

# Los hongos patógenos para el ser humano

El elevado número de conidios presentes en el aire y la baja incidencia de las micosis en hospedadores inmunocompetentes nos demuestra que, a pesar de que la mayor parte de las personas están expuestas a un gran número de hongos, estos microorganismos son habitualmente eliminados por los mecanismos defensivos del hospedador. El desarrollo de una infección fúngica depende del estado de los mecanismos defensivos del hospedador, los factores de virulencia del hongo y la dosis infectante o tamaño del inóculo fúngico. En general, los hongos causan enfermedades en hospedadores inmunodeprimidos, aunque existe un pequeño grupo de hongos que son patógenos primarios.

El ser humano posee dos tipos de mecanismos defensivos que son muy eficaces frente a la infección: los inespecíficos y los específicos. Los primeros son importantes en la lucha contra las micosis y se basan en la barrera física constituida por la piel y las mucosas, el efecto de interferencia debido a la microbiota normal asociada a dichas estructuras, la actividad de diversas sustancias antifúngicas presentes en las mucosas y secreciones, y la actividad fagocítica de los neutrófilos y macrófagos. La importancia de dichos factores se observa en pacientes que presentan alteraciones en su funcionamiento (quemados, portadores de prótesis orales, personas con tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro o con tratamientos que eliminan los neutrófilos, etc.), ya que los convierte en especialmente susceptibles a la infección fúngica. Los macrófagos alveolares juegan un papel muy importante en la protección del tracto respiratorio inferior, fagocitando los conidios inhalados, mientras que los monocitos y otros tipos de células fagocíticas se encargan de la fagocitosis de los hongos que se encuentran en la sangre y tejidos (Figura 13).

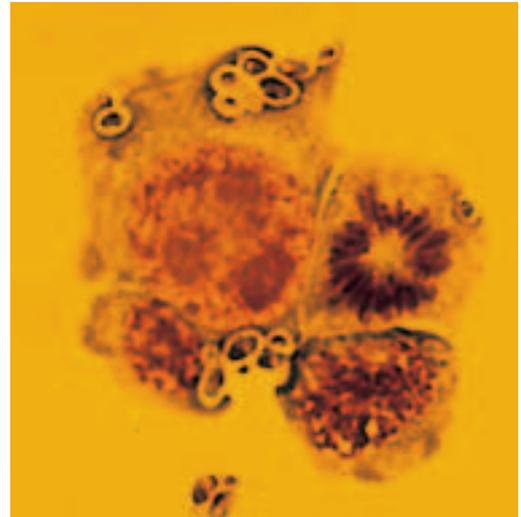


Figura 13. Macrófagos peritoneales de ratón fagocitando levaduras de *Candida albicans* (Cortesía de Beatriz Robledo y la Dra. María Jesús Sevilla).

Los mecanismos defensivos específicos son muy eficaces en el control de la mayoría de las micosis y la respuesta protectora se produce como consecuencia de una activación de los linfocitos Th1. Dichas células liberan citocinas que activan los macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, células NK y linfocitos T citotóxicos, aumentando su capacidad fungicida. La inducción de una respuesta inmune celular generalizada se asocia con el desarrollo de respuestas protectoras en las micosis invasoras, pero su participación en la protección en las mucosas puede depender de la localización anatómica. Por ejemplo, en la infección por *Candida albicans* se ha observado que la inducción de una respuesta inmune celular general es importante en la protección frente a las infecciones orofaríngeas. Existe una correlación entre un descenso en el número de linfocitos CD4 y la actividad de los linfocitos Th1 y



Figura 14. Adhesión de arthroconidios de *Trichophyton mentagrophytes* al estrato córneo. Reimpreso de Richardson y Edward, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.

el desarrollo de la candidiasis orofaríngea. Sin embargo, la respuesta inmune celular no parece ser importante en la protección frente a la candidiasis vulvovaginal, en la que participan los linfocitos T  $\gamma\delta$  y algunos tipos de anticuerpos.

Los anticuerpos pueden tener un efecto fungicida directo sobre algunos hongos o actuar como opsoninas facilitando la fagocitosis y la acción de las células K. No todos los isotipos de un anticuerpo tienen las mismas características y se ha descrito que mientras una IgG3 frente a un epitopo de la cápsula protegía frente a la meningoencefalitis criptocócica en un modelo murino, una IgG1 frente al mismo epitopo no lo hacía. Observaciones similares se han realizado con anticuerpos monoclonales anti-*Candida albicans* y demuestran la inducción de anticuerpos protectores y no protectores durante el desarrollo de la infección. Por el contrario, la respuesta humoral puede ser perjudicial en las aspergilosis alérgicas, que se producen en pacientes con niveles elevados de anticuerpos IgE contra antígenos de *Aspergillus*.

El dimorfismo está presente en los patógenos primarios y en algunos hongos oportunistas como *Candida albicans* y esta capacidad del hongo para desarrollar dos tipos de crecimiento (filamentoso y levaduriforme) favorece una mejor adaptación al hospedador y facilita la evasión de los mecanismos defensivos ya que existen diferencias antigénicas entre las dos fases de crecimiento. En los hongos patógenos primarios, el crecimiento filamentoso se produce en el ambiente, mientras que el crecimiento levaduriforme se produce cuando infecta. En *Candida albicans* el dimorfismo presenta características especiales ya que cuando se encuentra colonizando las mucosas se desarrolla fundamentalmente como levadura, mientras que cuando invade los tejidos se observan levaduras e hifas. Los filamentos de *Candida albicans* facilitan la adhesión a las células del hospedador, la penetración tisular a la vez que dificultan la fagocitosis. Las hifas son más difíciles de fagocitar que las levaduras y permiten el escape del interior de la célula fagocítica al romper la membrana citoplásmica del fagocito.

La adhesión de los hongos a las superficies del hospedador es un paso fundamental en la patogenia de la infección fúngica (Figura 14). Han sido caracterizadas un gran número de adhesinas, siendo en su mayor parte proteínas o glicoproteínas que se unen a receptores del hospedador de naturaleza similar. En *Candida albicans* se han descrito también adhesinas para materiales plásticos utilizados en medicina como las prótesis y los catéteres.

La mayoría de los hongos se desarrollan en la naturaleza en condiciones muy diferentes a las que encontrarán en el hospedador humano. En general, los hongos presentan una temperatura óptima de crecimiento inferior a la del cuerpo humano y están habituados a condiciones menos reducidas que las que se encuentran en los tejidos humanos. Por tanto, para iniciar una infección un hongo ha de ser capaz de crecer a 37 °C en las condiciones de óxido-reducción que existen en los tejidos. Así, aislamientos de *Sporothrix schenckii* que no crecen bien a temperaturas superiores a 35 °C producen infecciones cutáneas, mientras que los que crecen bien a 37 °C dan lugar a infecciones diseminadas.

Algunas enzimas producidas por los hongos pueden facilitar la multiplicación del propio hongo, favoreciendo la diseminación por los tejidos del hospedador. Ejemplos de estas enzimas son las proteasas (capaces de romper a la IgA e IgA secretora) y fosfolipasas de *Candida albicans*, las queratinasas de los dermatofitos, y las elastasas de *Aspergillus fumigatus*.

En algunos hongos, la capacidad patógena puede depender de la producción de endo y exotoxinas. Algunos hongos filamentosos, entre los que se encuentran especies de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*, producen micotoxinas cuando crecen sobre semillas de maíz y otros cereales. La ingestión de estas semillas se ha asociado con el desarrollo de tumores hepáticos y daño renal. Las micotoxinas más estudiadas son las aflatoxinas, fumonisinas y ocratoxinas.

Aunque los mecanismos defensivos del hospedador impiden en la mayoría de los casos el desarrollo de una micosis, la exposición a dosis elevadas de conidios puede producir una infección pulmonar o una enfermedad alérgica. Así, la inhalación de un número elevado de conidios de *Ajellomyces capsulatus* (*Histoplasma capsulatum*) por personas que habían visitado una cueva habitada por murciélagos infectados por el hongo, ha dado lugar al desarrollo de casos de histoplasmosis pulmonar (Figura 15). También se ha descrito el desarrollo de una criptococosis pulmonar en una persona que trabajaba en un palomar. La inhalación de grandes cantidades de conidios de *Aspergillus fumigatus* existentes en los silos donde se almacena la hierba y el grano puede causar una alveolitis alérgica extrínseca o una aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Existe un amplio espectro de enfermedades fúngicas como los micetismos, causados por la ingestión de setas venenosas; las micotoxicosis, por la ingestión de alimentos contaminados con micotoxinas; diferentes alergias, por la sensibilización a alérgenos fúngicos y micosis, enfermedades infecciosas causadas por hongos. Estas últimas pueden dividirse en cuatro grupos: superficiales (afectan a las capas más externas de la piel y el pelo pero no se produce invasión, Figura 16), cutáneas (afectan a las capas queratinizadas de la piel, pelo y uñas, Figura 17), subcutáneas (Figura 18) y profundas, donde la micosis se extiende por los órganos y tejidos (Figura 19).



Figura 15. Histoplasmosis pulmonar en una paciente con alteración respiratoria e infección por el VIH. Reimpreso de Negroni, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.



Figura 16. Lesiones discrómicas en un paciente con pitiriasis versicolor. Reimpreso de Rubio Calvo *et al.*, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.



Figura 17. Kerion de Celso en cuero cabelludo por *Trichophyton mentagrophytes*. Reimpreso de Rubio Calvo *et al.*, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.



Figura 18. Cromoblastomicosis en extremidades inferiores. Reimpreso de Puras Gil *et al.*, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.

La acción patógena difiere si está relacionada con hongos que forman parte de la microbiota normal de las mucosas humanas (micosis endógenas) o con hongos que se multiplican en el medio ambiente (micosis exógenas). Las candidiasis son un ejemplo del primer caso, ya que *Candida albicans* y otras especies del género *Candida* se encuentran habitualmente colonizando las mucosas humanas. Las candidiasis de las mucosas se originan cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos, generalmente locales y en algunos casos sistémicos, mientras que las candidiasis invasoras se producen cuando el hongo accede al interior del hospedador, generalmente a través de la mucosa intestinal. Las micosis exógenas se producen fundamentalmente por inhalación de conidios transportados por el aire. Si los conidios no son eliminados en el pulmón el hongo puede multiplicarse y extenderse a otras localizaciones. Ejemplos de estas micosis son la neumocistosis, la aspergilosis, la criptococosis y la histoplasmosis. En el caso de las micosis superficiales, la transmisión se produce por contacto con los conidios fúngicos que se encuentran en el suelo, objetos o animales (dermatofitosis). En las micosis subcutáneas la entrada del hongo es por implantación traumática, habitualmente por pinchazos con espinas y astillas contaminadas por hongos que se encuentran en el suelo y en la superficie de árboles y arbustos (p.e., esporotricosis).

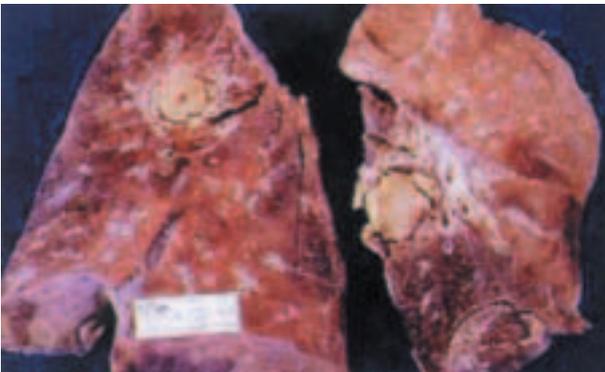


Figura 19. Aspergilosis pulmonar invasora. Reimpreso de Puras Gil *et al.*, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.

En la actualidad, existe un grupo relativamente reducido de fármacos útiles para el tratamiento de las micosis, denominados antifúngicos. La mayoría actúan sobre la membrana citoplásmica, aunque existen antifúngicos que actúan en el citoplasma, núcleo o pared celular. La anfotericina B y la nistatina son antifúngicos poliénicos que actúan uniéndose al ergosterol de la membrana celular fúngica produciendo una alteración de su permeabilidad. La anfotericina B es el antifúngico más utilizado en las micosis severas pero en las células humanas puede unirse al colesterol, produciendo una alta toxicidad cuando se utilizan dosis elevadas o usada en tratamientos prolongados. Esta toxicidad se ha reducido con el desarrollo de nuevas presentaciones farmacológicas que integran a este antifúngico en liposomas o lo asocian a lípidos. Los azoles constituyen una amplia familia de antifúngicos que actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol mediante el bloqueo de la acción de las enzimas dependientes del citocromo P450. Existen azoles de uso tópico (como clotrimazol, miconazol, econazol, bifonazol, tioconazol y sertaconazol) y de uso sistémico (como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol). La griseofulvina es un antifúngico que actúa sobre los microtúbulos, alterando el mecanismo de separación de los cromosomas. A través de diferentes mecanismos, la 5-fluorocitosina interfiere con la síntesis de ARN y ADN. Las equinocandinas y las neumocandinas son inhibidores de la síntesis de glucano de la pared celular, mientras que las nikomincinas inhiben la síntesis de quitina de esta pared.

El aumento del uso de los antifúngicos en el tratamiento de las micosis está teniendo como consecuencia la aparición de resistencias. Afortunadamente, este problema no ha alcanza-

do la magnitud de las resistencias a los antibacterianos y se observa fundamentalmente con la 5-fluorocitosina y algunos azoles. Los mecanismos de resistencia son muy variados e incluyen la falta o modificación de la diana, alteraciones en la permeabilidad celular o la presencia de sistemas de bombeo que expulsan el antifúngico de la célula fúngica. En los hongos con resistencia primaria a un antifúngico ésta suele estar presente ya antes de ponerse en contacto con el antifúngico (p.e., *Candida krusei* y fluconazol). La resistencia secundaria se adquiere tras un contacto, generalmente prolongado, con el antifúngico. Estas resistencias se han observado en pacientes con sida y candidiasis orofaríngea tratados con azoles.

La aparición de resistencias hace necesario en algunos pacientes conocer la sensibilidad de un aislamiento fúngico a los antifúngicos para seleccionar el tratamiento más apropiado. Los métodos que existen para el estudio de la sensibilidad *in vitro* de los aislamientos fúngicos incluyen la difusión en agar y la microdilución. En el primer caso, el antifúngico difunde en un medio sólido sobre el que crece el hongo, produciendo un halo de inhibición proporcional a la sensibilidad del hongo al antifúngico. En el segundo caso, se ensayan diluciones seriadas del antifúngico para calcular la concentración mínima que inhibe el crecimiento fúngico (Figura 20).

El diagnóstico de laboratorio de las micosis puede realizarse mediante el cultivo de la muestra clínica o con otros métodos. El cultivo suele ser el método más utilizado y, con la excepción del hemocultivo que se realiza en un medio especial, la muestra clínica en la que se sospecha que existe un hongo suele sembrarse en agar glucosado de Sabouraud. Este medio suele hacerse más selectivo para el aislamiento de hongos añadiendo el antibiótico cloranfenicol. La identificación de los hongos levaduriformes de mayor relevancia clínica se ha visto facilitada enormemente con la introducción de medios cromógenos (CHROMagar *Candida* o *Candida ID*) que permiten el aislamiento y la identificación presuntiva de manera simultánea, al crecer colonias con colores diferentes según las distintas especies. Las técnicas de identificación del hongo aislado suelen ser diferentes según se trate de hongos filamentosos o de levaduriformes. Para los primeros suelen tenerse en cuenta básicamente las características de las colonias, fundamentalmente el color, textura y velocidad de crecimiento, así como de las esporas y conidios que puedan producir. La necesidad de estudiar estructuras fúngicas de desarrollo lento, sobre todo en determinadas especies, hace que la identificación de los hongos filamentosos sea lenta. La identificación de los hongos levaduriformes se basa en el estudio microscópico de los aislamientos para observar determinadas características diferenciales (presencia de cápsulas, clamidoconidios, tubos germinales, etc.) y en la realización de pruebas de asimilación y fermentación de diversas sustancias, principalmente azúcares. Otras técnicas no basadas en el cultivo incluyen la observación directa de la muestra clínica (utilizando tinciones para observar más fácilmente a los hongos presentes en la muestra clínica), la detección de componentes fúngicos no antigénicos (ácidos nucleicos o el  $\beta$  1-3 glucano) y la serología (detección de antígenos fúngicos o de la respuesta de anticuerpos).



Figura 20. Panel Sensititre Yeast One para el estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos. Reimpreso de Martín Mazuelos *et al.*, 2000, con permiso de la Revista Iberoamericana de Micología.