis pulmonar
- Blastomicosis diseminada.

BLASTOMICOSIS CUTÁNEA PRIMARIA

Es una forma rara de presentación, se debe a la inoculación traumática en la piel del hongo. Después de un tiempo promedio de la inoculación de 15 a 20 días aparece un área eritematoso indurado, se forma el "chancro o complejo primario", con linfangitis y linfadenopatía; éste da lugar a lesiones

pápulo-nodulares que afectan los ganglios regionales, dando el aspecto característico de una esporotricosis cutáneo linfática. Algunas veces puede ser lesiones nódulo verrucosos o placas ulceradas y costrosas. La topografía de la lesión depende del sitio de inoculación, generalmente un miembro o la cara, más frecuentemente en varones adultos. La blastomicosis cutánea primaria tiene tendencia a la curación espontánea ^{1,2,10-12}.

La blastomicosis cutánea primaria debe distinguirse de la blastomicosis cutánea secundaria. Larson propone 4 criterios para describir formas cutáneas primarias^{11,12}:

1. Lesiones cutáneas con linfangitis y linfadenopatía regional después de la inoculación.
2. No evidencia de infección sistémica antes, durante o después de la aparición de las lesiones en la piel.
3. Descubrimiento del organismo en las lesiones de la piel en el examen directo y Cultivo.
4. Remisión espontánea de la lesión en 18 meses.

BLASTOMICOSIS NORTEAMERICANA PULMONAR

La blastomicosis norteamericana pulmonar está presente en casi todos los casos. Se presenta clínicamente en forma muy similar a la tuberculosis y otras enfermedades micóticas pulmonares; es asintomática en casi el 50% de los pacientes, en otros casos son subclínicos, y solo del 1 al 5% presenta síntomas banales o graves, dependiendo del estado inmunológico del paciente. Generalmente se presenta en dos formas clínicas: aguda o crónica ^{1,3,13-15}.

La blastomicosis norteamericana pulmonar generalmente da lugar a síntomas clínicamente inaparentes o semejantes a una neumonía subaguda con fiebre leve, tos, disnea y esputo purulento o hemoptoico. El dolor torácico y la afección pleural pueden presentarse posteriormente, raramente se presente derrame pleural.

Las lesiones pulmonares pueden variar en extensión, desde nódulos pequeños granulomatosos hasta áreas extensas de necrosis, conteniendo abscesos múltiples que comprometen gran parte del parénquima pulmonar. Otras lesiones pulmonares se presentan como masas densas, fibrocáseas, ocupando parte o la totalidad del lóbulo, mientras las lesiones pequeñas pueden calcificarse y cavitarse. Los ganglios linfáticos regionales crecen y son reemplazados por tejido fibrocáseo.

En las radiografías del tórax se aprecia opacidades bronconeumónicas, crecimiento de ganglios hiliares y ocasionalmente un infiltrado miliar. En los casos avanzados se observa opacidades masivas y pueden cavitarse ^{1,2,13}.

La forma clínica de blastomicosis norteamericana pulmonar aguda puede ser fatal dentro de la segunda a tercera semana del inicio de los síntomas. Los síntomas clínicos son marcados dolor en el pecho, tos con expectoración purulenta o hemoptoica, fatiga, fiebre, dificultad en la respiración, sudoración y pérdida de peso. Los pulmones muestran áreas extensas de consolidación, están pálidas y afectan varios lóbulos ^{1,14}.

En la forma crónica de la blastomicosis norteamericana pulmonar se observan que las lesiones pulmonares se calcifican, pueden formarse cavidades y en algunos casos invade la pleura y posteriormente la pared torácica ^{1,15}.

BLASTOMICOSIS NORTEAMERICANA DISEMINADA

La blastomicosis norteamericana diseminada, es una entidad rara y de mal pronóstico, se produce por diseminación hematogena del hongo a partir del foco pulmonar y provoca infección local en muchos órganos, más comúnmente en la piel (piel, tejido celular subcutáneo y mucosa oral y nasal), huesos (vértebras, epífisis y médula ósea), sistema nervioso central, vísceras, en especial bazo, hígado, estómago, aparato urogenital (vejiga, próstata, testículo y riñones), oculares y ganglios linfáticos. No tiene gran

predilección por el intestino y las glándulas suprarrenales a diferencia de la paracoccidiodomicosis o blastomicosis sudamericana ^{1,2}. En raras ocasiones, un solo sitio extrapulmonar puede ser la única manifestación clínica que presenta la enfermedad, por ejemplo la piel o huesos.

Con el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA, esta variedad clínica se observa con más frecuencia, siendo de mal pronóstico.

La piel es el sitio más común de la blastomicosis norteamericana diseminada (blastomicosis cutánea secundaria) y está involucrado en alrededor del 20% de los casos.

Las manifestaciones cutáneas no tienen una topografía clínica definida, las lesiones se observan en los miembros, axilas, cara, cuello, etc. Se inicia con una pápula que da paso a un nódulo eritematoso y violáceo, tienden a reblandecerse y formar abscesos, úlceras y lesiones cicatriciales retráctiles. Las lesiones cutáneas son bastante similares a los de la tuberculosis cutánea, paracoccidiodomicosis, y coccidiodomicosis. La blastomicosis norteamericana no afecta la mucosa orofaríngea. En los casos crónicos se observan placas verrucosas vegetantes semejantes a la esporotricosis cutánea fija o tuberculosis verrucosa ^{1,4}.

Otro órgano afectado en orden de frecuencia son los huesos. El Blastomyces dermatitidis tiene una gran tendencia a diseminarse al tejido óseo, se afectan con más frecuencia los huesos largos y cortos, con una marcada predilección hacia las vértebras y costillas. El compromiso óseo se caracteriza por periostitis, osteofibrosis y osteolisis, con zonas líticas irregulares y se manifiestan en la piel como fístulas que drenan abundante exudado y simulan una osteomielitis bacteriana. Las lesiones se evidencian por el dolor a nivel óseo y se comprueba con la radiografía ósea de la parte afectada ¹.

La blastomicosis norteamericana puede afectar casi todos los órganos, sitios comunes de diseminación son la próstata,

genitourinario, las meninges y el cerebro y las suprarrenales. En ocasiones los ojos, laringe, tráquea y oído⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de blastomicosis norteamericana se basa en que el médico tenga un alto índice de sospecha, sobre todo en áreas endémicas, de ello dependerá el tipo de prueba a solicitar para el estudio del paciente. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración del hongo del material recolectado para estudio.

Los exámenes de laboratorio incluyen:

EXAMEN DIRECTO

Los hongos pueden detectarse en preparaciones de KOH al 10% o en solución de lugol. El material recolectado (expectoración, lavado bronquial, pus, escamas o fragmento de piel, según la variedad clínica de la enfermedad) se coloca entre un porta y cubreobjetos con KOH. Al microscopio se observan células levaduriformes, esféricas, refringentes, de pared gruesa y nonogemantes que miden de 8 – 15 μm de diámetro^{1,4}. La característica de esta estructura radica en que la célula hija es prácticamente del mismo tamaño que la madre, y las divide un tabique de base gruesa y ancha¹.

CULTIVO

Cuando se siembra la muestra en medios ordinarios de Sabouraud y micosel agar incubados a 28°C crecen como un hongo micelial (fase filamentosa), desarrollándose colonias entre 2 a 4 semanas, vellosas, ligeramente húmedas, de color blanco, y cuando envejecen toman un pigmento café-pardo. Al microscopio se observa abundante micelio macrosifonado y tabicado¹. En los medios enriquecidos de gelosa sangre y gelosa chocolate incubados a 37°C se obtiene colonias levaduriformes en 1 a 2 semanas, caracterizadas por ser de aspecto cremoso, limitadas, plegadas, de color blanco amarillento. Al microscopio se observan células monogemantes de paredes

gruesas, refringentes, miden de 8 – 15 μm , tienen una base rígida que las separa, y son casi del mismo tamaño la célula madre y la célula hija^{1,4}.

BIOPSIA

Es de utilidad para los casos cutáneos de blastomicosis norteamericana. Los hongos se observan con tinciones rutinarias de H&E, pero resaltan más con la coloración PAS o Grocott.

La imagen histológica de una lesión cutánea muestra una hiperplasia epidermal pseudocarcinomatosa, con acantosis moderada; en la dermis se observan granulomas y microabscesos compuestos por células gigantes multinucleadas, células epitelioides, neutrófilos, linfocitos y células esféricas de levaduras gemantes, con paredes gruesas refractarias de 7 a 15 μm , que se encuentra en el centro de los abscesos^{17,18}.

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

El empleo del antígeno intradérmico blastomicina es útil solo en el 30 – 40% de los casos; además se ha reportado algunos cruces inmunológicos¹.

SEROLOGÍA

Es útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad cuando se correlaciona con los datos clínicos y micológicos. Las pruebas más utilizadas son fijación del complemento e inmunodifusión en gel y ELISA

También pueden utilizarse técnicas de biología molecular, sobre todo en tejidos de los pacientes. Las pruebas de amplificación del ADN que usan PCR son sensibles y específicas.

RAYOS X, TOMOGRAFÍA Y RESONANCIA MAGNÉTICA.

Son de utilidad para los casos pulmonares y óseos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La blastomicosis pulmonar debe diferenciarse de la tuberculosis, coccidioidomicosis,

histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y carcinomas broncogénos.

La blastomicosis norteamericana cutánea debe diferenciarse de la esporotricosis, tuberculosis cutánea, coccidiodomicosis, paracoccidiodomicosis, cromomicosis, lupus vulgar, pioderma gangrenoso, sífilis terciaria y epitelomas.

La blastomicosis norteamericana diseminada debe diferenciarse de la histoplasmosis, coccidiodomicosis y tuberculosis.

La blastomicosis ósea debe diferenciarse de la osteomielitis, coccidiodomicosis, tuberculosis y esporotricosis osteo-articular.

PRONÓSTICO

Los pacientes con lesiones menores de la piel e infecciones pulmonares relativamente leves en general se recuperan completamente. Si la infección no es tratada puede llegar a ser lo suficientemente graves como para causar la muerte.

La mortalidad en los casos tratados de blastomicosis norteamericana es de:

- 0 - 2 % entre los pacientes inmunocompetentes
- 29% en pacientes inmunocomprometidos
- 40% en el subgrupo de pacientes con SIDA
- 68% en pacientes que presentan síndrome de distres respiratorio agudo.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento, así como la dosis y su forma de administración, dependen de las manifestaciones clínicas del paciente. Los fármacos antimicóticos que se utilizan en el tratamiento de la blastomicosis norteamericana son:

El itraconazol a la dosis de 200 a 400 mg por día vía oral es el tratamiento de elección para todas las formas clínicas de blastomicosis norteamericana menos graves que no comprometen la vida. Habitualmente el tratamiento se administra por lo menos durante 6 meses^{2,4}. El ketoconazol vía oral a la dosis de 400 a 800 mg por día, es una

alternativa eficaz en algunos pacientes, pero tiene efectos secundarios indeseables^{2,3}. El ketoconazol e itraconazol por vía oral se puede emplear asociados a la anfotericina B, o bien en los casos cutáneos puros¹. El fluconazol vía oral a la dosis de 400 a 800 mg diarios ha demostrado su efectividad. El tiempo de tratamiento debe ser hasta conseguir la cura clínica de la enfermedad, y para evitar las recidivas es necesario dejar un margen de seguridad de 1 a 2 años con los azoles sistémicos¹.

La anfotericina B es la terapia de elección en los casos de enfermedad diseminada, grave o progresiva o en casos de dificultad para recibir medicación por vía oral. La anfotericina B se presenta en dos formas: convencional y liposomada. La anfotericina B liposomal se administra vía intravenosa, la dosis es de 3.0 - 5.0 mg/kg/día. La anfotericina B convencional se utiliza a la dosis de 0.5 - 1 mg/kg/día IV. Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad^{1,3,4}.

Estudios in vitro han demostrado actividad de voriconazol, posaconazol y caspofungina frente a la blastomyces dermatitidis. El voriconazol, un triazol de segunda generación, derivado del fluconazol, está disponible para administración oral e intravenosa. La dosis es de 6 mg/kg/día cada 12 horas por un día, luego la de mantenimiento 3 - 4 mg/kg/día; la dosis vía oral es de 200 mg cada 12 horas. El voriconazol tiene una concentración del 50% en el líquido cefalorraquídeo^{19,22}.

El posaconazol, otro de los triazoles de segunda generación, es similar en estructura al itraconazol, con buena actividad frente a blastomyces dermatitidis. Se usa por vía oral de 200-400 mg/día en dos tomas y 800 mg/día una vez al día^{19,20}.

La Caspofungina es una equinocandina con actividad fungicida frente a blastomyces dermatitidis; se utiliza por vía intravenosa y se recomienda el primer día dosis de carga de 70 mg, seguida de mantenimiento de 50 mg/día si el paciente pesa menos de 80 kilos y 70 mg en los que pesan más. La perfusión se realiza en 60 minutos y en diluyente que no contenga glucosa^{19,22}.

La micafungina, aprobada para uso en humanos, en estudios "in vitro" demuestra actividad contra hongos dimorfos (*Blastomyces dermatitidis*) en especial frente a sus formas miceliales. Existe la formulación endovenosa de 75 mg. En los ensayos clínicos se ha probado dosis hasta de 200 mg al día con excelente tolerancia y seguridad¹⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bonifaz A. Blastomicosis norteamericana, En *Micología Médica Básica*, 2da. Ed. México. Mendes Editores 2002:291-296.
2. Hay RJ, Moore M. Mycology en. Rook/Wilkinson/Ebling. *Textbook of Dermatology*, 6 ed. Oxford, Blackwell Science, 1998:1277-1376
3. Sobera JO, Elewski B.E. Infecciones por hongos. En Bologna J, Jorizo J., Rapini. R. *Dermatología*. 1er ed. Madrid. Ed. Elsevier 2004:1171-1198.
4. Hay RJ. Micosis profundas. En Fitzpatrick T.B *Dermatología en Medicina General* 5ta. Ed. Buenos Aires, ed. Médica Panamericana 2001:2512-2530.
5. Fragoyannis S, Van Wyk G, De Beer M. North American Blastomycosis in South Africa. A case report *S. Afr. Med* 1977;51:169-171.
6. Curtis AC, Bocobo FC, Mich AA. North American Blastomycosis *J. Chron. Dis* 1957;5(4):404-429.
7. Baum GL, Schwarz J. North American Blastomycosis. *Am J Medical Science*. 1959;238:661-684.
8. Morris SK, Brophy J, Richardson S.E., Summerbell R., Parkin P. Blastomycosis in Ontario, 1994-2003. *Emerging Infectious diseases* 2005;12(2):274-279.
9. Varkey B, Raugi GJ. Blastomycosis. disponibles en: emedicine.medscape.com/article/296870-overview.
10. Rodríguez-Mena A, Mayorga J, Solís-Ledesma G, Barba-Gómez J. Blastomicosis: presentación de un caso importado en México con lesiones exclusivamente cutáneas. *Rev Iberoam Micol* 2010;27(4):210-212.
11. Larzon DM, Eckman MR, Goldschmidt VG, Primary cutaneous (inoculation) blastomycosis: an occupational hazard to pathologists. *Am J Clin Pathol* 1983;79:253-255
12. Zampogna JC, Hoy MJ, Ramos-Caro FA. Primary cutaneous north American Blastomycosis in an Immunosuppressed Child. *Pediatric Dermatology* 2003;20(2):131-133.
13. Fang W, Washington L, Kumar N. Imaging Manifestation of Blastomycosis: A Pulmonary Infection with Potential Dissemination *RadioGraphic* 2007;27:641-655.
14. Wallace J. Pulmonary blastomycosis A Great Masquerader. *Chest* 2002;121(3):677-679.
15. Arnett MV, Fraser SL, Grbach VX, Pulmonary Blastomycosis Diagnosed in Hawaii. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39(4):701-705.
16. Murphy G.F. *Dermatopathology*. Philadelphia, Ed. W.B. Saunders Company 1995:151-171
17. Hood A.F., Kwan T.H., Mihm M.C., Horn TD., Smoller B.R. *Primer of Dermatopathology*, Third Edition, Philadelphia, Ed. Lippincott Williams & Wilkinson, 2002:273-297.
18. Weedon D. Micosis e infecciones por algas En Weedon *Piel Patología*. Madrid. Marbán Libros S.L.2002:555-582.
19. Allevato MAJ., Negroni R., Galimberti R. Antifúngicos ayer, hoy y mañana. *Act Terap Dermatol* 2007;30:8-19
20. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *RFev Iberoam Micol* 2006;23:39-49.
21. Peláez Ma T, Alcalá L, Muñoz P, Bouza E. Nuevos antifúngicos. *Medicine* 1998;7:4251-4262.
22. Bidarth T. Rol de voriconazol y caspofungina em terapia antifúngica. *Rev chil Infect* 2004;21(S-1):S13-S19

Correspondencia para el autor:

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña
Teléfono: (51-1) 365 1686
Correo electrónico: dr_leonardosanchez@yahoo.es