

Ocurrencia de las micosis: riesgo y expectativas

Patrick Boiron

Laboratoire de Mycologie, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08 France

Mycosis occurrence: risk and expectation

Abstract. The occurrence of emerging infectious diseases have dramatically increased in the last twenty years. Climatic modifications and human intervention had modified the biotope of some opportunistic strains, As a result, propagation of resistant microbes had contributed to the emergence and re-emergence of new and old well known pathogens. The opportunist emerging mycoses are the most since their diagnosis and prevention are often difficult. The capacity of these eucaryotics pathogens to cause infection in immunocompromised patients is extremely high. The unusual clinical manifestations in the context of host immunodeficiency suggest that a continuous vigilance and actualization is needed for all health related professionals. The emerging of the opportunistic fungal pathogens had motivated to study the mechanisms of virulence by which these pathogens cause disease to understand their vital biological processes to find more and effective therapeutic targets.

Key words : Mycosis, immunodeficiency, virulence.

Resumen. Los riesgos de contraer infecciones emergentes han ido en aumento en los últimos 20 años. Las causas son múltiples. Las modificaciones climáticas y las intervenciones humanas han transformado el biotopo así como la rápida propagación de cepas resistentes a los tratamientos, lo cual ha generado infecciones réemergentes, situación que contrasta con lo reducido de los medios para su diagnóstico y tratamiento. Las micosis oportunistas y emergentes son tanto más preocupantes ya que su diagnóstico y prevención son a menudo difíciles. La capacidad de estos microorganismos eucariotas de causar enfermedad en personas inmunocomprometidas es extremadamente elevado y sus capacidades de adaptación especialmente eficaces. Los nuevos agentes patógenos, las manifestaciones clínicas inusuales en los contextos de inmunodeficiencia del huésped, implican una continua vigilancia y actualización por parte del personal de laboratorio y otros profesionales de la salud. Los riesgos de contraer micosis emergentes han motivado el estudio de los los mecanismos implicados en la virulencia de esos patogenos con el fin de definir objetivos terapéuticos originales más específicos y más eficaces.

Palabras clave: Micosis, inmunodeficiencia, virulencia.

Received 26 November 2003; accepted 21 April 2004.

Recibido 26 de noviembre 2003; aceptado 21 de abril 2004.

Autor para correspondencia:
boiron@univ-lyon1.fr

Introducción

La población mundial se enfrenta más que nunca, al riesgo de adquirir infecciones emergentes oportunistas. Esta nueva situación sugiere una toma de conciencia por parte de las autoridades sanitarias para la elaboración de medidas eficaces de prevención y control.

Aunque el daño causado por las micosis emergentes es menos espectacular en su desarrollo y su impacto inmediato que las infecciones virales, bacterianas o las vinculadas a los agentes infecciosos no convencionales (prions), su morbosidad y su mortalidad no son menos importantes.

Uno de los mejores indicadores de la importancia que las micosis representan, principalmente las infecciones invasoras, es la continua notificación de su incremento clínico en las últimas décadas [7]. A menudo son caracterizadas por una evolución clínica muy difícil de controlar dado el escaso arsenal terapéutico y la extrema complejidad de las relaciones huésped-parásito. Las micosis en conjunto con las infecciones parasitarias constituyen un inquietante problema de Salud Pública mundial [6].

La aparición de nuevas enfermedades infecciosas de origen fúngico o la re-aparición de infecciones fúngicas antes completa o parcialmente controladas, destaca las dificultades de control y prevención de las enfermedades infecciosas debidas a los microorganismos eucariotas [4]. Dos factores, en equilibrio sutil, orquestan la aparición de nuevos riesgos infecciosos. Ellos son: el huésped y su interacción con los agentes infecciosos.

Riesgos vinculados al huésped

El hombre ha colonizado todos los medios ambientales conocidos. Su presencia en todos los continentes, ha garantizando un contacto frecuente y repetido con distintos y

variados agentes infecciosos. Varios ejemplos pueden ser destacados: Las sociedades desarrolladas occidentales con un alto porcentaje de individuos en edad avanzada, tecnología médica de vanguardia con intervenciones invasivas y una mayor fragilidad de sus miembros a causa de una protección excesiva frente a las agresiones microbianas. En contraste las sociedades en vías de desarrollo, en donde con frecuencia se observan condiciones de desnutrición, presentan escasez de medicamentos, falta de cuidados y aumento creciente de la pobreza. En ambos casos el resultado es en una mayor sensibilidad de estas poblaciones a las infecciones oportunistas.

Inmunodeficiencia

La causa principal en la aparición de las infecciones fúngicas, está representada por la disminución en la capacidad de defensa del huésped afectado. Esta capacidad esta en función directa con la edad, las condiciones de vida y cuidados en las distintas poblaciones antes mencionadas.

Los factores extrínsecos iatrogenos (quimioterapia anticancerosa, corticoterapia intensiva y prolongada, inmunosupresión severa en receptores de trasplantes de órganos, tratamiento antibiótico) han trastornado, la evolución de las enfermedades tumorales, sin embargo esto ha favorecido la aparición de enfermedades oportunistas.

En los últimos años otro tipo de inmunodeficiencia ha sido la causa de la aparición o re-aparición de infecciones oportunistas: la infección viral por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El VIH suplantó las capacidades inmunosupresivas de otras infecciones virales como el Citomegalovirus (CMV) y el virus Epstein-Barr (EBV) y generó una mayor incidencia de enfermedades infecciosas oportunistas especialmente las fúngicas (pneumocystosis, candidiasis) [5].

Por último, los métodos de intervención quirúrgicos invasivos, el acceso a los implantes y a los productos médicos (catéteres, sondas...) con alteración de las barreras naturales,

han sido también responsables en la ocurrencia de infecciones fúngicas nosocomiales. Estas micosis han tenido una incidencia creciente, en los últimos veinte años, en los medios hospitalarios de todo el mundo. La mortalidad atribuible a las micosis oportunistas sistémicas sugiere que una vigilancia estrecha particularmente en la interpretación de los resultados microbiológicos y un diálogo permanente con el médico, son necesarios para una interpretación adecuada de los resultados.

Sensibilidad genética

La disminución de la capacidad inmunitaria es uno de los elementos claves para el desarrollo de enfermedades oportunistas. También las características genéticas individuales influyen sobre la sensibilidad frente a los agentes infecciosos. Efectivamente, los individuos no son todos iguales ante las infecciones y, contrariamente a lo que se piensa, los diferentes agentes etiológicos ejercen también presiones de selección sobre algunas características genéticas en una población determinada.

La predisposición individual a algunos agentes fúngicos, en particular la cromomicosis y otras enfermedades micóticas, es bien conocida. En el paludismo, causado por especies del género *Plasmodium*, se cuestiona que posiblemente ciertas condiciones genéticas influyen su sensibilidad a micosis endémicas y posiblemente modulan estados inmunitarios de defensa.

Es entonces fácilmente comprensible que la ocurrencia de estas infecciones en zonas no endémicas con poblaciones vulnerables a estas infestaciones, podría tener consecuencias negativas para los diferentes planes regionales de Salud Pública.

Riesgos vinculados al agente

Las infecciones fúngicas nosocomiales debidas a los portadores inmunocompetentes de hongos filamentosos o a

las levaduras oportunistas son de cuidado, especialmente por su transmisión inevitable a pacientes agranulocitarios o neutropénicos. En el caso de pacientes agranulocitarios, numerosos agentes fúngicos podrían ser la causa de una infección micótica profunda: fusariosis, mucormicosis, alternariosis, scedosporiosis y otros son buenos ejemplos.

Sin embargo, son las infecciones causadas por especies del género *Candida* y *Aspergillus* las que en los últimos veinte últimos años han sido la preocupación en los diferentes servicios hospitalarios. Dos razones importantes han hecho que estas dos enfermedades sean de importancia: su incidencia y su pronóstico. Las candidiasis representan un 10% de las infecciones en hematología clínica. Las levaduras de las diferentes especies de *Candida* ocupan la cuarta posición entre los agentes infecciosos aislados de hemocultivo en los EE.UU y la tercera en importancia de los microorganismos que colonizan los catéteres. La candidiasis invasora está relacionada principalmente con enfermos quirúrgicos, pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier enfermo con una inmunosupresión importante, con catéteres o recibiendo alimentación parenteral. La mayoría de las candidiasis son producidas por la especie *Candida albicans* y el origen de la infección es mayoritariamente endógeno, ya que esta especie es un componente normal de la microbiota oral, digestiva o vaginal en un 5 a 50 % de individuos normales. La aspergilosis representa un 80 al 90 % de las infecciones severas por hongos filamentosos. La aspergilosis puede presentarse en múltiples formas clínicas, principalmente asociadas al aparato respiratorio y a la piel, tanto en personas inmunocompetentes (aspergiloma), atópicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica) o inmunosuprimidas (aspergilosis pulmonar invasora). Las aspergilosis invasoras se observan principalmente en personas con una neutropenia o una inmunosupresión severa, principalmente en receptores de trasplantes de órganos, con una mortalidad asociada elevada.

Entre las especies más importantes se destaca *Aspergillus fumigatus*. Este hongo filamentoso se aísla en más de un 90 % de los pacientes. La capacidad de adaptación en medio hostil y la termo tolerancia de esta especie son probablemente algunas de las causas del poder patógeno de la misma.

La dificultad del diagnóstico precoz y el control de la evolución de estas micosis contribuyen a la alta mortalidad en este tipo de infecciones; la mortalidad atribuible a las candidiasis difundidas varía, según los estudios, de 30 a 60 %, la vinculada a las aspergilosis sistémicas se incluye entre 50 y 100 %. Es prudente instaurar métodos de vigilancia destinados a reducir el riesgo de contaminación exógeno o endógeno y proseguir la búsqueda de análisis de laboratorio más sensibles y de diagnóstico más específico.

Resistencia a los tratamientos medicamentosos

Los microorganismos fúngicos son capaces de elaborar estrategias de defensa frente a los tratamientos medicamentosos, lo que implica la re-aparición de agentes patógenos cuyas infecciones fueron mejor controladas en cierto momento. Además, el arsenal de fármacos antifúngicos eficaces es extremadamente reducido y la puesta a punto de una estrategia de vacunación se enfrenta con una importante variabilidad de los microorganismos eucariotas (*Candida*) y con su capacidad de modificación estructural durante su ciclo. Así pues, los tratamientos profilácticos de las infecciones fúngicas en medio hospitalario generaron una incidencia creciente de micosis debidas a las especies naturalmente resistentes o muy poco sensibles a los derivados azólicos como *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida dubliniensis*. Otras cepas más resistentes a la anfotericina B, como *Candida lusitanae*, mostró un surgimiento. El aumento de las micosis mucosas cutáneo o sistémicas que reinciden y que son muy poco sensibles a los tratamientos, es una preocupación constante de los servicios de cuidados intensivos.

Consecuencias a nivel diagnóstico y terapéutico

Aspectos clínicos

El personal de laboratorio se enfrenta entonces al desarrollo inesperado de cepas resistentes particularmente en caso de deficiencia inmunitaria. Los aspectos clínicos clásicamente observados en estos pacientes pueden modificarse completamente. Prudencia y mucha vigilancia son entonces necesarias en estos casos. El diagnóstico serológico es difícil a menudo en estos pacientes ya que el aparato inmune está ausente. Las dificultades diagnósticas de las micosis oportunistas en pacientes inmunosuprimidos requieren utilización de nuevas técnicas más potentes y más específicas.

Mejoras diagnósticas

El diagnóstico micológico clásico, que se basa en la puesta en evidencia directa de las cepas en muestras clínicas, no es considerado actualmente satisfactorio. Esto es debido a que carece de la sensibilidad necesaria para un diagnóstico de certeza y también porque no garantiza un diagnóstico precoz de las infecciones fúngicas invasivas. Ahora bien, la precocidad del diagnóstico, que conlleva a un tratamiento antifúngico oportuno, es un elemento clave en términos de pronóstico en este tipo de infecciones. Esta es la razón por la que el desarrollo de métodos más sensibles, para la mejora del diagnóstico de las candidiasis y aspergilosis invasivas es una preocupación constante de los micólogos.

Dos nuevas técnicas ponen en evidencia indirecta los agentes etiológicos en las exacciones biológicas, por medio de la detección de sus antígenos o su ADN genómico. Estas nuevas técnicas permiten el desarrollo de métodos más sensibles, tanto para la mejora del diagnóstico de las candidiasis invasivas como también las aspergilosis invasivas [1].

Actualmente los métodos de detección de los

antígenos que circulaban de *Candida* sp. (antígeno manan) y de *Aspergillus* sp. (antígeno galactomanan) han sido estandarizados y algunos equipos aún permiten la dosificación cuantitativa de estos antígenos en los tejidos afectados.

Aún cuando el diagnóstico de la detección de ADN de *Candida* y *Aspergillus* por PCR en las exacciones sanguíneas (suero o sangre total) ha sido validado en modelos experimentales de infecciones producidas por dichos organismos, su evaluación clínica está aún esperando confirmación. Los primeros resultados de los estudios clínicos prospectivos confirman la presencia de ADN que circula y el interés diagnóstico de su detección durante las infecciones invasivas. Recientemente se evaluó el valor diagnóstico de un análisis por PCR en pacientes neutropénicos durante episodios febriles resistentes al tratamiento por los antibióticos a amplio espectro, y para los cuales se sospechaba una etiología fúngica producida por *Candida*. La excelente sensibilidad de dicho análisis en sangre total (93 %) es útil para el diagnóstico de candidemia hematogena en estos pacientes. Sin embargo, el valor profético negativo del PCR comparativamente a los hemocultivos es elevado, lo que constituye una ayuda preciosa al diagnóstico de la infección en este tipo de pacientes para quienes los tratamientos antifúngicos generalmente se administran de manera empírica.

En los pacientes de reanimación, el análisis por PCR en muestras con *Candida*, permitió detectar el ADN fúngico en el suero de pacientes infectados antes de que los hemocultivos se vuelvan positivos, confirmando el interés de esta investigación en términos de precocidad del diagnóstico.

En el ámbito del diagnóstico de la aspergilosis invasiva, el diagnóstico biológico se basa esencialmente, debido a su buena sensibilidad, en la detección en el suero del antígeno galactomanan. Sin embargo, esta detección es aún demasiado tardía para esperar mejorar el pronóstico con un tratamiento más precoz; además, se acompaña de numerosas

falso-positivo.

Según los resultados de los estudios prospectivos comparativos, la especificidad de la detección de ADN de *Aspergillus* es superior a la de la detección del antígeno. Pero parecería que la detección de ADN en el suero no sea más sensible que la detección de antígenos. Actualmente los valores intrínsecos de las pruebas PCR (sensibilidad, especificidad, valores proféticos positiva y negativa) tanto para la búsqueda de ADN de *Candida* como de *Aspergillus* son aún muy divergentes. Esto se debe en parte a la gran heterogeneidad de los objetivos y métodos de revelación utilizados por los distintos equipos. Las investigaciones recientes se enfocan a un trabajo de normalización y desarrollo de equipos basados en la utilización del concepto de PCR instantáneo, condición necesaria para una utilización racional de este tipo de método diagnóstico en los laboratorios de micología médica.

Epidemiología molecular y métodos de typage de las cepas

La epidemiología molecular utiliza el material genómico como apoyo para enfrentar las características variables en una especie, con el fin de precisar la identidad de las cepas aisladas y describir su circulación en un contexto documentado [2]. La eficacia de los métodos dependerá de su capacidad para tipificar las regiones más polimorfas, es decir, las regiones con cambios genéticos que son resultado de la microevolución de las cepas en las especies y en consecuencia de su divergencia genética. Esta eficacia es definida por el poder que discrimina, lo cual garantiza su capacidad de distinguir dos cepas que no tienen ninguna relación entre ellas.

En cuanto al typage molecular de las cepas, han surgido dos metodologías según que el análisis se base en el estudio del polimorfismo del tamaño o las secuencias nucleotídicas de fragmentos o regiones de ADN. Los métodos de tipo "fingerprinting" que analizan el polimorfismo que

existe en el DNA genómico en diferentes aislamientos, lo cual se transfiere en el tamaño de los fragmentos de ADN obtenidos después de electroforesis, han sido ampliamente utilizados en análisis epidemiológicos. Incluyen métodos de análisis del cariotipo, RFLP, RAPD. En teoría, son utilizables para el typage de todas las especies fúngicas, pero su poder discriminatorio es muy variable, dependiendo estrictamente de la calidad del máximo aprovechamiento del método frente a las diferentes especies.

La ausencia de normalización y consenso sobre el método que mas discrimina y que debería ser utilizado para caracterizar una especie es uno de los principales problemas. Esto se debe, en parte, a la falta de trabajos de evaluación y comparación de estos métodos. El segundo problema está vinculado incluso a la naturaleza de los datos proporcionados por las electroforesis, cuyo análisis es delicado y la comparación entre laboratorios casi imposible. Los métodos de typage basados en el análisis del polimorfismo de secuencias permiten comparar características exactas (secuencias nucleotídicas propias de regiones particulares, producidas precisamente y sin ambigüedad por secuencia) y en consecuencia estos problemas disminuyen. Los datos de secuencias son comparables de un laboratorio a otro, exportables mediante Internet. Las regiones pueden elegirse en los genes de "hogar", principio del Multi Locus Sequence Typing (MLST), o entre regiones microsatélite. Estos métodos aportan una herramienta de typage estandarizable para cada especie. Por lo tanto, las características de las cepas pueden introducirse en bases de datos, abriendo así la vía a una epidemiología más global gracias a la posibilidad de describir la circulación de las cepas a nivel nacional e internacional.

Escaso arsenal terapéutico

La escasa diversidad de los medicamentos antifúngicos asociada al aumento de las resistencias medicamentosas han motivado la búsqueda de nuevos antifúngicos y métodos más

eficaces y específicos [3]. En las especies fúngicas, un punto vulnerable es la pared, que no está presente en las células eucariotas de los animales. Es esencialmente en este ámbito que se desarrollan nuevos antifúngicos que tienden a inhibir la síntesis de las estructuras parietales y que presentan un muy escaso nivel de toxicidad para el hombre. Del mismo modo, el conocimiento de los mecanismos de resistencia permitirá retrasar o impedir el proceso.

Conclusión

El optimismo de los años 80's en cuanto al control de las enfermedades infecciosas fue modificado por las pandemias virales vinculadas a la aparición de los virus (VIH esencialmente) con su corolario de enfermedades oportunistas asociadas. Tanto los países industrializados como los países en vías de desarrollo son vulnerables a esta realidad. Como prueba importante, en los últimos veinte años las enfermedades infecciosas de tipo emergente se incrementaron de una manera alarmante, mientras que las medidas terapéuticas eficaces permanecieron limitadas. El conocimiento de la biología de los microorganismos, así como de la relación entre el huésped y el agente infeccioso permitirán determinar objetivos específicos y medios de lucha y control innovadores. El análisis cuidadoso de las infecciones fúngicas (como las de las infecciones parásitas) y de su evolución en los vertebrados, son de primordial importancia para incluir y anticipar los riesgos a los cuales se enfrentará la nueva generación de pacientes en un futuro no muy lejano.

Literatura citada

1. Bournoux, M.E., F. Espinasse, 2003. Nouvelles applications des techniques de biologie moléculaire en mycologie médicale. *Revue Française des Laboratoires* 351: 67-71.

2. Bournoux, M.E., F. Espinasse, G Kac, 2000. *Epidémiologie des infections nosocomiales fongiques: évolution et tendances. Médecine et Thérapeutique* 6: 24-31.
3. Carrillo-Muñoz, A.J., S. Brió, G Quindós, 2001. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Revista Iberoamericana de Micología* 18: 2-5.

4. Pinel, C., R. Grillot, P. Ambroise-Thomas, 2002. Emergence de parasitoses et mycoses: risques et menaces au seuil du troisième millénaire. *Annales de Biologie Clinique* 60: 193-200.
5. Ponton, J, R. Rùchel, K.V. Clemons, 2000. Emerging pathogens. *Medical Mycology* 38S: 225-236.
6. Quindós, G., 2002. Las micosis en el amanecer del Siglo XXI. *Revista Iberoamericana de Micología* 19: 1-4.
7. Rolston, K, 2001. Overview of systemic fungal infections. *Oncology* 15S: 11-14.