

Los hongos microscópicos

¿Amigos o enemigos?

Óscar Zaragoza Hernández



ÓSCAR ZARAGOZA HERNÁNDEZ

Licenciado en Biología en la UCM, realizó su tesis doctoral en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols-Universidad Autónoma de Madrid, en el campo de la represión catabólica de *Saccharomyces cerevisiae*. Durante este periodo, comenzó a investigar en hongos patógenos. Realizó un postdoctorado en el Albert Einstein College of Medicine, donde definitivamente centró su trabajo en la patogénesis fúngica (principalmente de *Candida* y *Cryptococcus*), y posteriormente se incorporó al Servicio de Micología (actual Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología) del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII. Actualmente pertenece a la Escala de Investigadores Científicos de los OPIs. Su investigación se centra en dos líneas paralelas: el estudio de los mecanismos de adaptación de hongos patógenos al huésped, y caracterización y mejora de los tratamientos antifúngicos.

Óscar Zaragoza Hernández

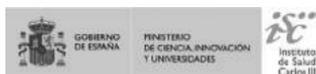
Los hongos microscópicos

¿AMIGOS O ENEMIGOS?



MÁS QUE SALUD

COLECCIÓN EDITADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO DE SALUD
CARLOS III



ESTE LIBRO PRESENTA RESULTADOS Y/O INVESTIGACIÓN INDEPENDIENTES. LAS OPINIONES EXPRESADAS SON LAS DEL AUTOR(ES) Y NO REPRESENTAN NECESARIAMENTE LA POSICIÓN OFICIAL DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

DISEÑO DE CUBIERTA: PSD

© ÓSCAR ZARAGOZA HERNÁNDEZ, 2018

© INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2018
MONFORTE DE LEMOS, 5
28029 MADRID
TEL. 91 822 20 00
WWW.ISCIII.ES

© LOS LIBROS DE LA CATARATA, 2018
FUENCARRAL, 70
28004 MADRID
TEL. 91 532 20 77
WWW.CATARATA.ORG

LOS HONGOS MICROSCÓPICOS.
¿AMIGOS O ENEMIGOS?

ISBN: 978-84-9097-568-8
DEPÓSITO LEGAL: M-35.239-2018
IBIC: PDZ/PSQ
NIPO: 062180046

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE. QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

A Mar, Javi y David

Quisiera dar las gracias a todas aquellas personas, mentores, compañeros y colaboradores que durante los últimos 22 años me han ayudado e introducido en el fascinante mundo de los hongos. También a toda mi familia por todo el apoyo mostrado a lo largo de mi carrera científica.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. LOS HONGOS MICROSCÓPICOS
ASOCIADOS A HUMANOS 9

CAPÍTULO 1. ENFERMEDADES DE LAS SUPERFICIES
EXTERIORES NO INVASIVAS 17

CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES FÚNGICAS PRIMARIAS
CAUSADAS POR HONGOS DIMÓRFICOS 26

CAPÍTULO 3. ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS
OPORTUNISTAS, ENFERMEDADES CRÓNICAS Y ALERGIAS 35

CAPÍTULO 4. IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS
INVASORAS Y PROBLEMAS ASOCIADOS 49

CAPÍTULO 5. ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS
CAUSADAS POR LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA* 61

CAPÍTULO 6. INFECCIONES CAUSADAS POR *CRYPTOCOCCUS*
Y *PNEUMOCYSTIS* 80

**CAPÍTULO 7. ENFERMEDADES OPORTUNISTAS
CAUSADAS POR HONGOS FILAMENTOSOS 92**

CAPÍTULO 8. MICOTOXINAS 112

**CAPÍTULO 9. ASPECTOS AMBIENTALES
QUE INFLUYEN EN LAS ENFERMEDADES
CAUSADAS POR HONGOS MICROSCÓPICOS 125**

**CAPÍTULO 10. ¿ESTAMOS HACIENDO LO SUFICIENTE
PARA PREVENIR Y REDUCIR EL IMPACTO
DE LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS? 132**

GLOSARIO 140

BIBLIOGRAFÍA 142

Nos rodean en todos los sitios, pero no podemos verlos. Da igual lo que hagamos, de nada sirve que corramos o que intentemos huir. Vayamos donde vayamos, van a estar ahí, con nosotros y a nuestro alrededor. Cuando pienso en ello, me puede entrar hasta sensación de agobio, por lo que prefiero ignorarlo. Pero es imposible: siempre recuerdo que no estoy solo, aunque no vea a nadie a mi alrededor. Y así de inevitable, pero a la vez intrigante e interesante, es el mundo de los microorganismos.

Y es que cuando el zorro le descubrió al Principito que las cosas importantes en la vida son invisibles a los ojos, bien podría estar hablando de la importancia de los microorganismos en el mundo, en nuestras vidas y en nuestra sociedad. Sin ellos, nuestra vida sería muy diferente; es más, es bastante posible que, sin ellos, no existiera la vida tal y como la conocemos. Los microorganismos son imprescindibles para tantos procesos que suponen una pieza clave en una infinidad de fenómenos. Muchos de ellos son desconocidos, pero otros tienen un efecto beneficioso para nuestro cuerpo; y, por supuesto, otros, desgraciadamente, nos pueden causar enfermedad.

HONGOS: MÁS ALLÁ DE LAS SETAS

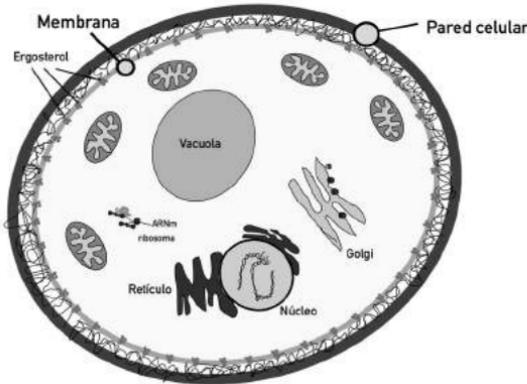
Cuando hablamos de microorganismos hay que tener en cuenta que hablamos de un grupo de seres vivos muy variable: bacterias, algunos parásitos, protozoos, amebas y, por supuesto, hongos. En este último caso se da una circunstancia muy curiosa ya que nos podemos estar refiriendo tanto a organismos macroscópicos (principalmente setas) como a seres microscópicos. Y es que las setas que nos encontramos en el campo y los hongos que con frecuencia contaminan el pan de molde, las frutas y otros alimentos tienen mucho más en común de lo que podría imaginarse a primera vista. En primer lugar, todos los hongos presentan similitudes en la estructura celular (figura 1). Principalmente, contienen una pared celular alrededor de la membrana plasmática. Esta es una diferencia con las células de los mamíferos. Las células de los humanos y de los animales vertebrados tienen solo como cubierta protectora la membrana plasmática, que podría compararse con la piel humana. En cambio, los hongos tienen una segunda capa protectora, la pared celular, que podría asemejarse al jersey que usa una persona para protegerse del ambiente exterior y no caminar con el pecho descubierto. La pared celular está presente en otros organismos, como bacterias o plantas. Sin embargo, en todos los hongos, la estructura de la pared celular es parecida y, en particular, comparten un componente, llamado *quitina*, que es diferente a la pared que nos encontramos en bacterias o plantas.

Los hongos macroscópicos y microscópicos también se parecen en su ciclo de vida y en otros aspectos de su biología. Otra característica muy típica se encuentra a nivel de la membrana plasmática. En vertebrados, la membrana contiene un esterol llamado *colesterol*, cuya principal función es mantener la estructura y fluidez. Sin embargo, los hongos no tienen colesterol, sino otro esterol llamado *ergosterol*. Pero lo más concluyente son los análisis del material genético de todos los hongos, el famoso ADN. Por todas estas razones, el reino de los hongos agrupa gran cantidad de organismos, y su estudio y descripción requiere de varios expertos con diferente formación académica. Aunque el mundo de las setas es apasionante, en este libro trataremos sobre el otro grupo de

hongos, aquellos que no vemos, pero que nos rodean constantemente: los hongos microscópicos.

FIGURA 1

Dibujo esquemático de una célula fúngica



Fuente: Elaboración propia.

HONGOS MICROSCÓPICOS. ¿QUÉ SON Y CUÁNTOS, Y CÓMO NOS AFECTAN?

Entre los microorganismos, los hongos son uno de los grupos más grandes y se aíslan prácticamente de cualquier ambiente, superficie y organismo vivo (animales, plantas, invertebrados, etc.). De hecho, las últimas estimaciones indican que hay cientos de miles de especies de hongos microscópicos. Lo más interesante es que muchos de ellos todavía no se conocen, pero sospechamos que están ahí por el avance de la secuenciación masiva, que es una técnica que nos está abriendo nuevos horizontes en la identificación de organismos.

De manera general, los hongos microscópicos se dividen en dos grupos: hongos filamentosos y levaduras. Los primeros son aquellos que crecen formando filamentos alargados, mientras que las levaduras son capaces de mantenerse en forma unicelular durante la mayor parte de su ciclo de vida. Los hongos microscópicos pueden

reproducirse de manera asexual, en la que una célula da lugar a varias hijas. En el caso de los hongos filamentosos, las esporas, al germinar, forman un filamento, a partir del cual se forman estructuras especializadas que originan miles de nuevas esporas. Las levaduras tienen dos maneras de originar nuevas células. Una es por gemación, en la cual aparece en la célula *madre* una pequeña yema que va creciendo, y al final se separa, originándose la célula hija. Hay otro mecanismo, que es la septación, que implica que la célula madre se fragmenta originando dos células idénticas. Pero además, algunos hongos microscópicos también tienen reproducción sexual. En este tipo de reproducción, dos células de tipo sexual diferente se fusionan y originan una célula diploide, la cual, según la especie, puede reproducirse y mantener la diploidía, o entrar en meiosis y producir una progenie de esporas haploides.

Muchos hongos tienen aplicaciones en biotecnología, y se utilizan en procesos como la producción de proteínas, vitaminas o pigmentos. También son una fuente importante de medicinas que se usan de manera rutinaria, como es el caso del primer antibiótico descrito, la penicilina, descubierto por Alexander Fleming y aislado del hongo filamentoso *Penicillium notatum*. Además, los hongos tienen una gran influencia en lo que comemos y bebemos. Algunos hongos filamentosos participan también en la producción de quesos como el roquefort o el camembert, y en condimentos, como la salsa de soja. Y por supuesto, la levadura más famosa, *Saccharomyces cerevisiae*, tiene un impacto económico notable a nivel mundial, ya que gracias a su proceso de fermentación se producen el pan, el vino y la cerveza. ¿Podríamos acaso imaginarnos cómo sería nuestra sociedad sin estos microorganismos?

Pero los hongos microscópicos también tienen su lado negativo. Un ejemplo muy claro es su impacto en la agricultura, ya que algunos hongos son contaminantes frecuentes del maíz, arroz, tomates, trigo y otros cultivos, causando pérdidas anuales estimadas en miles de millones de dólares anuales. También participan en otros procesos dañinos, como la biodegradación de los ecosistemas. Y, por supuesto, algunos hongos también pueden causar enfermedad en los seres humanos.

HONGOS MICROSCÓPICOS ASOCIADOS A LOS HUMANOS

Durante toda nuestra vida, estamos en contacto con hongos microscópicos, ya que forman parte de lo que se llama nuestra *flora microbiana*. Y es que nuestro cuerpo contiene muchos más microorganismos de lo que nos podríamos imaginar. Por ejemplo, el peso total de los microorganismos que conviven con una persona adulta oscila entre 1,5 y 3 kg de nuestro peso corporal, lo cual es bastante significativo, ya que es bastante más de lo que pesan órganos tan importantes como los riñones o incluso el cerebro. Además, si pensamos en el número total de microorganismos de nuestro cuerpo, la magnitud es incluso más llamativa, ya que se estima que este número es mayor que el número total de nuestras células. Desde un punto de vista fisiológico, se sabe la función que tienen algunos de estos microorganismos, como es el caso de los del tracto intestinal, ya que muchas bacterias nos ayudan a digerir y asimilar determinados alimentos. Sin embargo, todavía no se saben exactamente todos los efectos que tiene la flora microbiana sobre nuestro funcionamiento, pero parece difícil pensar que no jueguen ningún papel. De hecho, hoy en día, una de las áreas de investigación más interesantes es describir cómo los microorganismos que nos rodean y nos ocupan participan en nuestro desarrollo y en el funcionamiento del cuerpo humano.

En el caso concreto de los hongos, se estima que en nuestro cuerpo habitan varios miles de millones de ellos. La mayoría se encuentran en la piel, en las mucosas y en el tracto intestinal. La gran mayoría son comensales, es decir, se encuentran alojados en estos nichos de manera natural sin producir ninguna alteración fisiológica. De hecho, algunos de ellos están tan habituados a nuestro cuerpo que es difícil encontrarlos en otros nichos u organismos.

Pero además, otros muchos los adquirimos del ambiente, con los que entramos en contacto, los inhalamos, o los ingerimos con los alimentos. Y este contacto es constante, ya que los hongos se encuentran en gran multitud de sitios, incluso flotando en el aire.

Y si estamos totalmente rodeados por esta clase de microorganismos, ¿cómo es posible que no nos enteremos de que los tenemos con nosotros? La principal razón es que nuestro cuerpo está en realidad preparado y habituado a estar en contacto con toda clase de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, virus y parásitos. Por ejemplo, las principales defensas de nuestro organismo se encuentran en las superficies exteriores, como la piel y las mucosas, que suponen una auténtica barrera selectiva que impide que cualquier cuerpo exógeno o microorganismo penetre en su interior. Y en realidad, este tipo de defensa no es extraño, ya que la mejor manera de evitar cualquier problema es evitar que tengamos visitantes indeseados. Si buscamos un ejemplo ilustrativo, podríamos pensar que antiguamente se seguía la misma estrategia al construir un castillo o una fortaleza. En su construcción se planificaba siempre la presencia de un foso o de una muralla prácticamente impenetrable para los enemigos.

Algunos de nuestros órganos, como el pulmón y el tracto intestinal, están continuamente expuestos a microorganismos del exterior. Pero, afortunadamente, estos órganos poseen un sistema de defensas muy específico y completo que impiden el crecimiento de microorganismos. Pero además, si alguna vez estos microorganismos logran penetrar en nuestro interior, también tenemos defensas específicas que impiden que se propaguen y nos causen enfermedades.

Desafortunadamente, hay situaciones en las que nuestro sistema inmune no es capaz de contener a los hongos microscópicos, apareciendo enfermedades fúngicas. En general, los hongos pueden causar diferentes tipos de enfermedades, pudiéndolas clasificar en superficiales, alérgicas, crónicas o diseminadas. Las enfermedades superficiales son aquellas que se producen en la piel, las uñas y las mucosas. Además, cuando entramos en contacto con determinados hongos, sus antígenos pueden inducir a reacciones alérgicas, que suelen afectar al aparato respiratorio. En estos casos, suele producirse una irritación e inflamación que produce problemas respiratorios. También pueden causar infecciones crónicas, en las que una cantidad del hongo permanece en un lugar del cuerpo durante largos periodos de tiempo. En cambio, las

infecciones diseminadas son aquellas en las que el hongo es capaz de invadir y colonizar el interior de nuestro cuerpo; en este caso pueden encontrarse en una gran variedad de órganos, como el hígado, el riñón, el bazo e incluso el torrente sanguíneo y el cerebro. En estos casos, ya no estamos hablando de infecciones que nos molestan un poco que podemos manejar o con las que podemos convivir (como puedan ser las superficiales). En este caso, tratamos de infecciones que suponen un riesgo real para la vida del paciente, y que con bastante frecuencia resultan en la muerte de la persona infectada. Por ello, a este tipo de alteraciones se les denomina *enfermedades fúngicas invasoras*, que serán las que ocupen una buena parte de este libro.

En general, en micología clínica las enfermedades fúngicas invasoras se dividen en tres clases, las cuales están determinadas por el tipo de hongo que las produce. Por ello, hablamos de infecciones causadas por hongos dimórficos, por levaduras o por hongos filamentosos. Todas ellas presentan unas características y peculiaridades diferentes en cuanto a las características de los hongos que las causan y el cuadro clínico que produce.

Aunque hemos definido tres tipos de enfermedades según el tipo de hongo involucrado en la infección, desde un punto de vista clínico se agrupan de manera general en dos clases: aquellas que afectan a personas sin ningún problema inmunológico y aquellas que se dan en pacientes que tienen su sistema inmune alterado y disminuido. Los hongos dimórficos pertenecen al primer grupo, mientras que las infecciones diseminadas por levaduras y hongos filamentosos se agrupan en el segundo grupo.

ENFERMEDADES DE LAS SUPERFICIES EXTERIORES NO INVASIVAS

Aunque posiblemente la mayoría de la gente lo desconoce, las infecciones superficiales causadas por hongos patógenos afectan a muchas personas; estimándose que ocurren al año alrededor de un billón de casos en el mundo. Afortunadamente, en la gran mayoría de los casos no se producen cuadros clínicos preocupantes o que comprometan la vida del paciente. Sin embargo, estas infecciones suelen ser molestas, y pueden alterar significativamente la calidad de vida de las personas afectadas.

El grado de enfermedad y molestia causada por estos hongos depende de la zona de la piel colonizada y de la respuesta que inducen en las personas. De una manera espacial, las infecciones fúngicas pueden causar infecciones superficiales, cutáneas, subcutáneas y de las mucosas.

INFECCIONES SUPERFICIALES

Las infecciones superficiales son las más inofensivas, y afectan principalmente a la piel (pitiriasis) y al tallo del cabello (dermatitis seborreica). Las principales manifestaciones clínicas son los

cambios de color en algunas zonas de la piel y un aumento de la cantidad de caspa del cabello. Normalmente, son infecciones asintomáticas, pero pueden afectar a superficies de la piel muy grandes. El hongo que causa este tipo de infecciones se llama *Malassezia*. Este hongo tiene una peculiaridad muy interesante. Aunque la mayoría de las especies fúngicas se encuentran en el ambiente y crecen en una gran cantidad de superficies y nichos, *Malassezia* se encuentra principalmente asociado a un hospedador y, de hecho, es muy difícil cultivarlo en los medios de laboratorio. La razón principal de este hecho es que *Malassezia* es un microorganismo que necesita para crecer una fuente de lípidos externos, ya que no puede sintetizar determinados ácidos grasos, por lo que se considera una levadura lipofílica. Por ello no crece en la mayoría de medios de cultivo, a no ser que se suplementen con estos componentes. Y esto mismo explica que *Malassezia* se aisle frecuentemente de zonas de la piel ricas en glándulas sebáceas, las cuales están compuestas de células muy ricas en lípidos. Las infecciones superficiales causadas por *Malassezia* son más frecuentes en regiones calurosas y húmedas, aunque también su aparición depende del estado de nutrición del individuo.

INFECCIONES CUTÁNEAS: LAS TIÑAS COMO LAS CAPILARES O EL FAMOSO 'PIE DE ATLETA'

Las infecciones cutáneas son aquellas que afectan a la piel, al pelo y a las uñas. Al igual que las infecciones superficiales, no se invaden tejidos vivos, pero puede haber presentaciones patológicas debido a metabolitos secretados por el patógeno, los cuales pueden producir una respuesta alérgica e inflamatoria. Los hongos que causan este tipo de enfermedad se denominan *dermatofitos*, y los principales pertenecen a las especies *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporus*. Muchos de ellos tienen la capacidad de utilizar como fuente de carbono una de las principales proteínas que componen la epidermis, el pelo y las uñas, que es la queratina, lo que les facilita poder adaptarse a este tipo de superficies

corporales. Según la zona del cuerpo afectada, estas enfermedades se denominan de una manera diferente, aunque comúnmente se conocen con el nombre de tiñas. Por ejemplo, aquellas que afectan al cuero cabelludo se denominan *Tinea capitis*; las que afectan al cuerpo, *Tinea corporis*; las que afectan a las ingles, *Tinea cruris*; y las que afectan a las uñas, *Tinea unguium*.

La tiña capilar fue una de las primera infecciones fúngicas confirmadas descritas en 1837 y 1840. Clásicamente, ha sido una de las enfermedades prevalentes de la humanidad. Aparece incluso en algunas obras de arte clásicas, como el cuadro de Murillo "Santa Isabel de Hungría curando a los tiñosos". Se ha conocido esta enfermedad como *ringworm* o, traducido, 'gusano anillado', lo que hace referencia a la forma redondeada de la zona irritada del cuero cabelludo afectado. Esta tiña causa picores, descamación de la piel y caída del pelo. Desde un punto de vista histórico, las tiñas capilares surgieron como un problema sanitario a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, cuando se observó que esta enfermedad aparecía con mucha frecuencia en los colegios, y que podía contagiarse, no solo entre los niños, sino también entre los profesores. La aparición de la tiña se asociaba a falta de higiene, y los niños afectados eran señalados y enviados a su casa hasta que se curaran. Por ello, se tomaron muchas medidas para intentar reducir la prevalencia de esta enfermedad. Una de ellas fue la aplicación de rayos X para depilar la zona afectada. Este tratamiento requería que los niños estuvieran inmóviles durante 40 minutos mientras se irradiaba la zona afectada, y se precisaban varios ciclos de irradiación. Este tratamiento se originó en el Reino Unido, pero se extendió a otras regiones de Europa, Israel y Estados Unidos. Incluso, UNICEF financió la compra de irradiadores para tratar a los niños. El tratamiento con rayos X se continuó aplicando hasta el desarrollo de la griseofulvina, que es un fármaco con actividad antifúngica. Sin embargo, las dosis administradas eran mucho más altas que las permitidas hoy en día, ya que desgraciadamente en aquella época no se conocía con detalle los efectos negativos de los rayos X. Diferentes estudios han demostrado que las personas con tiñas capilares tratadas con rayos X desarrollaron cáncer de piel,

cerebro y tiroides más frecuentemente. Además, muchos niños también murieron de manera prematura al recibir varios ciclos de irradiación.

Otro tipo de tiña que afecta a millones de personas en el mundo es la infección del "pie de atleta". Esta infección se manifiesta como pequeñas heridas localizadas entre los dedos de los pies, las cuales suelen ser bastante molestas, causadas principalmente por un hongo llamado *Trichophyton rubrum*. Este microorganismo se encuentra en múltiples nichos en el ambiente y, en el caso concreto del pie de atleta, se adquiere con gran frecuencia al caminar descalzo por zonas húmedas de lugares como piscinas y gimnasios. De ahí proviene el nombre de la dichosa infección. No es una infección grave, pero seguro que todos los deportistas o personas que frecuentan las piscinas la han sufrido en algún momento. Debo confesar que yo mismo la he padecido con cierta frecuencia, hasta que me habitué a no caminar descalzo y a usar siempre sandalias. Por lo general, desaparece al cabo de varios días, pero mientras tanto, pica y molesta.

Cuando estas infecciones se producen en las uñas, se denominan onicomycosis (*Tinea unguium*), y pueden causar alteraciones de estas estructuras durante periodos muy largos, hasta años. Inicialmente son asintomáticas y solo causan alteraciones estéticas, pero según se va desarrollando la infección suelen causar molestias, dolor al caminar e incluso pueden inducir a la caída de las uñas. Estas infecciones pueden afectar indistintamente a las uñas de las manos o de los pies y, aunque existen tratamientos, son realmente difíciles de eliminar.

La incidencia de las tiñas a nivel mundial es enorme. Por ejemplo, se estima que la tiña del cuero cabelludo afecta a unos 200 millones de personas, que el pie de atleta aparece en un 15-25% de las personas, y las onicomycosis se presenta en un 5-25% de las personas del mundo. Por lo tanto, estas enfermedades tienen una prevalencia muy significativa y, aunque no sean infecciones letales, su presencia está asociada a pequeñas molestias que no dejan de incomodarnos y no pasan inadvertidas.

INFECCIONES SUBCUTÁNEAS

La siguiente manifestación de las enfermedades superficiales es la infección subcutánea, la cual se produce cuando el hongo infecta las capas más profundas de la piel, afectando a la dermis, e incluso a los nódulos linfáticos. Estas infecciones son más frecuentes en regiones tropicales y subtropicales, y se adquieren por contacto con una serie de hongos que se encuentran en múltiples nichos en el ambiente, e incluso en animales domésticos. Entre ellos, el *Sporothrix* es un hongo que se encuentra en muchas plantas y animales, y que se da sobre todo en personas que trabajan en el campo y que, por lo tanto, están en contacto con dicho material. Curiosamente, también es un hongo que afecta a animales: por ejemplo, en los últimos años, ha sido una causa muy frecuente de infección en gatos en algunas regiones de Brasil, como Río de Janeiro y São Paulo.

Hay otras infecciones fúngicas subcutáneas que también merece la pena mencionar debido a que pueden ser muy frecuentes en algunas regiones del mundo. La primera es la cromoblastomicosis, que es una enfermedad que afecta a la piel a nivel subcutáneo y que se presenta principalmente en las extremidades inferiores. La cromoblastomicosis está causada principalmente por hongos con pigmentos que se encuentran en el suelo, madera y plantas, principalmente *Fonsecaea* y *Cladophialophora*. La infección se adquiere fundamentalmente a través de heridas en las extremidades, sobre todo en las piernas y en los pies, lo que facilita la entrada del hongo en el tejido subcutáneo. La infección suele ser crónica, o de crecimiento muy lento, y localizada alrededor de la zona de la herida. Inicialmente la enfermedad se manifiesta con la aparición de nódulos o pequeñas erupciones que no son muy dolorosas, pero causan picores. Sin embargo, con el paso del tiempo, la infección va progresando y puede producir unas alteraciones que hacen que la piel tenga forma de "coliflor" en la parte afectada. Aunque la cromoblastomicosis tiene una distribución global, tiene mayor incidencia en zonas tropicales y rurales, y está asociada principalmente a personas que trabajan en el campo (principalmente agricultores), con los pies descalzos, y en los que

por tanto es frecuente la presencia de heridas en los pies. Hay que tener en cuenta que el tratamiento puede durar años, y raramente la enfermedad se cura totalmente.

Otra de las enfermedades fúngicas subcutáneas frecuentes es la denominada *micetoma*. En realidad, esta enfermedad puede estar causada tanto por bacterias como por hongos, refiriéndose específicamente en este último caso como *eumicetoma*. Se cree que el micetoma fue la primera enfermedad fúngica descrita en la literatura, en India 2000 años antes de Cristo. Los principales hongos involucrados pertenecen a los géneros *Madurella*, *Acremonium*, *Aspergillus* y *Scedosporium*. En este caso, la proliferación del hongo suele afectar también a los huesos subyacentes. Se caracteriza por un aumento de volumen de la zona afectada y fistulas a través de la cuales se liberan pus y granos que contienen los filamentos del hongo. A nivel global, la infección se adquiere de manera similar a la cromoblastomycosis, es decir, por heridas en las extremidades, y se presenta con más frecuencia en África, América Central, Sudamérica e India. Es frecuente que la hinchazón produzca malformación e incapacidad de las extremidades (principalmente las piernas), con lo que puede ocasionar que el paciente afectado pueda llegar a necesitar el uso de muletas para poder caminar normalmente.

INFECCIONES DE LAS MUCOSAS: LA CANDIDIASIS VAGINAL Y LA OROFARÍNGEA

Además de la piel, algunas de nuestras superficies exteriores están compuestas por mucosas, que son membranas que secretan sustancias viscosas para protegernos. Las mucosas no solo están en la superficie, sino que también se encuentran rodeando a múltiples órganos. En lo que respecta a superficies exteriores u órganos expuestos al exterior, las principales mucosas se encuentran en la boca, los orificios nasales, los pulmones, el aparato digestivo y las zonas genitales, principalmente la vagina.

Algunas de estas zonas están colonizadas por hongos, principalmente por especies del género *Candida*, que a lo largo del libro va a ocupar muchas páginas, ya que es posiblemente la levadura

comensal más frecuente del ser humano. En particular, *Candida* se aísla frecuentemente de la boca y de la vagina y, en condiciones normales, ni nos enteramos de que la tenemos en nuestro cuerpo. Sin embargo, hay ocasiones en que esta levadura puede proliferar y causar enfermedades en las mucosas, que pueden tener diferente grado de gravedad. Las dos presentaciones más típicas son la candidiasis vaginal y la candidiasis orofaríngea.

CANDIDIASIS VAGINAL

Muy posiblemente, todos los lectores han oído hablar o han leído sobre esta afectación. Y desgraciadamente, con toda seguridad, muchas de las mujeres que lean este libro no solo la conocen, sino que posiblemente la han padecido o conocen a alguien que la sufra. Y es que la candidiasis vaginal es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes. Se estima que alrededor de un 50-75% de las mujeres tienen un episodio de candidiasis vaginal durante su vida, lo cual supone una incidencia tremendamente significativa. Y además, es frecuente que haya episodios de repetición, de manera que algunas mujeres sufren esta infección más de una y dos veces a lo largo de su vida. Se estima que se diagnostican alrededor de 135 millones de casos anuales, lo cual es una cifra realmente llamativa. Los principales síntomas son picores, inflamación, irritación, sarpullidos de la zona vulvovaginal y sensación de dolor y quemazón al orinar o durante la práctica del sexo. Además, también es frecuente encontrar secreciones vaginales de aspecto cremoso. Aunque esta enfermedad no supone ningún riesgo para la vida de la paciente, puede ser tan dolorosa y molesta que en muchas ocasiones perjudica de manera considerable la calidad de vida de la mujer afectada. Por ello, es necesario conocer bien su origen y diagnosticarlo lo más precozmente posible.

Existen múltiples causas que pueden predisponer a sufrir este tipo de infecciones. Muchas están relacionadas con cambios en la composición de la microbiota de estas mucosas. Por ejemplo, tratamientos con antibióticos pueden hacer que se reduzca la población bacteriana de la flora y, por lo tanto, favorecer la proliferación de las levaduras de *Candida*. Otras causas pueden ser

defectos en el sistema inmunitario, el embarazo (que produce una bajada de las defensas de la mujer), diabetes, altos niveles de estrógenos, dietas inapropiadas (como aquellas muy ricas en azúcares) e incluso el estrés. Y, posiblemente, hay más causas todavía no conocidas que favorecen la aparición de la candidiasis vaginal. Así pues, resulta fácil entender la alta incidencia de esta enfermedad.

El tratamiento de la candidiasis vaginal puede abordarse de diferentes maneras. Por supuesto, existen fármacos cuyo objetivo será inhibir el crecimiento de la *Candida*. Pero, en paralelo, también en ocasiones se recomiendan terapias cuyo principal objetivo es reconstituir la flora normal de la mucosa, lo cual puede *per se* contener el crecimiento y la proliferación de esta levadura. Es frecuente recomendar, además de los fármacos adecuados, el consumo de yogures, que contienen bacterias acidófilas que pueden facilitar la recuperación de la flora bacteriana normal. Desgraciadamente, en muchas ocasiones el tratamiento no es lo efectivo que nos gustaría, y es frecuente que muchas mujeres (alrededor del 5-10% de los casos) sufran episodios repetitivos de candidiasis vaginal, por lo que es necesario realizar seguimientos periódicos con un ginecólogo especializado.

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

La cavidad bucal está colonizada por una gran cantidad de microorganismos, principalmente bacterias y levaduras. Estos microorganismos normalmente no causan ninguna alteración, pero en ocasiones puede haber un desbalance y algunos de ellos pueden proliferar e invadir la mucosa bucal. Este es el caso de la candidiasis orofaríngea, donde se produce una invasión de la mucosa de la boca y de la faringe de levaduras del género *Candida*. Esto produce la aparición de placas blancas en la cavidad bucal (lengua, paladar, labios) y faringe. Este tipo de infección está muy asociada a enfermos con VIH, aunque también se da en niños lactantes, diabéticos, personas con implantes dentales y con cáncer. Normalmente, la infección es asintomática, pero en pacientes con el sistema inmune debilitado (como personas con VIH o cáncer) puede ser molesta, produciendo inflamación e irritación, dolor,

picor, dificultad para tragar y pérdida de apetito. Se ha estimado que el número de casos es de unos 5-10 millones de personas a nivel global, muchos de ellos asociados al VIH. La mejor prevención de la candidiasis orofaríngea es mantener una limpieza bucal óptima, usando, por ejemplo, enjuagues con desinfectantes y con limpieza dental frecuente. En los niños, la candidiasis orofaríngea suele desaparecer al cabo de varias semanas, pero pueden transferirlo a la madre durante la lactancia del bebé, causando irritación y dolor de los pechos. En los adultos, la enfermedad puede perdurar durante meses. Además, también es frecuente que haya episodios de repetición. El tratamiento está basado en el uso de fármacos antifúngicos, que suelen ser muy efectivos, pero plantean el problema de la selección de cepas resistentes.

ENFERMEDADES FÚNGICAS PRIMARIAS CAUSADAS POR HONGOS DIMÓRFICOS

HONGOS DIMÓRFICOS: ¿QUÉ SON Y POR QUÉ SE LLAMAN ASÍ?

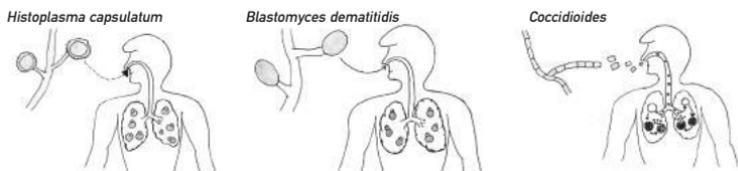
Una característica de los hongos es su capacidad de cambiar de forma según las condiciones ambientales. Esta propiedad la encontramos en prácticamente todas las especies fúngicas, aunque, como ocurre con toda regla, siempre hay alguna excepción que ya comentaremos.

Cuando miramos los hongos al microscopio, podemos encontrarlos en forma de blastoconidias (células individuales con capacidad de replicarse y originar células hijas), esporas, clamidosporas, filamentos, hifas, pseudohifas y varias más. Y en este contexto se definen los hongos dimórficos. Es importante entender desde un punto de vista clínico el concepto de hongo dimórfico, ya que no se refiere a cualquier hongo que cambie su morfología. De hecho, la mayoría de hongos pueden cambiar su morfología, pero no se consideran estrictamente dimórficos. Un ejemplo es la levadura *Candida albicans*, la cual hemos mencionado en el capítulo anterior como un agente causante de infecciones de las mucosas. *Candida albicans* puede encontrarse en forma de levadura

unicelular o filamentososa (hifa o pseudohifa), cuando se encuentra algún factor exógeno inductor, como el suero de los mamíferos. Sin embargo, *Candida albicans* no es una levadura dimórfica desde un punto de vista clínico.

FIGURA 2

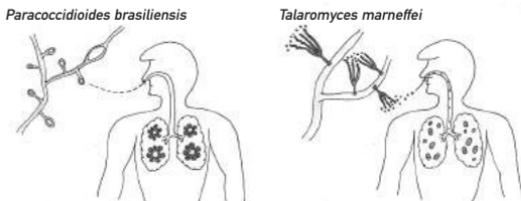
Representación de la morfología de los hongos dimórficos *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides* en el ambiente (izquierda de cada figura) y en los pulmones (derecha de cada figura)



Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 3

Representación de la morfología de los hongos dimórficos *Paracoccidioides* y *Talaromyces* en el ambiente (izquierda de cada figura) y en los pulmones (derecha de cada figura)



Fuente: Elaboración propia.

Y si no se considera hongo dimórfico al cambiar simplemente de morfología, ¿qué es en realidad un hongo dimórfico? Hay dos conceptos importantes que definen esta clase de microorganismos. En primer lugar, se consideran hongos dimórficos aquellos que se encuentran en el ambiente en un tipo de morfología (principalmente filamentososa), pero que al entrar en contacto con el ser humano se transforman en levaduras unicelulares. De hecho, se cree que el principal factor que regula este cambio es la temperatura, ya que pasan a la fase de levadura a una temperatura fisiológica de 37 °C. Normalmente, se adquieren por la inhalación

de las esporas derivadas de los filamentos y, por ello, suelen alojarse en primer lugar en los pulmones. En las figuras 2 y 3 se representan esquemáticamente las transiciones morfológicas de los principales hongos dimórficos. Pero existe otro concepto clínico importante que separa a estos hongos del resto, y es que pueden originar infecciones diseminadas en personas que en principio no tienen ningún defecto inmunológico, y por ello, los consideramos inmunocompetentes. Por ello, estas enfermedades se definen como "primarias".

Además, hay otra característica de este tipo de enfermedades, y es que, como veremos en breve, suelen tener su origen en una localización geográfica definida y concreta. Por ello, se consideran con el nombre de infecciones *endémicas*. Sin embargo, eso no quiere decir que no puedan darse en cualquier región del mundo, ya que en el mundo globalizado en el que vivimos, el continuo movimiento de personas contribuye de manera significativa a la expansión de toda clase de microorganismos y enfermedades por el mundo. De hecho, en nuestro país, la presencia de este tipo de infecciones suele asociarse a pacientes que han vivido o han visitado estas zonas geográficas en el pasado. Y es importante considerar que la adquisición de este tipo de patógenos no implica una enfermedad inmediata, como puede ocurrir en otros casos (por ejemplo, con infecciones virales como el Ébola, el Zika o el virus del Crimea Congo, que son de rabiosa actualidad), sino que pueden permanecer en nuestro organismo de manera latente durante años, y sin saber todavía muy bien por qué, en un momento determinado, desarrollar una enfermedad que normalmente es peligrosa para la salud.

Y como se podrá imaginar el lector, si los hongos dimórficos son capaces de infectar a personas sanas, el riesgo aumenta si entran en contacto con ellos pacientes que tienen alguna alteración inmunológica. De hecho, los cuadros clínicos más graves suelen estar asociados a personas que padecen otro tipo de enfermedades, como neutropenias, leucemias y, muy especialmente, el sida, una infección vírica que reduce nuestras defensas de manera significativa.

A continuación vamos a mencionar brevemente las principales características de los hongos dimórficos, no con el objetivo de

que el lector recuerde los nombres raros, sino para dar una visión general de la importancia global de estas enfermedades, desconocidas para la mayoría de las personas.

HISTOPLASMOSIS

Quizás el hongo dimórfico mejor caracterizado sea el llamado *Histoplasma capsulatum*, el cual se encuentra en múltiples nichos en el ambiente, como suelo, polvo y pájaros. Un aspecto muy interesante de este hongo es que se ha asociado fuertemente a murciélagos. En este contexto, merece la pena detenernos un momento ante estos curiosos animales, que son los únicos mamíferos que pueden volar gracias a las alas de sus extremidades superiores. Los murciélagos juegan un papel muy importante en muchos procesos, ya que participan en la dispersión de semillas, en la repoblación de determinadas plantas y en la polinización. Además, son depredadores de múltiples insectos que tienen efectos deletéreos para plantaciones, y sus excrementos son muy ricos en nitrógenos y actúan como fertilizantes biológicos. Sin embargo, curiosamente, los murciélagos han tenido siempre una mala reputación entre los humanos, y un ejemplo es cómo se han tratado clásicamente en la literatura, llegando a ser considerados como la forma de los vampiros. Más allá de la literatura, y sin olvidarnos de los efectos beneficiosos que tienen en los ecosistemas, quizás hay suficientes argumentos para tener respeto al contacto directo con los murciélagos. Y es que no se sabe muy bien por qué, pero los murciélagos son portadores de una gran cantidad de microorganismos que nos pueden causar enfermedad. Es bien conocido que los murciélagos pueden transmitir muchas enfermedades víricas, como ébola, fiebre hemorrágica de Marburgo, SARS (síndrome respiratorio agudo severo), MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio) y la rabia, entre otras. Y en el caso de los hongos, está muy documentado que los murciélagos son portadores de *Histoplasma capsulatum*, ya que se aísla con gran frecuencia de los excrementos de estos animales. Aunque no se ha demostrado exactamente que exista una transmisión directa, se ha detectado que la histoplasmosis se da con relativa frecuencia en personas expuestas a estos animales, como

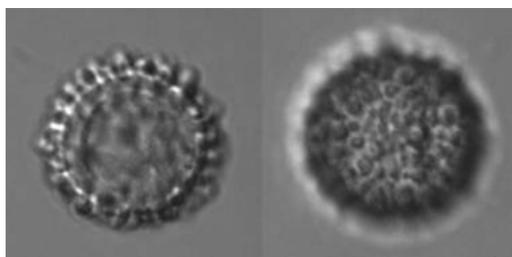
mineros, geólogos exploradores de cuevas y granjeros que utilizan el excremento de murciélagos como fertilizante. De hecho, se ha llegado a denominar a la histoplasmosis como *la enfermedad de las cuevas*.

El *Histoplasma* tiene una distribución mundial, aunque se aísla con mayor frecuencia en algunas regiones del este de Asia, África e India, entre otros. Pero si hay una zona geográfica que se asocia especialmente con la histoplasmosis se encuentra en el valle de los ríos Misisipi y Ohio, pues se estima que entre el 60-90% de las personas que viven en estas regiones han estado expuestas alguna vez a este hongo. Por ello, en Estados Unidos, la investigación de la histoplasmosis ha tenido especial interés en el área de la biomedicina. No se sabe con exactitud su incidencia global, pero se estima que hay alrededor de 50 millones de personas infectadas por este patógeno y portadoras sin que tengan ninguna sintomatología, y se cree que podría causar alrededor de 100.000 infecciones diseminadas anualmente.

Aunque la infección puede permanecer latente durante mucho tiempo, puede manifestarse como tos, fiebre leve y problemas pulmonares, agravándose la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos, principalmente afectados por VIH.

FIGURA 4

Fotografías de macroconidias que emergen de los filamentos de *Histoplasma capsulatum*



Fuente: Elaboración propia.

Desde un punto de vista morfológico, *Histoplasma* en el ambiente se encuentra en forma de filamentos, al final de los cuales aparecen unas células muy típicas (llamadas macroconidias) de borde muy irregular (figuras 2 y 4). También merece la pena señalar

que, una vez inhaladas las esporas, este hongo desarrolla una estrategia de supervivencia muy particular, ya que es un patógeno intracelular. Esto significa que *Histoplasma* se encuentra principalmente dentro de las células fagocíticas de nuestro cuerpo, que son aquellas encargadas de internalizar y eliminar cuerpos extraños. De hecho, el nombre de *Histoplasma* proviene de esta característica, ya que inicialmente fue descrito como un hongo que se encontraba en el citoplasma de los histiocitos, que es uno de esos tipos de células de nuestro sistema inmune con capacidad fagocítica.

BLASTOMICOSIS

La blastomicosis es una enfermedad causada por el hongo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*, el cual se encuentra principalmente en suelos húmedos y materia orgánica en descomposición, como hojas y maderas. Al igual que la histoplasmosis, se considera endémica principalmente de Estados Unidos, sobre todo de la zona este, y también de algunas regiones de Canadá, Centroamérica y algunos países de Asia. Tras la inhalación de esporas y paso a la fase de levadura, estas pueden permanecer en los pulmones, o diseminarse a través de la sangre a la piel, huesos, articulaciones y órganos como el sistema nervioso central. Afortunadamente, la incidencia de esta enfermedad es relativamente baja.

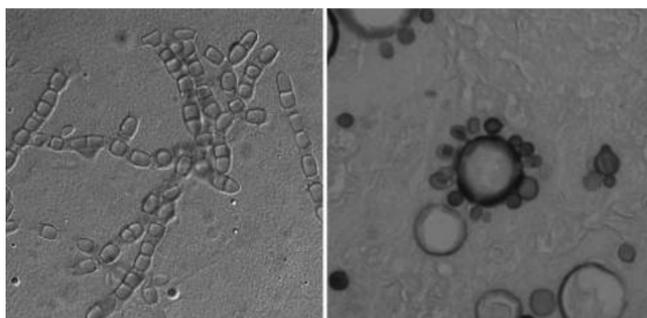
COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis es otra enfermedad fúngica primaria causada por el hongo *Coccidioides*. Este hongo se aísla principalmente en regiones de Estados Unidos desérticas y calurosas, como Arizona, Texas, Nuevo México y California, principalmente. La incidencia de la coccidioidomicosis incrementó en esas regiones de Estados Unidos a mediados del siglo XX. Se observó incluso que su incidencia aumentó significativamente en la Segunda Guerra Mundial en los soldados americanos que se entrenaban en esas zonas geográficas y en los prisioneros alemanes. En concreto, en Florence, Arizona, se retuvo a cerca de 13.000 prisioneros, entre los cuales la incidencia de la coccidioidomicosis aumentó de

manera significativa, por lo que tuvieron que ser trasladados a otros lugares para no violar los acuerdos de la Convención de Ginebra sobre los derechos de los prisioneros de guerra. Curiosamente, se han observado diferentes brotes de coccidioidomicosis, que se han asociado a sequía e incluso a terremotos (que favorecen la dispersión de esporas del suelo), como ocurrió en California en 1994. Se estima que solo en Estados Unidos este patógeno causa enfermedad en alrededor de 25.000 personas anualmente, aunque también tiene incidencia en otras regiones como países de América Central y Sudamérica.

FIGURA 5

Fotografías de la fase filamentosa de *Coccidioides* (izquierda) y de las levaduras típicas en forma de 'timón de barco' de *Paracoccidioides* (derecha)



Fuente: Elaboración propia. La imagen de la derecha ha sido donada por el doctor Carlos Tabora y la doctora Martha Uran de la Universidad de São Paulo.

Los filamentos son muy característicos, ya que tienen múltiples septos, que pueden originar células de aspecto cuadrangular denominadas artroconidias (figuras 2 y 5). Como ocurre con otros hongos dimórficos, la infección se adquiere por inhalación de las esporas y puede eliminarse por nuestro sistema inmune, o alojarse en el pulmón, desde el cual puede diseminarse a otros lugares de nuestro cuerpo. Una vez en nuestro cuerpo, la principal característica de este hongo es que forma unas estructuras muy típicas llamadas *esférulas*, que son una especie de grandes sacos de aspecto esférico, los cuales están rellenos de esporas de tamaño más pequeño. La presencia de estas esférulas en nuestro cuerpo

supone un riesgo importante, ya que cuando estas se rompen causan la liberación de decenas y centenas de esporas que colonizan nuestros pulmones con facilidad.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Merece la pena mencionar otra enfermedad endémica de algunas zonas de Sudamérica y que se denomina *paracoccidioidomycosis*, la cual está causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. Tal y como su nombre indica, este hongo se aísla principalmente en determinadas regiones de Brasil, aunque también se puede encontrar en otros países de esa zona geográfica. De hecho, esta enfermedad se ha convertido en una de las micosis invasivas más importantes en el centro y el sur de América. No se conoce bien el nicho ambiental de este microorganismo, pero la infección se da con más prevalencia en personas que trabajan en zonas rurales. Curiosamente, es una enfermedad que afecta con mucha mayor frecuencia a hombres que a mujeres, lo cual puede deberse a que los trabajadores masculinos en el campo de estas regiones suponen una mayor proporción que la de las mujeres. Sin embargo, también parece que los estrógenos producidos por la mujer inhiben la transición dimórfica y, por lo tanto, podrían contribuir a controlar la infección. Tras la inhalación, la enfermedad puede permanecer en el pulmón y no presentar manifestaciones clínicas, pero también puede producirse una enfermedad crónica con síntomas leves durante largos periodos de tiempo (tos, fiebre), o dar una infección pulmonar aguda, que puede alterar gravemente la capacidad respiratoria del paciente. De hecho, muchos de estos síntomas pueden confundirse con otras enfermedades, como la histoplasmosis o la tuberculosis. La enfermedad más grave se produce cuando hay alguna alteración del sistema inmune, llegando a diseminarse a otros órganos. Además, también puede causar enfermedades cutáneas y de las mucosas, formándose úlceras sobre todo en la boca y en la nariz. La característica morfológica más típica de este microorganismo es la aparición de unas levaduras que se dividen a la vez por múltiples sitios, dando lugar a formas que se asemejan a la rueda de un timón (figuras 3 y 5).

TALAROMYCES MARNEFFEI

El último hongo dimórfico que vamos a describir se llama *Talaromyces marneffe*, y presenta unas peculiaridades muy características. En primer lugar, tiene una localización muy restringida, ya que se encuentra principalmente en regiones del Sudeste Asiático, como Tailandia, Vietnam, China, Hong Kong, India, Indonesia, Laos y Camboya. Y, de hecho, la mayoría de los casos se dan en personas que viven en esas regiones o en viajeros que han visitado y adquirido el patógeno en esos países, y luego han desarrollado la enfermedad en otras zonas. Aunque *Talaromyces marneffe* es un hongo dimórfico y puede causar enfermedad en pacientes inmunocompetentes, su mayor prevalencia se da en pacientes con el VIH. No se sabe con exactitud su nicho ambiental, pero se sabe que este hongo es un comensal de un animal típico del Sudeste Asiático, las ratas del bambú. El primer caso de infección por este hongo ocurrió, de hecho, en este animal, en una rata de laboratorio del Instituto Pasteur de Indochina en 1956. De hecho, el nombre de este hongo hace honor al director del Instituto Pasteur de Indochina en esos años, Hubert Marneffe. Posteriormente, en el transcurso de investigaciones de la patogénesis de *Talaromyces marneffe* en animales en ese instituto, ocurrió el primer caso de infección en humanos, que fue debido a un accidente del laboratorio. Un científico que estaba inoculando hámsteres para investigar su virulencia se pinchó accidentalmente con la aguja de una jeringuilla que contenía al hongo. Este investigador desarrolló un pequeño nódulo en la zona de infección, pero afortunadamente se curó con tratamiento antifúngico. El primer caso de infección natural ocurrió en un misionario de Estados Unidos que vivió durante años en el Sudeste Asiático y que padeció la enfermedad de Hodgkin. Posteriormente, su incidencia aumentó de manera significativa asociada a la emergencia del VIH, y sigue teniendo una prevalencia importante en esas regiones en las que la terapia antirretroviral no está disponible. Algunas infecciones en humanos se han asociado a la ingestión de ratas. Además, también se encuentra en el suelo, y puede adquirirse por inhalación, como ocurre con los otros hongos dimórficos.

ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS OPORTUNISTAS, ENFERMEDADES CRÓNICAS Y ALERGIAS

Hasta el momento, hemos hablado de aquellos hongos que nos causan infecciones superficiales, o de aquellos que están asociados a determinadas regiones geográficas. Pero en el campo de la micología clínica, la principal preocupación actual son los hongos que causan infecciones diseminadas en prácticamente todos los países del mundo, y cuya incidencia es significativa tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. De hecho, la incidencia de estas enfermedades ha aumentado de manera significativa en las últimas décadas, por lo que su estudio se ha convertido en un área importante en la biomedicina. Las infecciones en las que principalmente nos vamos a centrar en este y en los próximos capítulos son responsables mayoritariamente de enfermedades invasoras, que suponen un riesgo muy importante para la vida del paciente, pero se diferencian de las micosis primarias descritas en el capítulo anterior en el tipo de pacientes al que afectan, y en los microorganismos responsables. Además, hay otros tipos de enfermedad, como la persistencia del hongo durante largos periodos de tiempo o las alergias, cuya incidencia es notoria y pueden causar alteraciones muy significativas en el bienestar de los pacientes afectados.

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD FÚNGICA INVASORA OPORTUNISTA?

Las enfermedades que vamos a tratar a continuación son aquellas que afectan principalmente a pacientes que tienen problemas serios a nivel inmunológico y que, por lo tanto, no pueden contener o defenderse frente a microorganismos que normalmente no causan alteraciones. Por ello, se denominan de manera general con el término de *infecciones oportunistas*, ya que estos microorganismos no hacen más que aprovechar la "oportunidad" de replicarse en ausencia del sistema inmune. En este sentido, es pertinente recordar que durante nuestra vida estamos expuestos a la interacción con una gran cantidad de hongos, algunos de los cuales son comensales de nuestro cuerpo, y otros los adquirimos ocasionalmente del ambiente. Si normalmente los distintos componentes del sistema inmune se ocupan de que estos hongos no nos afecten, la situación es diferente en aquellas personas inmunodeprimidas. En estos casos, existe un riesgo muy importante de que algunos hongos puedan penetrar, adaptarse a nuestro ambiente corporal y diseminarse a través del torrente sanguíneo a nuestros órganos internos, lo que causa cuadros clínicos muy graves. La situación es tan preocupante que la tasa de mortalidad de estas infecciones oportunistas es muy alta, oscilando entre el 20 y el 90% según el tipo de paciente y de infección.

Por ello, y para exponer este tipo de enfermedades de otra manera, podríamos pensar que determinados hongos se pueden comportar como en el caso del doctor Jekyll y el señor Hyde. En esta obra maestra de Robert Louis Stevenson, se narra la historia de un doctor ejemplar que pretende encontrar una poción capaz de separar el lado bueno del lado malo de las personas, lo cual le lleva a convertirse en el señor Hyde, una persona oscura, trastornada, violenta y capaz de lo peor. En esta comparación, los hongos oportunistas se comportan igual, ya que en ocasiones los consideramos como microorganismos inofensivos (como puede serlo el doctor Jekyll), pero esos mismos hongos pueden convertirse en una especie de señor Hyde. Esta dualidad es posiblemente lo que mejor explica el término *oportunista*.

Por ello, y siguiendo con este ejemplo, es muy importante entender cuál es la "poción" que transforma a los hongos inofensivos en patógenos y causantes de enfermedad. Y, posiblemente, este es uno de los aspectos más relevantes que hay que investigar y entender para poder controlar la incidencia de estas enfermedades. Afortunadamente, sabemos mucho sobre esta "poción" fúngica, y podemos asegurar que es una fórmula muy compleja compuesta de muchos elementos. Algunos están obviamente producidos por los hongos, y son todos aquellos que les permiten evadir la respuesta inmune y replicarse en nuestro cuerpo. Pero quizás, y aún más importante que estos factores, el principal componente de la "poción" que transforma a los hongos en patógenos es precisamente un aspecto de nuestro cuerpo, y es la alteración de nuestra respuesta inmune. Desde este punto de vista, se podría por tanto concluir que el principal factor de virulencia de los hongos patógenos es la disminución de nuestras defensas, que hace que nos convirtamos en una especie de medio de cultivo en el cual pueden crecer todos estos microorganismos. Por ello, a continuación describiremos cuáles son los principales tipos de pacientes con gran riesgo de padecer enfermedades fúngicas invasoras.

PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS EN NUESTRA SOCIEDAD E INFECCIONES FÚNGICAS

El aumento de las infecciones fúngicas invasoras está claramente asociado a una serie de cambios en medicina producidos en las últimas décadas. Durante este tiempo, nuestra medicina ha sufrido una evolución significativa, lo cual ha supuesto una clara mejora para las personas. Cada vez somos más capaces de desarrollar nuevas técnicas diagnósticas que nos permiten detectar precozmente las enfermedades. También se han desarrollado muchas nuevas terapias, como son la introducción de nuevos fármacos o la realización de nuevas intervenciones quirúrgicas, las cuales nos permiten poder tratar a un número cada vez mayor de pacientes. Pero el desarrollo de la medicina tiene un lado negativo, y es que en muchos casos estas intervenciones requieren una disminución del sistema inmunitario del paciente. Por ello, podríamos

considerar que el desarrollo de la medicina hace que en ocasiones seamos, de manera paradójica, también más sensibles a desarrollar infecciones oportunistas. En los siguientes párrafos describiremos cuáles son los principales tipos de pacientes que sufren enfermedades fúngicas invasoras con mayor prevalencia.

PACIENTES CRÍTICOS EN UCI

Una de las grandes mejoras de nuestros hospitales desde la segunda mitad del siglo XX es la creación de las unidades de cuidados intensivos, que son aquellas zonas en las que se trata a los pacientes que corren un grave riesgo por el fallo de uno o varios de sus órganos, pero que son susceptibles de recuperación. Estos pacientes, por su condición, son también más sensibles a sufrir enfermedades infecciosas. En el caso de los hongos patógenos, merece la pena mencionar el caso de los pacientes que han sufrido cirugía abdominal grave, como pueden ser aquellos que requieren la eliminación de algunas zonas del intestino por tumores. El intestino es una estructura que contiene una enorme cantidad de flora microbiana, que supone entre uno y dos kilos de nuestro peso corporal. Por ello, las heridas y cirugías de este órgano facilitan que determinados microorganismos salgan del intestino y, si el paciente tiene un estado grave de salud, pueden diseminarse y causar invasión de otros órganos.

PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

Los pacientes oncohematológicos son aquellos que presentan cáncer en las células sanguíneas. Uno de los tratamientos más comunes de pacientes oncohematológicos son los trasplantes de médula ósea, cuyo objetivo es reemplazar las células cancerígenas por otras normales. Para llevar a cabo este procedimiento, es preciso previamente eliminar la médula ósea cancerígena, lo cual se consigue mediante tratamientos con quimioterapia que suelen ir acompañados también de radioterapia. Como el lector se podrá imaginar, este procedimiento disminuye significativamente el sistema inmune del paciente, lo cual lo convierte en un caldo de

cultivo muy apetitoso para que hongos de nuestra microbiota o que adquirimos del ambiente puedan invadirnos y causar una enfermedad que complica todavía más el tratamiento del paciente.

TRASPLANTES DE ÓRGANO SÓLIDO

Otro de los grandes avances de la medicina de las últimas décadas ha sido el desarrollo de los trasplantes de órganos. Anteriormente, hemos citado el trasplante de médula ósea, pero también es frecuente realizar trasplantes de órganos sólidos, como del hígado, el pulmón, el riñón y el corazón. Es interesante resaltar que precisamente España es uno de los países con la tasa de trasplante por habitante más alta del mundo, el doble de la media europea. Por ejemplo, en los últimos años, el número de trasplantes en nuestro país ha ido aumentando progresivamente, y en el año 2017 se realizaron casi 5.500 intervenciones y cirugías de este tipo. Los trasplantes de órganos sólidos han permitido prolongar y mejorar la calidad de vida de cientos de miles de personas en el mundo. Sin embargo, los trasplantes tienen también inconvenientes, ya que el organismo puede reaccionar frente al órgano implantado y rechazarlo. Esto se produce porque nuestro cuerpo está preparado para responder frente a cualquier agente extraño y, por ello, los órganos de otra persona pueden llegar a ser reconocidos como órganos exógenos, lo que causa que nuestro cuerpo no los acepte. Para prevenir el rechazo, los trasplantes están acompañados con terapias inmunosupresoras de muy larga duración que disminuyen nuestro sistema inmune para evitar que ataque al nuevo órgano. En la actualidad, existen muchos tratamientos inmunosupresores, los cuales producen efectos secundarios, como toxicidad y aumento del riesgo de sufrir infecciones microbianas, entre las cuales se encuentran, por supuesto, infecciones por hongos patógenos.

Unos de los principales indicativos de las terapias inmunosupresoras que se utilizan en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido o en oncohematológicos es la disminución de neutrófilos, que son un tipo de células de nuestro sistema inmune que tienen un actividad antimicrobiana muy potente. Su disminución (lo cual se conoce con el nombre de *neutropenia*) supone un

riesgo muy grande para desarrollar enfermedad fúngica invasora, en particular cuando esta se produce de manera prolongada en el tiempo.

PACIENTES CON IMPLANTES QUIRÚRGICOS Y NUTRICIÓN PARENTERAL

Muchos de los tratamientos médicos requieren la introducción de fármacos directamente en la sangre del paciente. Este es el caso, por ejemplo, de algunos tipos de quimioterapia, lo que permite que el fármaco se difunda por nuestro organismo de manera más rápida que cuando se administra de manera oral, subcutánea o intramuscular. Para realizar este tratamiento, es preciso introducir un catéter que vaya directamente a nuestras venas. Cuando el tratamiento es de corta duración, se suelen utilizar los catéteres intravenosos convencionales, que son pequeños tubos de plástico de unos 2 cm que se introducen en las venas del brazo o de la mano. Sin embargo, cuando el tratamiento es de más larga duración, se suelen utilizar lo que se denominan los *catéteres venosos centrales* (CVC), los cuales van directamente a una vena más grande. Las venas más utilizadas en este caso son las subclavia, la femoral y las yugulares. Este tipo de catéteres tienen la ventaja de que permanecen colocados durante largos periodos de tiempo (incluso años) y permiten la inyección simultánea de varios fármacos y nutrientes, así como la administración de terapias en casa.

Otro tipo de catéteres muy utilizados son aquellos que permiten la administración de nutrientes directamente en sangre en aquellos pacientes con dificultades en la ingesta, lo cual se denomina *nutrición parenteral*. Muchos pacientes en estado crítico y en la UCI requieren de este tipo de nutrición.

Sin embargo, el uso y la manipulación de estos catéteres de manera prolongada tiene también inconvenientes. En el caso de las infecciones, la presencia de CVC o nutrición parenteral puede suponer una ruta de acceso de microorganismos directamente al torrente sanguíneo. Cuando esto pasa, los patógenos evaden de manera fácil las principales barreras de las que dispone nuestro cuerpo para protegernos. De manera intuitiva, y volviendo al ejemplo sobre los castillos y las fortalezas, un catéter puede

asemejarse a un túnel que excavan los enemigos para evitar las murallas. La situación es incluso más preocupante cuando pensamos que algunos de los fármacos que se introducen por el CVC van a disminuir nuestro sistema inmune, como puede ser la quimioterapia, lo que aumenta las posibilidades de que microorganismos que acceden a nuestra sangre puedan causarnos enfermedad.

Además, hay que tener en cuenta otro aspecto en pacientes con CVC o nutrición parenteral, y es que muchos microorganismos, sobre todo bacterias y hongos, pueden pegarse a la superficie interior de catéter, formando lo que se llaman *biofilms* o *biopelículas*, que formalmente se definen como una comunidad de microorganismos que crecen adheridos a una superficie. Un claro ejemplo de biofilms son las caries de los dientes. En el caso de los CVC y la nutrición parenteral, que se utilizan para introducir nutrientes en el cuerpo, se crea un ambiente óptimo para el desarrollo de los biofilms. La presencia de estas comunidades de microorganismos adheridas al catéter puede complicar mucho el tratamiento del paciente por varias razones. Primero, el biofilm supone una fuente continua de infección, por lo que hay un gran riesgo de recaer en la enfermedad invasora en el futuro. Pero, además, los biofilms tienen la propiedad de que son muy resistentes a los tratamientos con antibióticos o antifúngicos, mucho más que las células que se encuentran en suspensión. Por ello, en caso de formación de biofilm, no suele quedar más alternativa que retirarlo y cambiarlo.

EL VIH, EL VIRUS QUE CASI LO CAMBIÓ TODO

En el caso de algunas enfermedades fúngicas invasoras, la irrupción y emergencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), ha supuesto un factor de riesgo importante. La importancia de este virus (que ha sido tratada en otro libro de esta colección: Valero, Coiras, Díaz y Pérez, 2017) va más allá del impacto propio del sida. De hecho, y como curiosidad para el lector, el sida se identificó por primera vez en un paciente que tenía una enfermedad causada por un hongo (*Pneumocystis*), de la cual hablaremos más adelante. Sin entrar en muchos detalles, el VIH afecta principalmente a los

linfocitos CD₄, que son una pieza clave en nuestro sistema inmune. Uno de los criterios diagnósticos para evaluar el estado de evolución del sida es el número de linfocitos CD₄ en sangre. Cuando este número es muy bajo, es indicativo de que el VIH se está multiplicando. Y, en paralelo, nuestro cuerpo también está expuesto al desarrollo de otro tipo de infecciones. En el caso de los hongos patógenos, el VIH aumenta la probabilidad de sufrir infecciones por *Candida*. Por ejemplo, uno de los cuadros clínicos que pueden darse en pacientes con sida es el desarrollo de la candidiasis orofaríngea. También aumenta la probabilidad de sufrir enfermedades causadas por hongos primarios, los cuales han sido descritos en el apartado anterior. Pero hay dos hongos que causan enfermedad grave que están especialmente asociados a enfermos de sida, que son *Cryptococcus* y *Pneumocystis*, y que serán tratados en el capítulo 6 de este libro.

La incidencia del sida y su gravedad han sido afortunadamente controladas en países desarrollados gracias a la introducción de tratamientos antirretrovirales efectivos, que han hecho que hoy el sida pueda ser considerado una enfermedad crónica, y no necesariamente mortal. Sin embargo, en países que no tienen fácil acceso a esta terapia, continúa siendo un grave problema, lo mismo que ocurre con los hongos patógenos que pueden afectar a este tipo de enfermos.

EDAD EXTREMA. NEONATOS Y ANCIANOS

Los estudios epidemiológicos muestran que las enfermedades fúngicas invasoras no se dan por igual en todo tipo de personas. Por ejemplo, suelen darse más frecuentemente en hombres que en mujeres. Pero también hay un sesgo muy importante en lo que respecta a la edad, ya que son más prevalentes en pacientes neonatos o de edad avanzada que en niños, adolescentes o adultos. La principal razón de este sesgo es que precisamente los neonatos y las personas de edad avanzada comparten una característica, y es que su sistema inmune tiende a no estar plenamente desarrollado (en el caso de neonatos) o a mostrar signos de debilidad (en el caso de edad avanzada). Desgraciadamente, esto los hace más propensos a

desarrollar enfermedades fúngicas, cuando además se dan otras alteraciones como las descritas anteriormente. Por ejemplo, la aparición de enfermedades oncohematológicas o la necesidad de trasplantes suele ser mayor en pacientes de mayor edad. En el caso de los neonatos, cuando nacen antes del periodo normal de gestación, deben permanecer un tiempo (que puede ser largo) en incubadoras, y pueden requerir el uso de catéteres para la administración de alimentos, lo cual supone un riesgo para adquirir microorganismos, tal y como hemos descrito anteriormente.

PACIENTES CON TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son un grupo de fármacos que se utilizan para matar o inhibir el crecimiento de las bacterias. Desde que el primer antibiótico (penicilina) fue descubierto, su utilización ha supuesto una de las mayores revoluciones y mejoras de nuestra medicina. Pero su uso tiene una influencia sobre el desarrollo de las enfermedades fúngicas. Y el lector se preguntará qué tendrán que ver las bacterias con los hongos, y si no estaremos mezclando las churras con las merinas. Al fin y al cabo, si los antibióticos van dirigidos a las bacterias, ¿qué tienen que ver con los hongos? Pues sí tienen que ver, posiblemente mucho más de lo que nos podamos imaginar. Nuestra flora microbiana está compuesta por millones de microorganismos de diferentes clases, principalmente bacterias y hongos. Se estima que nuestro cuerpo tiene más células de microorganismos que células humanas. Una característica de esta población es que está en equilibrio, y un desbalance en su composición puede influir en el desarrollo del resto, ya que las diferentes especies compiten por nutrientes y, de hecho, el crecimiento de unas especies inhibe la replicación de otras. Los pacientes inmunodeprimidos suelen recibir muchos fármacos para tratar su enfermedad de base, pero también toman antibióticos para evitar el desarrollo de infecciones bacterianas. Por ello, al disminuir la proporción de bacterias se favorece que otro tipo de microorganismos, principalmente los hongos, tengan mayor oportunidad de utilizar más nutrientes y dividirse.

OTROS GRUPOS DE RIESGO

También hay otro tipo de pacientes con enfermedades en principio menos graves, pero que también aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad fúngica. Un ejemplo son los enfermos con diabetes no controlada. La diabetes es una enfermedad que causa niveles altos de glucosa por alteraciones en el metabolismo de la insulina, bien porque el organismo no la produce o porque no es capaz de reconocer su presencia. Aunque no se sabe muy bien la relación entre la diabetes y las enfermedades fúngicas, se ha especulado con que los niveles más altos de azúcar favorecen el crecimiento de los hongos. También se ha observado que los pacientes con diabetes pueden presentar alteraciones en el sistema inmune, lo que también facilitaría la replicación de este tipo de microorganismos.

Otro grupo de pacientes son aquellos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más conocida como EPOC. En estos pacientes hay una disminución de la función pulmonar debido a la obstrucción de las vías respiratorias. La principal causa es el tabaco o la exposición al humo y a la contaminación atmosférica. Muchos pacientes con EPOC grave requieren ingreso en la UCI, ventilación con oxígeno y administración de corticoides, que mejoran la función respiratoria debido a que son antiinflamatorios, pero también tienen un efecto inmunosupresor que favorece el crecimiento de hongos presentes en los pulmones. En particular, la EPOC tiene una asociación muy directa con la aspergilosis, que es una enfermedad fúngica causada por el hongo *Aspergillus* y que trataremos más adelante.

Por último, otro grupo de riesgo son pacientes con inmunoterapia, es decir, con tratamientos dirigidos a modular nuestra respuesta inmune. Existen muchas alteraciones causadas por un aumento de nuestro sistema inmune, como puede ser la artritis reumatoide y que, por lo tanto, deben ser tratadas con terapias que reduzcan ese exceso de inflamación, lo cual se puede producir bloqueando determinados componentes de nuestra respuesta inmune.

ENFERMEDADES CRÓNICAS

Los hongos microscópicos pueden también originar enfermedades crónicas, en las que nuestro organismo no puede eliminarlos, y permanecen adheridos a nuestros tejidos durante largos periodos de tiempo. En muchas ocasiones, podemos ser portadores del patógeno durante décadas sin que cause ninguna enfermedad hasta que haya alguna alteración de nuestra salud, lo que facilita la reactivación del hongo y su aparición. Este es el caso de muchos hongos dimórficos, *Pneumocystis* y *Cryptococcus* (sobre estos dos últimos hablaremos en el capítulo 6). Pero en otras ocasiones, la presencia crónica del hongo está asociada a enfermedades. Esto es muy frecuente en el caso de hongos filamentosos, principalmente *Aspergillus*, que pueden colonizar los pulmones de manera crónica durante meses en forma de nódulos que en ocasiones se confunden con lesiones cancerígenas o tuberculosis, causando fatiga, problemas respiratorios y tos.

Una de las enfermedades crónicas causadas por hongos con una incidencia muy significativa son las infecciones oculares, denominadas también *queratitis*. La mayoría de las *queratitis* fúngicas se dan en regiones tropicales (Sudeste Asiático principalmente), donde se estima que puede haber alrededor de un millón de personas afectadas por esta enfermedad. La gravedad de la *queratitis* fúngica es variable, pero puede llegar incluso a causar la pérdida de visión y ceguera si no es detectada precozmente y tratada adecuadamente.

Otra presentación crónica es la que se denomina *bola fúngica sinusal*, que se produce por acumulación de hifas en el interior del seno paranasal que no llega a invadir la mucosa. Esta presentación puede producir problemas respiratorios y dolor, puede perdurar durante años y normalmente requiere cirugía para eliminarse, además de tratamientos antifúngicos.

ALERGIAS Y ENFERMEDADES OCUPACIONALES

Otro de los cuadros clínicos que se presentan con mucha frecuencia cuando entramos en contacto con algunos hongos son las

alergias. Seguro que todos los lectores están familiarizados con las alergias, ya que afectan a entre un 10-40% de la población humana. Existen muchas clases de alergias, como las alimentarias, cutáneas y respiratorias asmáticas. La alergia no es más que una respuesta de nuestro sistema inmune frente a determinados estímulos (por ejemplo, el polen es uno de los más frecuentes). Un marcador clásico de reacciones alérgicas es la producción de anticuerpos de la clase IgE. Esta respuesta de nuestro cuerpo se puede manifestar de diferentes maneras, como picores, problemas respiratorios, inflamaciones, eccemas e irritaciones de la piel y náuseas. Pero pueden originar problemas más graves, como anafilaxia, que puede presentarse como mareos, desmayos, pulso débil o acelerado o constricción de las vías respiratorias que produce dificultad para respirar.

Los hongos tienen una cantidad de componentes que pueden inducir a reacciones alérgicas en algunas personas. En particular, las alergias están asociadas principalmente a la inhalación de hongos filamentosos como *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia* o *Penicillium*. Estos hongos suelen producir problemas respiratorios, y pueden afectar a las fosas nasales causando rinosinusitis, caracterizada por obstrucción nasal, pérdida de olfato y estornudos frecuentes. Pero también son muy frecuentes las alergias que afectan a nuestros pulmones, produciendo tos y asma. El impacto de las alergias causadas por hongos es también muy significativo, estimándose en más de 10 millones de personas afectadas a nivel global.

Las reacciones alérgicas a los hongos tienen una incidencia particular entre determinados trabajadores expuestos a ambientes en los que pueda haber una gran cantidad de esporas de hongos. Algunas de estas enfermedades ocupacionales de hecho tienen nombres definidos. Por ejemplo, la "enfermedad del pulmón del granjero" hace referencia a una hipersensibilidad en personas que trabajan en el campo, por lo que inhalan una gran cantidad de esporas de microorganismos (bacterias y hongos principalmente) que se encuentran en el heno o grano, los cuales pueden estar almacenados en condiciones de alta humedad que facilitan el crecimiento de los hongos. Además, los síntomas pueden depender de la estación del año, siendo más frecuentes en periodos

húmedos e invierno. Estos trabajadores pueden estar inhalando estos microorganismos durante mucho tiempo, lo que puede dar lugar a reacciones alérgicas. La enfermedad del pulmón del granjero puede dar lugar a enfermedades agudas (tos, fiebre, escalofríos y dificultad respiratoria) o crónicas (fiebre leve ocasional, pérdida de apetito y peso y dolores musculares y articulares crónicos). Por ello, es importante que estos trabajadores adquieran conciencia de los riesgos a los que están expuestos y apliquen medidas preventivas, como puede ser el uso de mascarillas, y se aseguren de que hay una correcta ventilación en los almacenes en los que trabajan. También hay estudios que han relacionado alergias en personas que trabajan en museos con la presencia de hongos en el ambiente. Y, de manera similar, hay más enfermedades que hacen referencia a la profesión de las personas y la exposición a hongos y sus alérgenos, como pueden ser la enfermedad de los trabajadores de las saunas, la enfermedad de los trabajadores de la malta, el pulmón del cuidador de setas, la enfermedad de los trabajadores de la pulpa de la madera, la enfermedad de los lavadores de quesos y la enfermedad respiratoria de los trabajadores del corcho o suberosis, entre otros. Incluso la levadura *Saccharomyces cerevisiae* ha sido relacionada con una enfermedad ocupacional muy frecuente, denominada el asma de los panaderos, los cuales están expuestos a una gran de alérgenos (harina, aditivos y hongos, entre otros).

RELACIÓN ENTRE HONGOS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ¿HAY REALMENTE ALGUNA CONEXIÓN?

La continua exposición de nuestro cuerpo a hongos y otros microorganismos hace que nuestro sistema inmune esté en continuo funcionamiento durante toda nuestra vida. Y, afortunadamente, en condiciones normales, es muy efectivo. Sin embargo, este "ataque" continuo podría tener consecuencias desconocidas. Por ejemplo, se ha planteado que el hecho de que nuestro sistema inmune tenga que responder continuamente a la larga pueda

contribuir al desarrollo de algunas enfermedades autoinflamatorias, como la artritis reumatoide. En este contexto, hay determinados estudios que merece la pena mencionar, y que sugieren la posibilidad de que las infecciones por hongos estén relacionadas con algunas enfermedades neurodegenerativas. Desafortunadamente, todavía no se sabe cómo se originan algunas de estas enfermedades como el alzhéimer o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En todos los casos, son enfermedades asociadas al envejecimiento y a la aparición de determinadas alteraciones que afectan a la funcionalidad del sistema nervioso. Cada vez se sabe mejor qué alteraciones son aquellas asociadas a la pérdida de actividad del sistema nervioso, pero todavía se desconocen con detalle cuáles son las causas que las originan. En este sentido, existen algunos estudios que describen la presencia de hongos en el cerebro de personas con alzhéimer o ELA¹. Este es un descubrimiento muy sugerente y que plantea una serie de hipótesis sobre el origen de algunas enfermedades neurodegenerativas. Por el momento, la presencia de hongos en el cerebro de los pacientes simplemente podría indicar que esas personas son más sensibles a desarrollar infecciones fúngicas invasoras y diseminadas. Sin embargo, también podría indicar que si los hongos consiguen llegar al cerebro en determinadas personas, podrían inducir a una serie de alteraciones y daños que desencadenarían el resto de alteraciones neuronales asociados a alzhéimer o ELA. Quizás hoy en día la evidencia científica no es suficiente para poder concluir que los hongos contribuyen a la aparición enfermedades neurodegenerativas, pero las implicaciones de estos hallazgos garantiza que se continúen con estas investigaciones en el futuro.

1. Se recomienda leer los trabajos del Dr. Luis Carrasco (Alonso *et al.*, 2014; Alonso *et al.*, 2015; Pisa *et al.*, 2015).

IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS IVASORAS Y PROBLEMAS ASOCIADOS

La aparición de una enfermedad fúngica invasora presenta muchos problemas para el paciente y para el Sistema Nacional de Salud. En primer lugar, hay que tener en cuenta el tipo de paciente afectado, que de por sí tiene una enfermedad inicial grave (cáncer hematológico, trasplante, cirugía grave, etc.). Estas enfermedades y su correspondiente tratamiento ya son procesos que provocan una alteración muy importante en la calidad de vida del paciente, quien debe soportar terapias agresivas y largas estancias en el hospital. Por ello, resulta especialmente injusto y dramático que la vida de estas personas pueda ponerse más en peligro por microorganismos a los que estamos perfectamente acostumbrados y de los cuales somos capaces de defendernos en condiciones normales. La aparición de enfermedades fúngicas invasoras precisa de terapias adicionales e incluso tratamientos invasivos, como cirugías y reemplazo de catéteres. Todo ello complica también la posible mejora de la enfermedad de base.

Hay varios aspectos que hay que considerar para entender las dificultades relacionadas con estas enfermedades, vinculadas con la mortalidad asociada y el coste que suponen para el Sistema Nacional de Salud.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD ASOCIADA

Desgraciadamente, el gran problema de las infecciones fúngicas invasoras es la alta tasa de mortalidad asociada. Según el tipo de paciente y el hongo involucrado, esta tasa oscila entre un 20 y un 90% de los casos, lo cual es inaceptablemente alto. Hay muchas cuestiones que contribuyen a la alta tasa de mortalidad, como son el diagnóstico tardío, problemas asociados a los tratamientos antifúngicos y el estado inmunológico del paciente, que en ocasiones es demasiado débil, lo cual complica su tratamiento. Como se describirá en los siguientes capítulos, el número de muertes debidas a enfermedades fúngicas invasoras es alto, superando con creces el millón de personas anuales. Esta mortalidad varía según el tipo de enfermedad, paciente y hongo causante de la enfermedad.

El porcentaje de los pacientes afectados que mueren por enfermedades fúngicas es también muy alto si se compara con otras enfermedades infecciosas. Según la especie, la mortalidad oscila entre un 20 y un 60% de los pacientes afectados, pero en algunos casos, como ocurre con algunos hongos multirresistentes, la mortalidad supera el 90%. Por ello, independientemente de la prevalencia y la frecuencia de estas enfermedades, su aparición supone un riesgo muy importante para la vida del paciente.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS. DESCRIPCIÓN Y LIMITACIONES

Entre ellas, se encuentran las limitaciones diagnósticas de estas enfermedades, ya que su desarrollo suele detectarse en estadios avanzados de la infección. ¿Y por qué ocurre esto? La principal razón es que en muchos casos, la sintomatología de las enfermedades fúngicas invasoras no es específica (excepto algunos casos), y no suelen asociarse inicialmente a la presencia y diseminación de hongos por el organismo. La detección de estas enfermedades depende tanto de los factores de riesgo del paciente como del patógeno. En pacientes con factores de susceptibilidad, se establecen una serie de criterios y *scores* que ayudan a definir el riesgo

de padecer una infección fúngica. Por ejemplo, si se encuentra en una UCI, el grado de inmunosupresión, el tipo de terapia o si presenta cuadros clínicos como fiebre o sepsis. Pero el criterio diagnóstico definitivo es aquel dirigido a identificar la presencia del hongo en muestras aisladas del paciente, lo cual se puede hacer detectando componentes de los microorganismos o mediante visualización directa en el microscopio. En el primer caso, hay varios kits comerciales cuyo objetivo es detectar componentes de la pared celular fúngica (β -glucano, galactomanano principalmente), ya que estos no son producidos por nuestro cuerpo. Pero en los últimos años la mayoría de técnicas diagnósticas tratan de detectar una parte de los patógenos que es única e inconfundible, que es su ADN, mediante técnicas de biología molecular. Todas estas técnicas tienen sus limitaciones y, en muchos casos, el diagnóstico se produce cuando la enfermedad ya está avanzada y es más difícil de tratar.

COSTE ECONÓMICO

Otro de los aspectos negativos asociados a las enfermedades fúngicas invasoras y no relacionadas con la mortalidad tiene que ver con el tiempo de hospitalización y el coste asociado al tratamiento del paciente. Cuando un paciente hospitalizado por una de las razones descritas anteriormente desarrolla una enfermedad fúngica invasora, el tiempo de hospitalización se puede alargar considerablemente, llegando incluso a semanas. Obviamente, un mayor tiempo de estancia en el hospital tiene consecuencias no solo para el paciente, sino también para el Sistema Nacional de Salud.

Los tratamientos de enfermos oncohematológicos, trasplantados, pacientes con cirugías graves (incluyendo fármacos, hospitalización y costes de personal sanitario, entre otros) son muy caros. Por ejemplo, se ha estimado que el coste de un trasplante puede llegar a suponer cientos de miles de euros, según el órgano. Si, además, en estos pacientes aparece una infección fúngica y requiere nuevos tratamientos, el coste puede aumentar alrededor de 30.000-50.000 euros, lo que supone una cifra altamente

significativa para nuestro Sistema Nacional de Salud. A nivel global, se ha llegado a estimar que el coste directo de las infecciones fúngicas en Estados Unidos es de 2,6 billones de dólares, incluyendo el gasto en métodos diagnósticos, antifúngicos y tiempo de hospitalización.

TRATAMIENTO. FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS Y LIMITACIONES

El tratamiento de las enfermedades fúngicas invasoras suele realizarse con dos abordajes simultáneos, que tienen objetivos diferentes. En primer lugar, hay que considerar la enfermedad de base del paciente, ya que el tratamiento más efectivo va a ser recuperar su sistema inmune. Por ejemplo, en aquellas enfermedades en las que hay una neutropenia por algún trasplante, o una disminución de los linfocitos CD4 por la infección por VIH, lo más efectivo siempre va a ser intentar recuperar la respuesta inmune del enfermo. De igual manera, en aquellos casos en los que hay una infección asociada a catéter, lo más adecuado siempre será retirar y cambiar ese catéter. Incluso también puede plantearse, según el tipo de enfermedad y el paciente, la inmunoterapia, que no es más que administrar tratamientos cuyo principal objetivo es modular la respuesta inmune del paciente. Esto se puede conseguir mediante la administración de componentes de la respuesta inmune (como TNF- α , IFN- γ u otros).

Pero en caso de detección de infección fúngica, o sospecha de que pueda haberla, existen varios fármacos cuyo principal objetivo es matar o al menos impedir la replicación del hongo. Hay varias familias de antifúngicos, aunque en el caso de las infecciones fúngicas invasoras las principales son: los polienos, los azoles, las alilaminas, las candinas y la flucitosina. También existe un antifúngico llamado *griseofulvina*, aunque su aplicación es para el tratamiento de enfermedades superficiales y no invasoras. Aunque estos fármacos han mejorado sustancialmente la calidad de vida de los enfermos afectados, su uso presenta una serie de problemas asociados, como son el precio y la toxicidad. Por ello, a

continuación describiremos cuáles son los principales fármacos antifúngicos, sus ventajas y también sus principales desventajas. Las tres primeras familias, polienos, azoles y alilaminas, van a afectar a la estructura de la membrana plasmática y al ergosterol, que es el principal esteroide de la membrana de los hongos, y que tiene la misma función que el colesterol en la membrana de los mamíferos. La cuarta familia de antifúngicos, las candinas, va a afectar a la cubierta que hay alrededor de la membrana de los hongos, que se llama la *pared celular*, y que es necesaria para la vida normal de estos microorganismos. Las dos últimas familias de antifúngicos que vamos a describir actúan inhibiendo la síntesis de ADN y ARN y la polimerización de los microtúbulos en la células.

POLIENOS Y LA ANFOTERICINA B

Los polienos son una familia de antifúngicos descrita hace décadas. En particular, el fármaco más utilizado es la anfotericina B, la cual se describió y licenció para el tratamiento de las enfermedades causadas por hongos en la década de los cincuenta. Otro de los componentes de esta familia es la nistatina, que se usa principalmente para las infecciones de las mucosas. Pero el fármaco de esta familia más usado en las infecciones invasoras es la anfotericina B, al que dedicaremos esta sección.

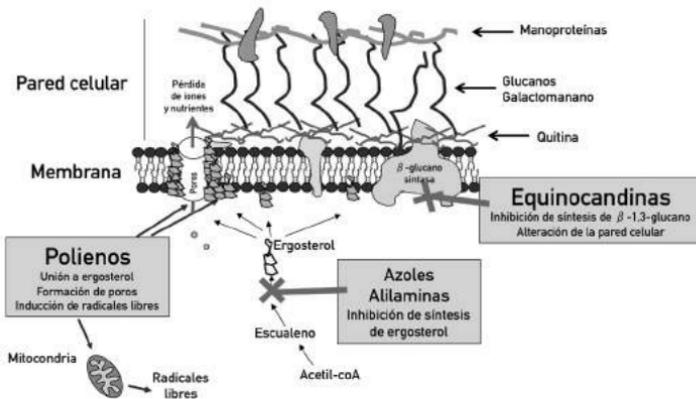
El mecanismo de acción de la anfotericina B no ha sido caracterizado totalmente, a pesar de que lleva usándose casi 60 años en clínica. Su principal sitio de unión en los hongos es el ergosterol y, al unirse, forma unos poros en la membrana plasmática que hacen que la célula pierda su estabilidad y muera (figura 6). Durante décadas, este ha sido el único mecanismo de acción descrito. Sin embargo, en los últimos años, se han descubierto otros dos mecanismos de acción. En primer lugar, se ha visto que no es necesaria la formación de poros para matar a las células, ya que la simple unión al ergosterol causa una alteración en la estructura de la membrana que hace que pierda su funcionalidad. Pero, además, la anfotericina B tiene también un efecto en el interior de la célula de los hongos, ya que es capaz de inducir a la acumulación de radicales libres y a estrés oxidativo. Los radicales libres son

moléculas que tienen electrones desapareados en sus orbitales, lo que los convierte en muy reactivos, ya que tienden a transferir o "robar" electrones a otras moléculas, causando su pérdida de función. Por ello, un aumento en la concentración de radicales libres dentro de la célula puede causar daño en el ADN, proteínas, lípidos y demás componentes celulares. A nivel de actividad, la anfotericina B es el antifúngico más potente de todos los disponibles, y tiene una fuerte actividad fungicida, lo cual quiere decir que es capaz de matar a las células de los hongos. Así pues, resulta paradójico que el antifúngico más potente y que más tiempo ha estado en clínica no esté completamente investigado hasta la fecha.

**INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROL:
AZOLES Y ALILAMINAS**

Hay dos familias de antifúngicos que también interfieren con el ergosterol, pero lo hacen de manera diferente a la anfotericina, ya que no se unen directamente a este esterol, sino que inhiben su síntesis (figura 6). Estas dos familias son los azoles y las alilaminas.

FIGURA 6
Esquema del mecanismo de acción de los principales fármacos antifúngicos



Fuente: Elaboración propia.

Los azoles son moléculas que tienen en su estructura un anillo donde algún carbono está sustituido por nitrógeno. Los azoles se utilizan ampliamente para muchas aplicaciones y existen muchos fármacos que pertenecen a esta familia. Y no solo se utilizan para tratar enfermedades en humanos. Por ejemplo, muchos fungicidas que se utilizan en agricultura tienen estructura azólica. Existen dos familias dentro de este grupo de fármacos, los imidazoles y los triazoles. En el caso de las infecciones fúngicas diseminadas, los azoles que se utilizan pertenecen a los triazoles, que tienen tres átomos de nitrógeno en el anillo cíclico. El primer triazol desarrollado para el tratamiento de infecciones fúngicas que afectan a humanos es el fluconazol, y posteriormente aparecieron el voriconazol, itraconazol, posaconazol y el isavuconazol, que es el último que se ha introducido en la práctica clínica.

A nivel celular, los azoles se unen a una enzima que es necesaria para la producción de ergosterol, la 14-esterol- α -demetilasa, que pertenece a la familia de los citocromos P450. De manera secundaria, esto hace que se acumulen otros esteroides en la membrana que tienen en su estructura grupos metilo. Por todo ello, estos fármacos causan que haya una membrana alterada, lo cual tiene un efecto muy negativo para la célula, ya que la correcta estructura de la membrana es necesaria para mantener su fluidez y su función.

La otra familia de antifúngicos que inhiben la síntesis de ergosterol son las alilaminas. Sin embargo, estos fármacos inhiben una enzima de la ruta de síntesis de ergosterol diferente a los azoles. Concretamente, las alilaminas inhiben la actividad de la escualeno epoxidasa. El principal fármaco de esta familia es la terbinafina, y su principal aplicación es para tratar infecciones superficiales de la piel, uñas y cuero cabelludo.

CANDINAS

La última familia de antifúngicos introducida en la práctica clínica son las candinas y, en concreto, la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. Estos compuestos van a afectar a la estructura de la pared celular, que es una capa externa que se sitúa alrededor

de la membrana, y que tiene una gran importancia para la biología de los hongos. En realidad, hay más organismos que tienen una pared celular, como las bacterias y las plantas. Sin embargo, difieren en su estructura y composición. En el caso de los hongos, está compuesta principalmente por polisacáridos y proteínas integrales. Los principales polisacáridos son β -glucanos, α -glucanos, mananos y quitina. Sin embargo, la composición no es constante, y varía mucho según el género y la especie del hongo. Incluso, dentro de la misma especie y la misma cepa de hongo, la estructura de la pared puede sufrir importantes cambios según las condiciones ambientales.

El principal componente estructural de la pared es el glucano, y su ausencia tiene graves consecuencias para la célula del hongo. Las candinas son una familia de fármacos que inhiben concretamente la síntesis del componente β -1,3-glucano de la pared, ya que se unen y bloquean a la enzima β -1,3-glucano sintasa (figura 6). La principal ventaja de las candinas frente a las otras familias es que tienen mejor toxicidad, aunque son moléculas muy complejas que no se absorben a nivel intestinal, por lo que solo se pueden administrar por vía intravenosa. Aun así, se ha convertido en el tratamiento de elección para algunas enfermedades fúngicas, como la candidiasis.

PIRIMIDINAS FLUORADAS: LA FLUCITOSINA O 5-FLUORO CITOSINA

Otro de los antifúngicos empleados para el tratamiento de algunas enfermedades fúngicas son las pirimidinas fluoradas. Las pirimidinas son unas moléculas a las que pertenecen tres de las bases nitrogenadas que forman el ADN y el ARN de las células: la timina, la citosina y el uracilo. En el caso de la citosina, se desarrolló en los años cincuenta un derivado fluorado, la 5-fluoro citosina (también llamada *flucitosina*), con el objetivo de inhibir el crecimiento de los tumores, ya que este derivado altera la síntesis ADN y ARN en las células. Desafortunadamente, en los primeros estudios se comprobó que la flucitosina no tenía un efecto anticancerígeno significativo. Sin embargo, sí se demostró que tenía actividad frente a una variedad de hongos y, de hecho, en la década de 1960

se comercializó para el tratamiento de enfermedades fúngicas. En la actualidad, su principal uso es en combinación para potenciar la acción de otros antifúngicos, principalmente la anfotericina B.

GRISEOFULVINA

La griseofulvina es un antifúngico aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*. Este fármaco se une a los microtúbulos de la célula fúngica e inhibe su polimerización, lo que hace que la célula no se pueda dividir. La griseofulvina se une a la queratina, por lo que se acumula en tejidos que contienen esta molécula, como la piel y uñas. Por eso, su principal uso es para el tratamiento de las infecciones de la piel, cuero cabelludo y onicomicosis.

PROBLEMAS ASOCIADOS A LOS ANTIFÚNGICOS. ¿POR QUÉ NECESITAMOS NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS?

La introducción de polienos, azoles y candinas en la práctica clínica ha supuesto una mejora sustancial para los pacientes afectados. Sin embargo, desgraciadamente, el uso de estos fármacos también tiene consecuencias negativas en lo que respecta a precio, toxicidad, farmacocinética y espectro de acción.

ESPECTRO DE ACCIÓN NO UNIVERSAL

No todas las familias de antifúngicos pueden utilizarse para cualquier tipo de infección fúngica. Como veremos en los siguientes capítulos, hay especies que son resistentes a los azoles, y otras, a las candinas. Un caso llamativo es el fluconazol, que no es activo frente a los hongos filamentosos. Y más preocupante todavía, también hay especies patógenas que son multirresistentes, es decir, que son capaces de sobrevivir al tratamiento de varias familias de antifúngicos. Por esta razón, cuando aparece una infección causada por uno de estos hongos, las posibilidades terapéuticas quedan muy limitadas, y la mortalidad de los pacientes es mayor.

TOXICIDAD

La mayoría de antifúngicos tienen toxicidad asociada. Este es el caso de la anfotericina B, que, aunque tiene fuerte afinidad por el ergosterol, también puede unirse más débilmente al colesterol. Esto quiere decir que, según las concentraciones utilizadas, también puede tener efectos en las células de los mamíferos. Y, de hecho, la anfotericina se ha asociado clásicamente al daño en los riñones, por lo que no puede administrarse durante largos periodos de tiempo. Para reducir estos efectos, se han desarrollado formulaciones lipídicas y liposomales. En estos casos, la molécula de anfotericina está unida a lípidos, o contenida dentro de unas partículas lipídicas denominadas *liposomas*. Estas formulaciones tienen menor toxicidad y los pacientes las toleran mejor. Sin embargo, también son más caras, lo cual supone un problema para utilizarlas en regiones en vías de desarrollo donde los recursos económicos son muy limitados.

En el caso de los azoles, el fluconazol es el fármaco mejor tolerado, pero otros, como el voriconazol, posaconazol e itraconazol, pueden tener efectos tóxicos que pueden manifestarse en pérdidas de visión, daños cardiacos, mareos, dolor de cabeza, molestias gastrointestinales y diarrea, y otra gran cantidad de síntomas. Por último, las candidinas tienen una buena tolerancia, aunque también causan en ocasiones efectos adversos, como flebitis (inflamación de las venas), reacciones alérgicas y daño hepático.

IMPOSIBILIDAD DE PREDECIR LA CONCENTRACIÓN DE ANTIFÚNGICO EN EL PACIENTE

Otro problema asociado al uso de antifúngicos es la falta de predicción de la concentración de fármaco que pueden acumular diferentes pacientes. Este es el caso de algunos azoles como el voriconazol, el posaconazol y el itraconazol, que pueden ser degradados por los citocromos P₄₅₀ de nuestro hígado. Por ello, cuando se administran estos fármacos, es recomendable realizar una monitorización de la concentración de antifúngico que se alcanza en el paciente, ya que puede variar mucho entre diferentes

personas según su metabolismo hepático y las diferencias a nivel genético que puedan existir en respecto a estos citocromos.

ADMINISTRACIÓN NO DIRIGIDA Y COSTE

Un aspecto práctico que hay que considerar al administrar cualquier tratamiento es el coste asociado y, en este sentido, la mayoría de los antifúngicos son caros; una dosis de algunos de ellos puede costar hasta más de 400 euros. Si tenemos en cuenta que en un tratamiento normal hay que administrar dosis diarias durante días o incluso semanas, el coste en antifúngicos supone un gran gasto para el Sistema Nacional de Salud. Pero hay otra consideración a tener en cuenta, y es que gran parte de los antifúngicos que se usan en clínica se administran a pacientes en los que no hay certeza al 100% de que vayan a desarrollar una enfermedad fúngica. Como los pacientes con riesgo de sufrir estas infecciones suelen estar inmunodeprimidos, es frecuente administrarles antifúngicos de forma profiláctica o como tratamiento preventivo para evitar la aparición de un hongo patógeno. Y esto puede suponer un tratamiento incluso más caro que el tratamiento de pacientes con enfermedad fúngica probada.

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y SELECCIÓN DE ESPECIES RESISTENTES

Hemos descrito varios problemas asociados a los fármacos antifúngicos, pero quizás el que más impacto tiene sobre la clínica es la selección de resistencias. Y es que este es un problema inherente a cualquier tratamiento con antimicrobianos, ya sea para tratar infecciones bacterianas, víricas, parasitarias y, por supuesto, fúngicas². La resistencia a antimicrobianos es una de las principales preocupaciones de nuestra medicina, y se define como la aparición de enfermedades infecciosas que no responden al tratamiento. La resistencia se puede categorizar de diferentes maneras.

2. Para ilustrar al lector sobre el problema que supone la resistencia a antimicrobianos, es recomendable leer el primer libro de esta serie, titulado *La resistencia a antibióticos* (Madrid, Los Libros de la Catarata), escrito por el doctor Jesús Oteo (2016), donde se describe este problema en el caso de las bacterianas.

La resistencia intrínseca es aquella en la que todos los aislados son resistentes al fármaco, y se debe a que en esta especie, su genoma determina de manera natural que puedan tolerar el antifúngico. La resistencia primaria es aquella en la que algunas cepas de una especie se convierten en resistentes, pero sin haber estado expuestas a ningún fármaco, es decir, se refiere a especies que naturalmente tienden a hacerse resistentes con facilidad por sus características genéticas. Por el contrario, la resistencia secundaria aparece cuando, tras la exposición a un fármaco, algunas cepas acumulan una mutación en algún gen que hace que se convierta en resistente. Pero también hay factores relacionados con el paciente que pueden resultar en resistencia clínica, como que el paciente metabolice y degrade el fármaco o que este no llegue al sitio donde se encuentran los microorganismos por sus características farmacocinéticas. Por tanto, la resistencia es un tema muy complejo en el que intervienen muchos factores.

La aparición de resistencia intrínseca, primaria o secundaria, es inherente a los tratamientos, incluyendo los antifúngicos, y ocurre por un fenómeno de selección natural. Si en el laboratorio se expone un cultivo de un hongo a un antifúngico, con el tiempo es normal que alguna célula mute y se convierta en resistente. Y lo mismo ocurre en clínica, donde el tratamiento con antifúngicos puede originar los tres tipos de resistencia. Y, de hecho, la introducción de las diferentes familias de antifúngicos ha producido un cambio epidemiológico en la incidencia de las especies fúngicas causantes de enfermedad. Esto ha ocurrido principalmente con dos familias de antifúngicos, con los azoles (relacionados con la emergencia de *Candida glabrata*) y con las candinas (relacionadas con *Candida parapsilosis*). Pero, además, también hay una preocupación por la posible emergencia de resistencia secundaria a estas dos familias de antifúngicos, con la aparición de cepas o aislados que tienen mutaciones que las convierten en resistentes.

ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS CAUSADAS POR LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA*

El término *levadura* posiblemente sea bien conocido por el lector y lo asocie a la cerveza, al vino y, sobre todo, al pan. Y necesariamente esta asociación debe hacerse, ya que etimológicamente, *levadura* proviene del latín *levare*, que significa 'levantar', que hace referencia a la capacidad de estos organismos de "levantar" el pan durante el proceso de fermentación. Esta etimología se conserva en muchas lenguas diferentes.

Aunque las levaduras no fueron aisladas y caracterizadas en detalle hasta los trabajos clásicos de Pasteur, siempre han estado asociadas a sus aplicaciones beneficiosas. De hecho, no se puede descartar que las levaduras biotecnológicas estén muy separadas de las levaduras originales presentes hace miles de años, y que las que más conocemos estén "domesticadas".

En los últimos 50 años, la investigación en el uso de las levaduras ha sido un campo pionero en biotecnología, hasta el punto de que las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe* son de los microorganismos más conocidos. Sin embargo, en las últimas décadas, la emergencia de los enfermos inmunodeprimidos ha hecho que la investigación en

levaduras patógenas para el humano sea un área importante en la biomedicina.

Las levaduras se definen como hongos unicelulares, que se puede dividir por gemación o por fisión. En el campo de la micología clínica, existen tres géneros de especial relevancia y que se describirán a continuación. Estas especies se denominan *Candida*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis*. En este capítulo, nos centraremos y en las levaduras patógenas del género *Candida* y describiremos algunas de sus principales características y especies más relevantes en clínica.

El género *Candida* engloba muchas clases de especies de levaduras diferentes, entre las cuales una pequeña proporción se ha demostrado que pueden causar enfermedad invasora. Pero también incluye especies que tienen importancia en biotecnología y que no están relacionadas con la virulencia. Etimológicamente, el nombre *Candida* proviene del latín, *candidus*, que significa 'blanco', y hace referencia a la toga blanca que portaban los candidatos (*candidatum*) a ser senadores romanos. En el caso de las especies patógenas, hay cinco especies que se asocian con más frecuencia a la candidiasis, que se define como la presencia de levaduras en órganos internos y a la candidemia (presencia de levaduras en la sangre). Estas especies son *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Entre todas ellas, la "reina" es *Candida albicans*.

Durante décadas, las infecciones diseminadas causadas por levaduras se han asociado muy fuertemente a *Candida albicans*. Por ello, es la levadura mejor estudiada y caracterizada y la que ha sido objeto de mayor investigación. Sin embargo, existen muchos factores que han hecho que en las últimas dos décadas haya habido un cambio en la epidemiología de la candidiasis y, en la actualidad, especies como *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* hayan cobrado importancia, en particular *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. En global, se estima que la candidiasis invasora afecta a unas 400.000 personas anualmente, con una mortalidad asociada entre el 20 y el 40% de los pacientes afectados.

CANDIDA ALBICANS

La levadura *Candida albicans* es, junto a *Aspergillus fumigatus*, el hongo patógeno más relevante. El nombre de *albicans* proviene del latín *albidus*, que significa 'convertirse en blanco', con lo que nombre de *Candida albicans* no deja de ser una redundancia. Desde los años noventa, esta levadura ha sido la causante de millones de muertes, lo que se ha convertido en un problema relevante en el campo de las enfermedades infecciosas. Además, puede causar una gran variedad de cuadros clínicos, que incluyen infecciones superficiales y diseminadas. Como ya hemos comentado anteriormente, esta levadura causa con gran frecuencia infecciones orofaríngeas en pacientes con sida y, por supuesto, la candidiasis vaginal.

¿POR QUÉ CANDIDA ALBICANS ES LA LEVADURA QUE MÁS INFECCIONES PROVOCA?

Podría argumentarse que esta levadura es la más virulenta y la que más factores de virulencia produce comparada con otros hongos. Sin embargo, la explicación posiblemente es más sencilla. Por razones desconocidas, *Candida albicans* es un microorganismo que está muy adaptado y acostumbrado a vivir en nuestro cuerpo. De hecho, es uno de los principales comensales de la cavidad bucal, faringe, esófago, tracto digestivo, piel y mucosas genitales. Y, curiosamente, no se aísla fácilmente del ambiente ni de nuestro entorno, aunque también es muy frecuente en otros animales. De hecho, se cree que cuando este microorganismo se aísla de alguna superficie, esto se debe a la contaminación por secreciones de los humanos. Por ello, las enfermedades causadas por *Candida albicans* están muy asociadas a las levaduras que se encuentran como comensales en nuestro cuerpo, y no se producen por adquisición del ambiente, animales u otras personas. Si estableciéramos una comparación, podríamos pensar que *Candida albicans* es una reina que vive en su palacio (nuestro cuerpo), y no necesita salir del mismo para sentirse feliz y cómoda.

Uno de los principales nichos en los que se encuentra *Candida albicans* es el tracto intestinal. La flora intestinal tiene

múltiples funciones beneficiosas, siendo la principal contribuir a la digestión de alimentos. Pero también ayuda a proteger al intestino de lesiones y a inducir a respuestas inmunes protectoras. Los componentes de la flora además están en equilibrio, y su ausencia produce efectos sobre la salud, lo que causa mala asimilación de alimentos y diarreas. Como dato ilustrativo, existe un medicamento, llamado Ultralevure, que se utiliza para ayudar a reponer la flora intestinal en caso de diarrea grave, y este medicamento está compuesto por nada más y nada menos que una variedad de la famosa *Saccharomyces cerevisiae*. Muchos de los alimentos probióticos están también compuestos por una mezcla de microorganismos que tienen la función de mantener y recomponer nuestra flora. *Candida albicans* forma parte de este conjunto de microorganismos. Y recientemente se ha descubierto que *Candida albicans* también podría tener efectos positivos para nuestro cuerpo, ya que ayuda a reparar el daño que se pueda producir en las mucosas del intestino. Estos estudios indican que *Candida albicans* en personas normales regula de una manera beneficiosa la respuesta inmune de este tejido, de manera que podría complementar en este sentido la función que hacen otras bacterias. Hoy en día, una de las áreas de mayor interés en la investigación en biomedicina es el estudio de nuestra microbiota, de cómo cambia en diferentes personas y en diferentes condiciones, y cómo influye en el desarrollo de patologías cuyo origen no se conoce, como enfermedades autoinflamatorias e incluso neurodegenerativas. Así pues, aunque clásicamente hemos asociado a *Candida albicans* con su lado como Mr. Hyde, en el futuro, y según vayamos entendiendo su función como comensal, quizás comencemos a apreciar su faceta como Dr. Jekyll.

Y si se entiende el papel que tiene *Candida albicans* en el tracto intestinal, también podrá entenderse uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de enfermedades invasoras causadas por este microorganismo. Aunque hay muchos pacientes con riesgo de desarrollar candidiasis por *Candida albicans*, hay una situación de especial riesgo, y es en personas que han sufrido cirugía abdominal grave. Y la razón es fácil de entender e incluso obvia. Estas intervenciones suponen, en muchos casos, la alteración de la barrera física de las membranas del intestino, y esto

facilita que *Candida albicans* y otros microorganismos puedan pasar a la sangre y diseminarse por todo nuestro cuerpo. Si además estos pacientes requieren tras la cirugía una estancia en la UCI, tratamientos antibióticos, inmunosupresión (por ejemplo, en aquellos enfermos que se haya eliminado algún tumor intestinal) y uso de catéteres, se multiplican las probabilidades de que *Candida albicans* pueda invadir nuestros órganos internos y causarnos una enfermedad grave.

El hecho de que *Candida albicans* puede desplazarse desde el tracto digestivo a otras zonas del cuerpo fue abordado por el Dr. Krause en 1969, realizando un experimento de difícil justificación. Para demostrar que *Candida albicans* podía salir del aparato digestivo a otras zonas del cuerpo, este doctor decidió ingerir unos 80 gramos de *Candida albicans*, que corresponden a alrededor de un billón de células, e investigar qué cambios sufría su cuerpo. A las pocas horas, desarrolló fiebre alta, temblores y dolores de cabeza, indicando que las levaduras habían llegado a la sangre. También comprobó que *Candida albicans* se encontraba en la orina. Afortunadamente para él, el tratamiento con altas dosis de nistatina y posiblemente la ayuda de su sistema inmune eliminaron la infección. Pero la osadía pudo salirle cara en caso de haber tenido cualquier predisposición que le hiciera más sensible a la infección.

Me resisto a dejar pasar esta ocasión para contar al lector que, por raro que nos parezca, ha habido muchas ocasiones en las que los investigadores decidieron inyectarse a sí mismos patógenos para investigar enfermedades infecciosas. Por ejemplo, otro caso fue el Dr. Max Joseph von Pettenkofer, quien creía que el cólera solo se contagiaba del ambiente, y no de otra persona. Por ello, en 1892, ingirió una dosis de la bacteria proveniente de un paciente que le proporcionó Robert Koch. Afortunadamente para él, solo desarrolló síntomas leves del cólera, pero, de nuevo, este experimento pudo costarle la vida. Así, el Dr. Krause no fue el primero ni el último en inyectarse a sí mismo para investigar el desarrollo de enfermedades infecciosas. Quizás el caso más famoso fue el del Dr. Barry J. Marshall, quien estaba convencido de que muchas alteraciones intestinales, como gastritis o úlceras, se correlacionaban con la presencia de una bacteria llamada *Helicobacter pylori*.

Así que, para demostrarlo, en 1984 decidió ingerir una dosis alta de esta bacteria y, de hecho, desarrolló una serie de síntomas relacionados con alteraciones intestinales, demostrando su teoría. Más aún, el tratamiento con antibióticos contra la bacteria eliminó también todos los síntomas. Su osadía demostró el papel de *Helicobacter pylori* en trastornos intestinales, lo cual ha supuesto un gran avance en medicina, pero, además, se vio recompensada con posiblemente el mayor galardón que se puede otorgar a un investigador, que fue el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005. Nunca he dejado de preguntarme si realmente merece la pena arriesgar la vida y la salud para ganar el Nobel.

¿POR QUÉ *CANDIDA ALBICANS* ESTÁ TAN A GUSTO EN NUESTRO CUERPO?

Existen varias razones que explican cómo este microorganismo vive tan feliz asociado a nosotros. En primer lugar, *Candida albicans* se ha adaptado a la perfección a replicarse y dividirse a nuestra temperatura corporal. Y esto no es tan obvio como pueda parecer, ya que a la mayoría de los hongos que conocemos la temperatura de 37 °C no les sienta bien. Incluso, la mayoría de hongos patógenos tampoco están felices a esta temperatura. Pero *Candida albicans* es una excepción. Es posiblemente la levadura que más rápido crece a cualquier temperatura, por lo que también está muy adaptada a nuestra piel y mucosas.

Pero además de ser capaz de crecer a 37 °C, cualquier microorganismo debe ser capaz de adaptarse a otros factores, como el ambiente nutricional y cambios en el pH. Los nutrientes disponibles y el pH no son los mismos en un órgano como el hígado que en las mucosas bucales o vaginales. El pH de nuestros fluidos tiende a ser neutro, pero en el caso de las mucosas, este parámetro es más ácido. Y ocurre también que *Candida albicans* es muy efectiva para adaptarse y crecer en presencia de diferentes nutrientes, y a diferentes pH. Esta capacidad contribuye de manera muy importante a que pueda estar presente en gran multitud de nichos.

MORFOGÉNESIS: LAS HIFAS Y CÓMO CONTRIBUYEN A LA ENFERMEDAD

Pero una de las mayores peculiaridades de *Candida albicans* es su capacidad de cambiar de forma según las condiciones ambientales. Durante la infección, esta levadura puede encontrarse en forma unicelular como levaduras de aspecto redondeado-ovalado que se dividen por gemación, o en forma filamentosa. De hecho, la formación de filamentos se cree que es una de las características principales que contribuyen a su capacidad de diseminarse y adherirse a tejidos.

Las formas filamentosas formadas por *Candida* son dos: hifas y pseudohifas (figura 7). Las hifas se inducen tras la elongación de la célula hija, la cual crece en forma tubular y polarizada, formándose lo que se denomina *tubo germinal*. El tubo germinal continúa elongándose, formándose un tubo multinucleado que puede alcanzar una longitud considerable. La otra forma filamentosa inducida por *Candida albicans* son las pseudohifas. En este caso, lo que ocurre es que se forma un filamento por células que no se separan totalmente tras dividirse, y se observa claramente la separación entre ellas.

Por último, *Candida albicans* puede inducir a otras formas de resistencia que se llaman *clamidosporas*, que son células redondeadas, grandes y muy refringentes que se forman en el extremo de los filamentos, y que son capaces de sobrevivir en condiciones adversas.

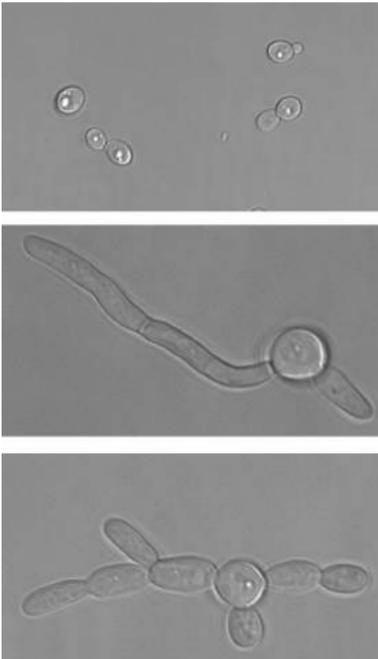
La formación de hifas ha sido ampliamente estudiada en este patógeno, ya que se considera necesaria para la virulencia. Existen muchos factores que inducen a este proceso. El principal y el más efectivo es el suero de mamíferos, que reproduce en parte el ambiente que se encuentra la levadura en el torrente sanguíneo. Pero hay otros elementos que causan esta transición, como pH neutro, temperatura fisiológica o N-acetil glucosamina, entre otros.

Existen muchos trabajos dedicados a estudiar cómo las hifas contribuyen a la enfermedad causada por *Candida albicans* y, como consecuencia de ello, se conocen muchas funciones de estas

estructuras. De hecho, se ha postulado que el balance entre la forma de levadura unicelular o la forma de hifa determina el paso de *Candida albicans* de comensal a patógeno. A continuación vamos a describir brevemente cómo la filamentación es un proceso importante para la virulencia de esta levadura

FIGURA 7

Fotografías de las diferentes morfologías de *Candida albicans*: forma de levadura unicelular (arriba), tubo germinal que origina las hifas (centro) y pseudohifas (abajo)



Fuente: Elaboración propia.

HIFAS: ADHERENCIA Y PENETRACIÓN EN TEJIDOS

El desarrollo de una enfermedad invasora es un proceso complejo, pero en cualquier caso hay un paso que es crítico y determina el éxito de la infección, que es la adherencia e invasión de nuestros

tejidos y órganos por parte de los microorganismos. En este proceso, juegan un papel muy importante las propiedades físico-químicas de la superficie de los patógenos. La composición de la superficie de los hongos es clave en su virulencia, ya que es la estructura que es reconocida por nuestras células inmunes y la que interacciona con los tejidos y mucosas. En este sentido, la estructura de la pared celular es determinante en este reconocimiento e interacción. La pared celular tiene una composición dinámica, y esto es muy importante para entender su biología y funcionalidad, ya que puede inducir a respuestas inmunes diferentes, o incluso adoptar una estructura que le permita "escondarse" y no ser reconocida por nuestras células. En el caso de la morfogénesis, la pared celular de las levaduras unicelulares y las hifas es muy diferente y, en particular, las hifas expresan unos componentes que le proporcionan una gran adherencia y adhesividad. De manera intuitiva, esto es un aspecto muy relevante en el contexto de una infección, ya que las hifas tienen una capacidad especial para adherirse a los tejidos y mucosas, lo cual es necesario para poder invadir tejidos y diseminarse por el organismo. Además, la mayor adherencia de las hifas también les permite formar biofilms y crecer "pegadas" a materiales quirúrgicos, como catéteres.

Pero la adherencia a un tejido no es suficiente para invadirlo, y es necesario que los microorganismos penetren físicamente. Este no es un proceso fácil, ya que las mucosas, tejidos y órganos tienen una superficie muy bien "tejida" que asegura su integridad. En el caso de *Candida albicans*, la formación de hifas favorece tremendamente la invasión por dos razones. La primera, y como ya hemos comentado, porque su superficie es más pegajosa. Y la segunda, porque la formación del tubo produce una presión y una fuerza que es capaz de atravesar activamente las capas de nuestras mucosas, tejidos y órganos. Este proceso es relevante no solo para las enfermedades invasoras, sino también para las infecciones superficiales, especialmente las orofaríngeas y las vaginales, donde la formación de hifas favorece enormemente la adhesión e invasión de las mucosas.

Otro proceso muy interesante que influye en la virulencia de *Candida albicans* es su interacción con las células fagocíticas. La fagocitosis es el mecanismo por el cual algunos glóbulos blancos (o leucocitos) del sistema inmune son capaces de internalizar y eliminar células extrañas, principalmente microorganismos que penetran en nuestro cuerpo. Las principales células de nuestro cuerpo que tienen esta capacidad son los neutrófilos, células dendríticas y, por supuesto, los macrófagos, los cuales pueden tener diferentes nombres según la zona del cuerpo en la que se encuentren (como células de Kupffer en el hígado, células de Langerhans en la dermis o microglías en el sistema nervioso). En general, hay dos clases de macrófagos: los macrófagos *clásicos*, que tienen una gran capacidad fagocítica y antimicrobiana, y los macrófagos *alternativos*, los cuales no son tan activos, y tienen una función reguladora. Los macrófagos tienen múltiples funciones, ya que no solo se encargan de fagocitar microorganismos, sino que también pueden regular la actividad de otros componentes del sistema inmune. Existen varios mecanismos por los que los macrófagos pueden matar y eliminar partículas extrañas. Tras la internalización, los microorganismos fagocitados se enfrentan a un ambiente muy agresivo, ya que las células fagocíticas los atacan mediante la producción de radicales libres y proteínas y péptidos líticos.

En el caso de los hongos patógenos, la interacción con las células fagocíticas es muy importante para entender el desarrollo de la enfermedad. Por un lado, estas células van a tratar de eliminarlas. Pero, obviamente, los patógenos van a tratar de defenderse. Y en el caso de *Candida albicans*, que es una levadura muy adaptada a nuestro cuerpo, los macrófagos no tienen una misión fácil, ya que este hongo ha desarrollado también estrategias que le permiten evadir la muerte tras la fagocitosis. Uno de los principales es precisamente la formación de hifas. Los macrófagos son muy efectivos en fagocitar levaduras unicelulares, e incluso filamentos de un tamaño corto. Sin embargo, si las levaduras son capaces de sobrevivir a los mecanismos inducidos por el macrófago, pueden inducir a la formación de filamentos dentro de la

célula fagocítica y, así, poder salir de la misma. Incluso, las hifas de *Candida albicans* pueden perforar la membrana del macrófago por el mismo mecanismo que pueden invadir un tejido. Esta capacidad sin duda ofrece una gran ventaja a este patógeno, y le permite evadir uno de los principales componentes de nuestro sistema inmune. Sin embargo, este proceso es muy complejo, y no siempre ocurre que la levadura escape de la célula fagocítica. De hecho, la capacidad de filamentar y salir del interior del macrófago puede depender de manera determinante de si el macrófago es *clásico* o *alternativo*. Por ello, la interacción entre células fagocíticas y macrófagos continúa siendo un área de gran interés en la micología clínica.

CONOCIMIENTOS BÁSICOS DE LA BIOLOGÍA DE *CANDIDA ALBICANS*

Por último, es interesante conocer algunos de los aspectos básicos de la biología de esta levadura. Al igual que los humanos, *Candida albicans* es una levadura diploide, lo cual quiere decir que tiene dos copias de cada cromosoma. Sin embargo, no tiene una fase sexual definida. Desde un punto de vista metabólico, *Candida albicans* puede utilizar una gran variedad de carbohidratos como fuente de energía, lo que le permite crecer y dividirse prácticamente en cualquier parte del cuerpo humano en el que se encuentre. Esta levadura, al igual que otras del género *Candida*, presenta una peculiaridad en su código genético. La estructura y secuencia de aminoácidos está determinada por la secuencia de los genes que hay en el ADN, de manera que cada aminoácido está codificado por tres bases (tripletes). De esta manera, se ha definido el código genético, el cual se piensa que es universal. Sin embargo, existen casos en los que esto no es así. Y *Candida albicans* es un ejemplo, ya que el triplete CUG codifica en esta levadura al aminoácido serina, cuando en el resto de organismos codifica al aminoácido leucina. En el laboratorio, *Candida albicans* es también uno de los microorganismos en los que más se ha avanzado en el desarrollo de técnicas de biología molecular. Su genoma está totalmente secuenciado desde hace años, y es relativamente sencillo eliminar o sustituir genes. Esto ha hecho que en los últimos años haya sido posible

estudiar y caracterizar en detalle muchos elementos del microorganismo, y cuál es su función en la virulencia.

CANDIDA PARAPSILOSIS

Candida parapsilosis es la segunda levadura que causa infección en pacientes inmunodeprimidos más frecuente en nuestro país, después de *Candida albicans*. Desde un punto de vista evolutivo, *Candida parapsilosis* presenta similitudes con *Candida albicans*, ya que es un organismo diploide y puede inducir a algunos cambios morfológicos que describiremos en breve.

Hay dos características principales que han contribuido al aumento de la incidencia de *Candida parapsilosis* en los últimos años. En primer lugar, por razones todavía desconocidas, esta levadura está muy asociada al uso de catéteres en los pacientes, porque parece que tiene una especial habilidad para formar biofilms. A nivel epidemiológico, *Candida parapsilosis* tiene una incidencia especialmente alta en neonatos y recién nacidos con alguno de los factores de riesgo descritos anteriormente, especialmente si se requiere el uso de catéteres en los niños. Dentro de lo malo, quizás hay una buena noticia, y es que *Candida parapsilosis* es de las infecciones con menor tasa de mortalidad asociada.

Al igual que la levadura que trataremos en la siguiente sección (*Candida glabrata*), la incidencia de *Candida parapsilosis* ha ido aumentando paulatinamente en los últimos años, lo cual ha producido una disminución en las infecciones diseminadas causadas por *Candida albicans*.

El principal factor que ha contribuido y facilitado el aumento de *Candida parapsilosis* está relacionado con el tratamiento que se realiza en los pacientes con factores de riesgo a padecer enfermedades fúngicas. A muchos de estos pacientes se les administran fármacos antifúngicos para evitar las infecciones causadas por hongos (tanto de manera profiláctica, preventiva o con un tratamiento dirigido una vez detectada la infección). Esta terapia, aunque es muy efectiva, tiene también efectos adversos, y es que pueden originar la selección de cepas y especies microbianas resistentes a dichos

fármacos. En el caso de los hongos patógenos, la última familia de antifúngicos introducidos en el mercado son las candinas (caspo-fungina, micafungina y anidulafungina). Y es a ello a lo que se atribuye la emergencia de especies que son capaces de sobrevivir a las candinas. El caso más frecuente es precisamente *Candida parapsilosis*, que es poco sensible a esta familia de antifúngicos. Por ello, y de manera paradójica, se cree que el uso de candinas en clínica ha permitido la emergencia de esta levadura como patógeno. En paralelo, el hecho de que también se haya incrementado el uso de catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral en la UCI ha facilitado el aumento de infecciones que pueden formar biofilm en estos implantes, como es el caso de *Candida parapsilosis*.

CANDIDA GLABRATA

Candida glabrata es la segunda o tercera causa de candidiasis en el mundo, según la zona geográfica. Una de las primeras peculiaridades es su nombre, y no nos referimos a lo de *glabrata* (que hace referencia al aspecto blanquecino de sus colonias), sino a lo de *Candida*. Clásicamente, esta levadura se ha denominado *Candida* porque es una causa frecuente de infección por levaduras. Sin embargo, el avance de la biología molecular ha permitido caracterizar este microorganismo a nivel evolutivo y genético, y he aquí la sorpresa: *Candida glabrata* no está muy relacionada con el resto de levaduras patógenas. De manera llamativa, resulta que una de las principales levaduras patógenas se parece mucho a otra levadura que no consideramos perjudicial para el hombre, *Saccharomyces cerevisiae*, que asociamos a la producción de vino, cerveza y pan. Así pues, ¿cómo es posible que un microorganismo muy parecido a la levadura cervecera o panadera pueda ser un patógeno frecuente? Todavía no se sabe en detalle, pero merece la pena resaltar las principales peculiaridades de esta levadura como patógeno.

Si comparamos con *Candida albicans*, la levadura *Candida glabrata* presenta varias diferencias. En primer lugar no es capaz de formar hifas ni pseudohifas, y normalmente se encuentra como células redondeadas o, en todo caso, como cadenas cortas de

levaduras redondeadas. Tampoco es capaz de inducir a clamidiosporas ni a otras formas de resistencia. Además, tiene un tamaño menor que otras levaduras. Por ejemplo, si las células de *Candida albicans* tienen un diámetro de 6-7 micras, en el caso de *Candida glabrata* este diámetro oscila entre 2-3 micras. Con respecto a su genoma, es una levadura haploide, lo cual quiere decir que solo tiene una copia de cada cromosoma.

CANDIDA GLABRATA COMO PATÓGENO: ¿POR QUÉ NOS AFECTA A LOS HUMANOS?

Como hemos introducido, *Candida glabrata* ofrece un caso muy interesante en el campo de la micología clínica, ya que evolutivamente está alejada del resto de levaduras patógenas. Y, de hecho, si pensamos que se parece más a *Saccharomyces cerevisiae*, quizás cueste trabajo pensar que pueda causar infección. Entonces, ¿cuáles son las razones que pueden hacer que nos afecte y nos cause enfermedad? Esta pregunta no tiene una respuesta obvia, pero hay al menos cuatro aspectos importantes para tratar de entenderlo. Dos de ellos tienen que ver con la propia biología de este patógeno, y otros están relacionados con factores clínicos.

En primer lugar, vamos a explicar qué factores clínicos han contribuido al auge de *Candida glabrata* como patógeno. Quizás, el principal se debe de nuevo al tratamiento profiláctico que se administra a pacientes con factores de riesgo con la familia de antifúngicos de los azoles, en especial el fluconazol. Este fármaco es uno de los que más se han utilizado en clínica por su bajo precio, buena tolerancia y amplio espectro de acción frente a un gran número de levaduras. Sin embargo, se piensa que el uso de fluconazol ha permitido la selección de especies que pueden sobrevivir en su presencia, como es la situación de *Candida glabrata*, ya que esta levadura, por razones todavía no totalmente conocidas, es más resistente a fluconazol que otras especies como *Candida albicans* o *Candida parapsilosis*. La prevalencia de infecciones por *Candida glabrata* es diferente según la zona geográfica. Por ejemplo, en regiones como España o países de Sudamérica es la tercera causa de candidiasis diseminada. Sin embargo, en Estados Unidos

o en el norte de Europa es la segunda detrás de *Candida albicans*. Pero independientemente de la región geográfica que se analiza, en todas ellas se ha detectado que, tras la introducción de azoles en clínica, la incidencia de *Candida glabrata* ha ido aumentando progresivamente (alrededor de un 10-15% más), lo cual se ha acompañado de una disminución similar en la incidencia de *Candida albicans*.

Además, hay que recordar, como ya se ha enfatizado anteriormente, que el principal factor que convierte a las levaduras en patógenas es nuestro propio sistema inmune, y que cuando nos bajan las defensas, muchos microorganismos pueden causarnos infección. *Candida glabrata* no es más que uno de ellos. Y, de hecho, aunque en varias ocasiones hemos relacionado los aspectos positivos de la levadura panadera *Saccharomyces cerevisiae*, también hay casos de pacientes que han sufrido infección por ella, lo cual complica todavía más la comprensión de las enfermedades fúngicas. De hecho, algunos autores han llegado a considerar a *Saccharomyces cerevisiae* como un patógeno emergente en determinados tipos de pacientes.

Pero, aun así, la incidencia de *Candida glabrata* es significativamente mayor a la de otras levaduras similares, con lo que debe haber otros factores intrínsecos a su biología que han contribuido a su emergencia como patógeno. En este sentido, las recientes técnicas de secuenciación masiva y de genómica comparada han demostrado una característica que la diferencia de otras levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, y es que se ha encontrado que *Candida glabrata* expresa en su superficie muchas proteínas que le permiten tener una mayor adherencia.

Por último, y también como un factor intrínseco, *Candida glabrata* tiene una gran capacidad de adaptación al ambiente de nuestro cuerpo y, en particular, a la temperatura corporal. Esta levadura, igual que *Candida albicans*, puede crecer muy bien a 37 °C, lo que facilita su replicación y diseminación en nuestro cuerpo.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR *CANDIDA GLABRATA*

A diferencia de *Candida albicans*, parece que el origen de las infecciones puede provenir de nuestra microbiota, pero también

la podemos adquirir del ambiente. Diferentes estudios han relacionado las infecciones por *Candida glabrata* con la cirugía abdominal, los tumores y el uso de catéteres venosos centrales o con la nutrición parenteral. *Candida glabrata* puede inducir a una gran variedad de enfermedades, pero curiosamente parece que afecta principalmente a personas de avanzada edad, lo cual puede explicarse por la disminución en la respuesta inmune que presentan este tipo de pacientes. Además, esta levadura es, junto a *Candida albicans*, uno de los principales agentes causantes de infecciones de la mucosa, y en particular de la candidiasis vaginal. Debido a su menor susceptibilidad a la familia de antifúngicos de los azoles, el tratamiento de estas infecciones presenta limitaciones, ya que se reduce el número de fármacos que pueden utilizarse para controlar estas enfermedades.

OTRAS LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA*: EL EMERGENTE CASO DE *CANDIDA AURIS*

La epidemiología de la candidiasis invasora ha sufrido un cambio en las últimas décadas, de manera que además de *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, otras levaduras también han cobrado importancia en la micología clínica. Este es el caso de *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

Candida tropicalis se da principalmente en pacientes con enfermedades cancerígenas, con especial énfasis en personas de mayor edad. Es una levadura evolutivamente relacionada con *Candida albicans*, capaz también de inducir a formas filamentosas. A nivel global, es la tercera o cuarta causa de candidiasis diseminada, según la zona geográfica que se analice. La principal preocupación de las enfermedades causadas por este microorganismo es que su mortalidad asociada es muy alta, llegando alrededor del 50% de los pacientes afectados.

Con respecto a *Candida krusei*, su incidencia es mucho menor que el resto de *Candidas*, pero tiene una particularidad que explica su aparición. Esta levadura es totalmente resistente a fluconazol, con lo que el uso de este fármaco ha favorecido que pueda

considerarse como un microorganismo patógeno. Además, la mortalidad asociada a *Candida krusei* también es muy alta, llegando incluso a valores por encima del 70%.

Así pues, nos encontramos en una situación en la que la epidemiología y la distribución de especies causantes de enfermedades fúngicas es cambiante. Y lo más preocupante es que dicho cambio es totalmente impredecible, de manera que es difícil poder sospechar cómo van a evolucionar en un futuro. Quizás el mejor ejemplo que ilustra este hecho es el reciente caso observado en clínica con la emergencia de una levadura denominada *Candida auris*. Hace unos pocos años, nadie podría pensar que este microorganismo se podría convertir en la levadura que quizás más está llamando la atención en la actualidad en clínica. Y, de hecho, su incidencia como patógena era totalmente marginal y difícil de encontrar en los manuales de micología. Pero desde hace aproximadamente cuatro años, esta levadura ha emergido como un patógeno a nivel mundial, lo que ha causado una enorme preocupación en muchos hospitales. De hecho, ya existen guías clínicas europeas y americanas dedicadas específicamente a las infecciones causadas por *Candida auris*, a su importancia, prevención y manejo.

Candida auris es una levadura haploide, lo que la hace diferente a las levaduras *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Desgraciadamente, no conocemos todavía muchos aspectos de su biología básica, lo cual será necesario abordar en un futuro.

¿Por qué *Candida auris* se ha convertido en un patógeno de gran relevancia en los últimos años? La primera vez que se describió fue en Japón, en un paciente afectado de otitis. De ahí, su nombre, ya que *auris* significa 'oído' u 'oreja' en latín. Desde entonces se empezaron a describir casos aislados, pero sin que estos supusieran ninguna preocupación a nivel epidemiológico. De hecho, en muchas ocasiones se ha desconocido que la infección de un paciente estaba ocasionada por *Candida auris*, ya que fácilmente puede confundirse con otras levaduras, como *Candida parapsilosis*. Sin embargo, en los últimos años, se ha detectado la aparición simultánea en diferentes partes del mundo en forma de brotes hospitalarios, principales en pacientes en UCI o en

unidades de reanimación tras cirugías. En estos brotes, el número de afectados ha sido normalmente alto, llegando a cientos de personas en algunas ocasiones. La aparición de estos brotes plantea muchos problemas, ya que, por razones desconocidas, son muy difíciles de controlar y eliminar. De hecho, durante la caracterización de estos brotes, se ha descubierto que *Candida auris* puede aislarse, no solo del paciente, sino también de superficies de las salas afectadas, como el suelo, colchones, sábanas, e incluso cortinas. Esto indica que, por razones todavía no conocidas, esta levadura tiene una gran capacidad de colonizar determinadas zonas. De hecho, se cree que una vez que un paciente de riesgo entra en habitaciones colonizadas por *Candida auris* puede llegar a estar infectado en tan solo cuatro horas. Y más preocupante e inesperado todavía, se sospecha que también pueda haber transmisión de persona a persona. Esto no es lo frecuente en el caso de las infecciones fúngicas, donde la enfermedad se asocia a hongos de nuestra microbiota o que adquirimos del ambiente.

El riesgo de desarrollo de brotes por *Candida auris* ha hecho que en muchas unidades de rehabilitación y UCI se tomen precauciones especiales para evitarlo. Por ejemplo, es necesario, en caso de detectar un paciente con candidiasis, asegurarse del diagnóstico y de la correcta identificación, para no confundir el tipo de infección. En caso de detectar una infección, algún paciente colonizado en alguna superficie de su cuerpo o la presencia de *Candida auris* en alguna zona hospitalaria, es también necesario realizar una monitorización detallada de las personas que puedan estar en contacto para evitar su propagación y tomar las medidas terapéuticas a la menor brevedad posible. También se requieren unos procedimientos de desinfección más agresivos y controlados de lo normal. Es necesaria la correcta aplicación de todas estas medidas, ya que se han descrito brotes causados por *Candida auris* que han perdurado en el hospital durante mucho tiempo, incluso más de un año.

La principal pregunta en el estudio de estas infecciones es por qué se ha producido este aumento en el número de brotes hospitalarios en diferentes partes del mundo. La explicación más obvia es que, de repente, por razones desconocidas, ha aparecido una cepa de *Candida auris* con mayor capacidad de infectar, y que

luego se ha diseminado por el mundo a través de los pacientes infectados. Sin embargo, los estudios genéticos realizados demuestran que los aislados de *Candida auris* de diferentes regiones geográficas son diferentes, lo cual descarta que se haya diseminado un genotipo más virulento. Por ello, se piensa que el aumento de esta levadura está más relacionado con aspectos clínicos y con la aparición de pacientes de riesgo. Los principales tipos de pacientes que desarrollan candidiasis causada por *Candida auris* son enfermos con cirugía grave, diabetes, tratamientos antibióticos y, especialmente, tratamientos antifúngicos. Y es que, igual que la emergencia de *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* está asociada a la introducción de azoles y candinas, *Candida auris* se considera una levadura multiresistente. Es totalmente resistente al fluconazol y poco sensible al resto de azoles. Y también es más tolerante a las candinas que la gran mayoría de levaduras del género *Candida*.

¿Hemos sido inmunes en España a *Candida auris*? Desgraciadamente, no. De hecho, uno de los principales brotes hospitalarios a nivel mundial se ha producido en el Hospital La Fe de Valencia, donde ha habido cientos de personas afectadas. Por ello, cualquier medida de precaución es poca, ya que hay riesgo real de que pueda aparecer en otros hospitales. Además, la mortalidad de los pacientes afectados es alta (entre el 30 y el 60%), aunque no se sabe todavía si esta mortalidad tan alta se debe a la propia infección o a un empeoramiento de la enfermedad base del paciente.

TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS INVASORA

Hoy en día, los fármacos de elección son las candinas. Incluso en el caso de *Candida parapsilosis*, que tiene sensibilidad reducida *in vitro* a esta familia de antifúngicos, parece que las candinas son efectivas *in vivo*. En caso de necesitar otro antifúngico, también suelen administrarse azoles, aunque no están recomendados en casos de infección por *Candida glabrata*, *Candida krusei* o *Candida auris*. La anfotericina B se utiliza principalmente en casos en que los demás antifúngicos no sean efectivos *in vivo*, como ocurre cuando aparecen resistencias a las otras familias de fármacos.

INFECCIONES CAUSADAS POR *CRYPTOCOCCUS* Y *PNEUMOCYSTIS*

En este capítulo describiremos brevemente las otras dos enfermedades fúngicas causadas por levaduras, que en este caso pertenecen a dos géneros muy diferentes: *Cryptococcus* y *Pneumocystis*. En global, las infecciones por estas dos levaduras son tan frecuentes como las causadas por *Candida*, pero presentan diferencias en el tipo de enfermedad, adquisición y epidemiología, por lo que las trataremos por separado.

CRIPTOCOCOSIS

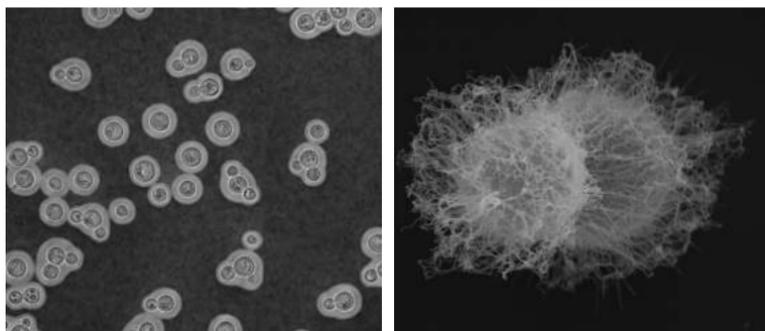
La criptococosis es una enfermedad sistémica causada por levaduras del género *Cryptococcus*. En particular, hay dos especies responsables de la enfermedad: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Ambas levaduras son ambientales y se adquieren por inhalación, pero presentan diferencias en su epidemiología y en la enfermedad que causan.

La principal característica de *Cryptococcus* está en su superficie exterior. Si al inicio del libro describíamos que los hongos presentan una estructura alrededor de la membrana llamada *pared*

celular que se asemejaría a un jersey alrededor del cuerpo, *Cryptococcus* presenta, además, una segunda capa exterior, que se denomina *cápsula* (figura 8). Muchas bacterias tienen cápsulas alrededor de la pared celular, pero en el caso de los hongos, solo ocurre en el *Cryptococcus*. Y este "abrigo" puede variar mucho en su tamaño, ya que puede ser muy fino (lo que podríamos entender como una chaqueta de punto fino de entretiempo) o realmente grueso, mucho más grande que la propia célula (o lo que sería lo mismo, un plumífero bien grueso para el invierno). El nombre de *Cryptococcus* hace referencia implícita a la cápsula. En latín, *crypto* significa 'oculta' y *coccus*, 'bola'. Por ello, el nombre *Cryptococcus* se refiere a las células con forma de bola que están "ocultas o escondidas" bajo la cápsula. La manera más convencional de visualizar la cápsula es tras suspender las células de *Cryptococcus* en tinta china. En estas condiciones, la cápsula es fácilmente visible como un halo blanco alrededor de las células redondas, pero también se puede observar con otras técnicas de microscopía, como fluorescencia o microscopía electrónica (figura 8).

FIGURA 8

Fotografías de *Cryptococcus neoformans* en las cuales se puede observar la cápsula. A la izquierda se presenta el aspecto de las levaduras cuando se suspenden en tinta china. En estas condiciones, la cápsula se observa como un halo blanco alrededor de la célula. A la derecha se muestra una fotografía de microscopía electrónica de barrido: en la cápsula se observa como un gran acúmulo de fibras ancladas a la célula



Fuente: Elaboración propia.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Cryptococcus neoformans tiene una serie de peculiaridades que la hacen única entre los hongos patógenos, tanto en lo que respecta a su biología como a los mecanismos de virulencia que causan la enfermedad. Además, la enfermedad por *Cryptococcus neoformans* se presenta la mayoría de las veces con un cuadro clínico muy característico, que es la invasión de cerebro, causando meningitis o meningoencefalitis

CRYPTOCOCCUS EN EL AMBIENTE

Cryptococcus neoformans es una levadura que se aísla de múltiples lugares del ambiente, como árboles, agua o suelo, pero también de muchos animales. De hecho, el principal nicho donde se encuentra por razones todavía no conocidas son los excrementos de las palomas, por lo que este microorganismo tiene una distribución global y cosmopolita. En el ambiente, *Cryptococcus neoformans* es capaz de causar infección y enfermedad en una gran variedad de animales y organismos. Por ejemplo, es capaz de infectar predadores unicelulares, como amebas y protozoos, perros, gatos, koalas o loros. Incluso se ha descrito que en acuarios de algunos zoológicos, *Cryptococcus neoformans* es una causa frecuente de neumonía en delfines. Y para complicar la situación, se ha demostrado que en condiciones de laboratorio también podría ser un patógeno de plantas. Así, a diferencia de otras levaduras patógenas humanas, como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* es un hongo que se encuentra muy feliz en el ambiente. Este aspecto es muy relevante para entender su patogénesis, ya que se cree que esa capacidad de infectar a muchos tipos de organismos es precisamente la que permite a este hongo infectar a los humanos. De hecho, podríamos visualizar la enfermedad causada por *Cryptococcus neoformans* como un viaje largo y complejo, cuyo inicio comienza en el ambiente, y sería aquí donde prepararía su "maleta" llena de factores de virulencia que luego iría utilizando en nuestro organismo.

ENFERMEDAD EN HUMANOS. ASOCIACIÓN CON VIH

La entrada en nuestro cuerpo se realiza en los pulmones, y es en este órgano donde *Cryptococcus neoformans* realiza la primera parada de su viaje dentro de nuestro organismo. La mayoría de las personas posiblemente hayamos estado en contacto con esta levadura y, afortunadamente, ni nos hemos enterado, ya que nuestro sistema inmune es muy efectivo y capaz de controlar su proliferación. Pero, de nuevo, existen situaciones en las que, si nuestras defensas bajan, *Cryptococcus neoformans* puede causar una enfermedad grave. Siguiendo nuestra comparación, si nos fallan las defensas, *Cryptococcus neoformans* tiene oportunidad de "abrir" su maleta con los factores de virulencia y adaptarse a nuestro cuerpo. El principal factor de riesgo para sufrir criptococosis es la infección por el virus del VIH. De hecho, la incidencia de *Cryptococcus neoformans* en los pacientes se incrementó de manera considerable en países desarrollados a finales del siglo XX debido al aumento del sida. La introducción de la terapia antirretroviral ha supuesto una disminución considerable de la criptococosis en países desarrollados. Sin embargo, en aquellas zonas geográficas donde el sida sigue siendo un problema importante —donde no se tiene acceso pleno a la terapia antirretroviral—, la criptococosis sigue siendo un problema de primera magnitud. De hecho, se estima que esta levadura causa la muerte de cientos de miles de personas anualmente en África, el Sudeste Asiático y Sudamérica. Por lo tanto, estamos hablando de un patógeno de incidencia significativa y no despreciable. Por ello, es fundamental establecer programas de cooperación para que regiones en vías de desarrollo tengan acceso a terapias adecuadas para tratar el sida, independientemente de su precio o accesibilidad.

ADQUISICIÓN DEL PATÓGENO Y ADAPTACIÓN A LOS PULMONES

Cuando *Cryptococcus neoformans* llega al pulmón, comienza a utilizar los factores de virulencia que ha guardado en su "maleta" especial. Y son varios, ya que esta levadura se adapta eficazmente al ambiente del pulmón. El primer factor que le permite evadir la

respuesta inmune es la cubierta protectora que le ofrece la cápsula de polisacárido. Esta estructura lo protege frente a factores de estrés inducidos por nuestra respuesta inmune, como radicales libres o péptidos antimicrobianos. Pero, además, la cápsula puede liberarse al medio y a los tejidos, y está demostrado que estos polisacáridos tienen también un efecto negativo sobre nuestro organismo, ya que induce a respuestas antiinflamatorias, inhibe la producción de anticuerpos e induce a la muerte programada (apoptosis) de células de nuestro sistema inmune.

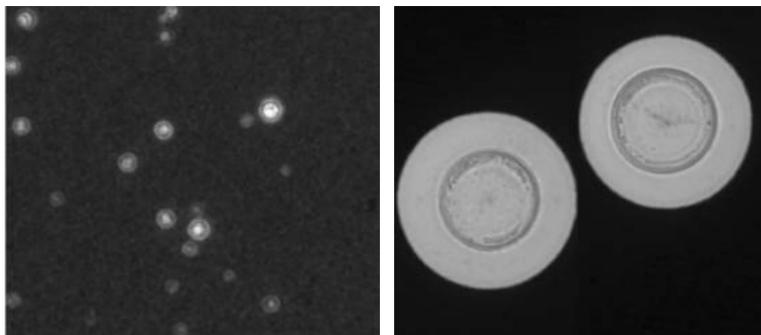
Otro de los factores de virulencia que expresa *Cryptococcus neoformans* durante la infección es la producción del pigmento melanina. La melanina es una sustancia ampliamente distribuida en la naturaleza, y que en humanos forma parte de la piel y el pelo. La melanina es muy resistente a factores de estrés como radicales libres y radiación ultravioleta. Por ello, cuando *Cryptococcus neoformans* melaniza en nuestro cuerpo, está más protegido frente a los ataques de nuestro sistema inmune.

Además, *Cryptococcus neoformans* ha desarrollado más estrategias para evadir nuestro sistema inmune y, en particular, para sobrevivir a la fagocitosis por parte de los macrófagos. Como se ha explicado anteriormente, la fagocitosis es uno de los principales mecanismos que nuestro organismo tiene para eliminar microorganismos y partículas extrañas. En el caso de *Cryptococcus*, cuando las levaduras son internalizadas por macrófagos, pueden darse muchas situaciones. Es posible que los macrófagos, si son muy activos y producen muchos mecanismos antimicrobianos, maten a la levadura. Sin embargo, esta levadura también puede inducir a una serie de respuestas que le permiten evadir estos ataques y sobrevivir en el interior de la célula fagocítica. Todavía no se conoce exactamente cómo *Cryptococcus neoformans* consigue vivir dentro de los macrófagos, pero parece que es muy eficiente induciendo a este proceso. Por esta razón, *Cryptococcus neoformans* se denomina un *patógeno intracelular facultativo*, lo quiere decir que puede sobrevivir en el interior de células fagocíticas, pero también en el exterior. Esto lo diferencia de patógenos intracelulares obligados, que solo son capaces de sobrevivir en nuestro cuerpo dentro de las células del sistema inmune y no se pueden replicar

fuera de ellas, como puedan ser las bacterias *Chlamydia* o *Rickettsia*. La interacción de *Cryptococcus neoformans* con los macrófagos es muy complicada, ya que pueden ocurrir muchos fenómenos. Por ejemplo, unas veces, la replicación masiva de las levaduras resulta en la explosión de la célula fagocítica; pero, otras veces, las levaduras son expulsadas al exterior del macrófago, sin que vea afectada su viabilidad.

FIGURA 9

Ilustración de los cambios de tamaño de *Cryptococcus neoformans*. A la izquierda se muestran las células cultivadas en el laboratorio y, a la derecha, células que han sido aisladas de animales infectados. En ambos casos, la magnificación de las fotografías es idéntica, por lo que el tamaño de las células es directamente comparable



Fuente: Elaboración propia.

El último elemento de la “maleta de la virulencia” de *Cryptococcus neoformans* que vamos a describir está relacionado con cambios morfológicos de la levadura. En capítulos anteriores, ya describimos cómo algunos hongos pueden cambiar de morfología, entre células unicelulares y filamentos (como pasa con los hongos dimórficos o *Candida albicans*). En el caso de *Cryptococcus*, los filamentos solo se forman durante la producción de esporas en la meiosis, pero esto no ocurre durante la infección. Sin embargo, *Cryptococcus neoformans* es capaz de inducir a otro proceso morfológico que, aunque no implica un cambio en la forma de la célula, sí afecta a su tamaño. Y resulta que, durante la infección, las

células de *Cryptococcus neoformans* pueden aumentar de diámetro de manera muy significativa, de forma que si el tamaño en el laboratorio o en el ambiente es de 5-7 micras, en el pulmón pueden observarse células de hasta 100 micras. A estas células tan gigantes se las ha denominado *células titanes*, y son mucho más grandes que las células de nuestro sistema inmune (figura 9). Este proceso se ha caracterizado principalmente en modelos de animales de investigación (principalmente ratones), y también se han encontrado en muestras de personas infectadas. De esta manera, *Cryptococcus neoformans* ha desarrollado otra estrategia para evadir nuestra respuesta, y así sobrevivir en nuestros tejidos durante largos periodos de tiempo.

DISEMINACIÓN POR EL CUERPO Y LLEGADA AL CEREBRO

Aunque el primer órgano colonizado por *Cryptococcus neoformans* es el pulmón, el cuadro clínico más característico es la meningoencefalitis. Por tanto, uno de los pasos más importantes para entender la enfermedad causada por esta levadura es la diseminación desde el pulmón hasta el cerebro. Y este viaje está lleno de obstáculos, ya que el hongo debe cruzar una gran cantidad de barreras en su recorrido. En primer lugar, debe trasladarse desde el pulmón hasta el torrente sanguíneo. Luego debe viajar por la sangre y, por último, salir del torrente sanguíneo y alojarse en el cerebro. Todavía no se sabe con detalle cómo se realizan exactamente todos estos pasos, pero hay un aspecto muy curioso, y es que en su recorrido por la sangre, parece que puede "viajar" o bien como levaduras libres, o bien en el interior de las células fagocíticas, denominándose este último proceso *diseminación mediante el mecanismo del caballo de Troya*. Si el lector recuerda, según la mitología, cómo los griegos utilizaron este gran caballo de madera para conquistar la ciudad de Troya, podrá imaginarse también cómo *Cryptococcus neoformans* puede aprovechar su capacidad de sobrevivir dentro de células fagocíticas para diseminarse por nuestro cuerpo a diferentes órganos. Y no se sabe exactamente por qué, pero esta levadura tiene especial predilección por alojarse en nuestro cerebro y en el líquido cefalorraquídeo. Desgraciadamente,

no se sabe qué elementos de la maleta de la virulencia son los que le permiten a *Cryptococcus neoformans* encontrarse tan a gusto en este órgano. Se sospecha que en el cerebro hay una gran cantidad de moléculas que permiten la melanización, lo que haría que en este ambiente las células del hongo sean especialmente resistentes a estrés y más difíciles de eliminar. También se ha visto que el aumento del tamaño de la cápsula de polisacárido está relacionado con una mayor presión intracraneal y la gravedad de la enfermedad, con lo que *Cryptococcus neoformans* también podría utilizar este mecanismo para evadir la respuesta inmune del cerebro.

CRYPTOCOCCUS GATTII, LA LEVADURA RELACIONADA QUE AFECTA A PERSONAS INMUNOCOMPETENTES

Aunque la principal especie de *Cryptococcus* que afecta a humanos es *Cryptococcus neoformans*, merece la pena dedicar unas palabras a una especie muy relacionada, llamada *Cryptococcus gattii*, y que también es capaz de causar enfermedad. De hecho, durante mucho tiempo, estas dos levaduras han sido consideradas variedades de la misma especie, pero hace unos años se separaron en dos grupos basándose en la diferencia genética y en la enfermedad que causan.

Cryptococcus gattii y *Cryptococcus neoformans* presentan muchas similitudes en su biología y mecanismos de interacción con el humano. Al igual que *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* es una levadura con cápsula ambiental, se adquiere por inhalación, forma células titanicas y es capaz de sobrevivir dentro de macrófagos. Sin embargo, existen dos diferencias en la enfermedad que causan estas dos especies. *Cryptococcus gattii* tiene mayor facilidad para invadir y causar enfermedad en pacientes sin ningún defecto inmunológico identificado. Además, causa principalmente enfermedad pulmonar, y no disemina al cerebro con la misma facilidad que *Cryptococcus neoformans*. Desgraciadamente, todavía hacen falta muchas investigaciones para entender esta diferencia entre estas levaduras mellizas.

Cryptococcus gattii se hizo especialmente "famosa" en el campo de la micología clínica debido a un brote importante que apareció en la isla de Vancouver, en la Columbia Británica, en

Canadá. A principios del siglo XXI, se detectó en esta zona geográfica un aumento significativo de personas con problemas respiratorios, fiebre y otros síntomas, que posteriormente fueron atribuidos a la infección por *Cryptococcus gattii*. Además, en este brote también enfermaron una gran cantidad de animales de granja y domésticos. En los siguientes años, se comenzó a detectar que el brote se extendió por el noroeste de Estados Unidos, lo cual causó un gran impacto y preocupación. Las noticias de este país llegaron a calificar a *Cryptococcus gattii* como el "hongo asesino". Estas noticias fueron demasiado sensacionalistas, pero no cabe la menor duda de que el impacto de esta infección fue realmente notorio. En España, las infecciones por *Cryptococcus gattii* han sido muy escasas, aunque en los años noventa este microorganismo causó en Extremadura un brote de infección en cabras. Este curioso caso fue descrito en la provincia de Cáceres, donde en diferentes rebaños se detectaron síntomas de enfermedad pulmonar en alrededor de un 2,5-12% de las cabras. Todos los animales afectados terminaron muriendo. Afortunadamente, estos episodios no se han repetido.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CRIPTOCOCOSIS

La sospecha de la presencia de la criptococosis se basa principalmente en el cuadro clínico que causa, ya que es muy característico. El principal es meningoencefalitis en pacientes VIH+. Aunque *Cryptococcus neoformans* no es el único patógeno que puede causar este cuadro clínico, es indicativo de que hay que realizar pruebas específicas para su detección. La principal es la identificación de células de levaduras con cápsula en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes. Pero también hay métodos indirectos basados en la detección de antígenos. En particular, el último desarrollado ha supuesto una gran ventaja para la detección de la criptococosis en países en vías de desarrollo, que es un método basado en la técnica del *lateral flow* o, lo que es lo mismo, en tiras de papel que se sumergen en un fluido fisiológico (en este caso, LCR) y se detecta con la aparición de una banda de color. Este método es similar a otros disponibles, como, por ejemplo, la

prueba del embarazo o la detección de algunas drogas. Debido a su bajo precio, facilidad y rapidez, este método ha contribuido a mejorar el diagnóstico precoz de la criptococosis y disminuir su incidencia, aunque todavía siguen siendo cientos de miles de personas las que mueren por este patógeno.

El tratamiento de la criptococosis presenta una serie de retos. En primer lugar, las levaduras del género *Cryptococcus* son totalmente resistentes a las candinas. La razón principal se debe a que estos hongos tienen una pared algo diferente, ya que casi no tienen β -glucano en su pared. Por ello, como las candinas inhiben la síntesis de este componente, no son activas frente a *Cryptococcus*. Esto limita el tratamiento a las otras dos familias de antifúngicos. Sin embargo, también hay problemas en su uso, ya que la anfotericina B es tóxica, y las versiones liposomales con menor toxicidad tienen un alto precio que hace que no puedan utilizarse rutinariamente en regiones en vías de desarrollo. Por ello, suele usarse la anfotericina convencional en combinación con la flucitosina, pero durante un periodo de tiempo corto. Después, se suele administrar fluconazol, que es el antifúngico más barato y que mejor llega al cerebro. Este tratamiento puede ser largo, incluso de años, y en ocasiones no se consigue eliminar totalmente las levaduras del líquido cefalorraquídeo.

INFECCIONES POR *PNEUMOCYSTIS*

El último tipo de enfermedades causadas por levaduras que vamos a tratar son aquellas causadas por *Pneumocystis*. Esta levadura presenta una serie de peculiaridades. En lo que respecta a su relación con los humanos, es una levadura muy adaptada a nuestro cuerpo, de manera que es difícil, por no decir prácticamente imposible, de aislar en el ambiente. Además, a diferencia de la gran mayoría de hongos, es también difícil de cultivar en los medios de laboratorio. Se cree por ello que *Pneumocystis* depende de las células de nuestro cuerpo para poder replicarse y dividirse y, de hecho, el método más eficaz para cultivar *Pneumocystis in vitro* está basado

en la coinubación con células epiteliales humanas. Estudios genómicos realizados hace pocos años sugieren que durante la evolución, *Pneumocystis* ha perdido una serie de genes metabólicos, por lo que no es capaz de sobrevivir sin nuestras células, que le aportan los nutrientes necesarios para su ciclo de vida. Hay dos especies causantes de enfermedad en mamíferos, *Pneumocystis jiroveci* (que afecta a humanos exclusivamente) y *Pneumocystis carinii*, que afecta principalmente a otros animales, principalmente roedores.

La dificultad de poder cultivar a *Pneumocystis* en el laboratorio hace que se sepa todavía poco de su biología y mecanismos de virulencia. En lo que respecta a la interacción con el humano, se cree que estamos en contacto frecuente con este hongo incluso desde edades tempranas. Se estima que alrededor de un 80% de los niños de 2 años ya han estado en contacto con *Pneumocystis*, aunque normalmente es asintomático. Además, hay evidencia de que las esporas de este hongo pueden transmitirse de persona a persona y que esta suele ser la ruta normal de transmisión entre adultos. En condiciones normales, nuestro sistema inmune es capaz de combatir la presencia de *Pneumocystis* sin problema, pero cuando bajan nuestras defensas, puede originar enfermedades graves. Esto ocurre sobre todo en personas infectadas con el VIH. De hecho, *Pneumocystis* es en parte culpable del descubrimiento del sida, ya que uno de los primeros pacientes con VIH fueron diagnosticados previamente de neumonía causada por *Pneumocystis*. A finales de los años ochenta, se llegó a reportar que casi un 70% de los pacientes con sida desarrollaban también neumonía causada por *Pneumocystis*. Posteriormente, se ha descrito que hay otros tipos de inmunosupresión que también pueden favorecer el desarrollo de *Pneumocystis*, como trasplante de órganos y cáncer de las células sanguíneas. Se estima que globalmente esta levadura causa enfermedad en alrededor 200.000 personas en el mundo. El principal cuadro clínico causado por *Pneumocystis* afecta a los pulmones, y suele manifestarse con neumonía y fiebre. Este tipo de enfermedades ha aumentado de manera significativa asociado a la pandemia del VIH, y a pesar de la introducción de la terapia antirretroviral, su incidencia sigue siendo significativa.

Durante su ciclo de vida, *Pneumocystis* suele estar en los pulmones en forma unicelular interaccionando íntimamente con las células de nuestros pulmones. Sin embargo, según las condiciones ambientales, puede desarrollar unas formas llamadas *quistes*, que son unos "sacos" o "bolsas" donde aparecen nuevas esporas del hongo, que eventualmente se rompen y las libera al pulmón. Este proceso de formación de esporas facilita la reproducción del hongo en el pulmón. Además, las esporas pueden liberarse al exterior en las secreciones respiratorias y, de esta manera, contagiarse de persona a persona.

Debido a la gran dificultad de cultivar *Pneumocystis* en el laboratorio a partir de las muestras de pacientes, el diagnóstico de la enfermedad no es obvio. Asimismo, el tratamiento todavía sigue siendo un reto. Por ello, la investigación sobre este hongo patógeno es un área de gran importancia en la micología clínica.

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS CAUSADAS POR HONGOS FILAMENTOSOS

La calidad del aire que respiramos se ha convertido en una de las prioridades de los países a nivel mundial. Si calculamos el volumen de aire que inhalamos cada día, se comprende fácilmente lo importante que es su calidad. Se estima que una persona adulta puede inhalar alrededor de 10.000-20.000 litros de aire diariamente, según la persona y la actividad que realice. Cuando nos damos cuenta de la magnitud del volumen de aire con la que estamos en contacto, nos preocupa incluso más la calidad de ese aire, y por ello, este aspecto se está convirtiendo en una prioridad medioambiental en las grandes ciudades. Y es que en esa cantidad de aire puede haber millones de partículas en suspensión, aunque no las veamos. Basta con mirar la luz cuando entra por la ventana a primera hora de la mañana, donde pueden apreciarse claramente todas las partículas que nos rodean, y nos hacen recapacitar sobre lo importante que es la respuesta inmune de nuestros pulmones, la cual se tiene que encargar de contener y controlar todos estos agentes.

Desafortunadamente, las malas noticias no quedan ahí, ya que en el aire hay también una gran cantidad de esporas de hongos. Ya hemos hablado de algunos de ellos, como son algunos

hongos dimórficos, o el caso de *Cryptococcus*. Pero, en realidad, las esporas fúngicas más abundantes en el aire son aquellas que corresponden a hongos filamentosos. Estos hongos son aquellos que crecen de manera normal siempre en fase micelial o formando filamentos. De hecho, en el caso de los hongos ambientales, lo normal es que las esporas que inhalamos germinen en nuestros pulmones, y comiencen a formar filamentos e hifas que tienen una gran capacidad de colonizar superficies.

En su ciclo de vida, los hongos filamentosos tienen reproducción asexual. Tras un crecimiento masivo de las formas filamentosas, estos hongos pueden producir esporas, que son células de tamaño pequeño (1-3 micras) y que pueden diseminarse por el aire fácilmente. Además, las esporas tienen una pared más gruesa y son más resistentes a factores de estrés. Por ello, el aire contiene una gran cantidad de esporas fúngicas, que pueden diseminarse con facilidad por el ambiente.

¿Y cuántas esporas de hongos filamentosos puede haber suspendidas en el aire? Algunos estudios han determinado que puede haber alrededor de 1-10 esporas por cada litro de aire. De esta manera, se entiende con qué facilidad aparecen hongos en prácticamente cualquier superficie que nos podamos imaginar. Por ejemplo, cualquier alimento en nuestra casa terminará colonizado por hongos si lo dejamos durante mucho tiempo. En el caso de los humanos, la cantidad de esporas que podemos llegar a inhalar es realmente significativa, pudiendo ser miles cada día. Esto supone que nuestro organismo se encuentra totalmente expuesto a hongos durante toda nuestra vida, y si no tenemos nuestro sistema inmune funcionando correctamente, se entiende el riesgo constante de sufrir una enfermedad fúngica.

Los hongos filamentosos acumulan variedad de pigmentos, como la melanina, que hace que sus esporas también estén más protegidas frente a la luz ultravioleta y las radiaciones ionizantes. Este hecho quedó demostrado en el famoso accidente de la central nuclear de Chernóbil. Cuando, con el paso del tiempo, se ha conseguido estudiar los cambios que se han producido en esa zona debido a la radiación, se ha observado, por ejemplo, que la tierra ha adquirido un color más oscuro debido al aumento de hongos

filamentosos pigmentados. Pero lo más llamativo fue observar el reactor central, donde los niveles de radiación eran significativamente altos. Se ha encontrado que las paredes de esta sala estaban totalmente colonizadas por hongos melanizados, lo cual es muy interesante, ya que demuestra la capacidad de supervivencia de estos microorganismos en presencia de radiación ionizante. Este hecho promovió también investigar cómo se comportarían hongos negros y melanizados en hábitats extremos que simularan la vida en otros planetas. Y, para ello, se realizó un experimento en la estación Espacial Internacional en el que se llevaron varias cepas de hongos aisladas en Chernóbil. De esta manera, se pretende comprobar si estos hongos también serán capaces de adaptarse a las altas radiaciones ionizantes que hay en el espacio. Sin embargo, esta no fue la primera vez que los hongos viajaron al espacio. De hecho, y de manera inesperada, en la estación espacial Mir de Rusia hubo un crecimiento masivo de hongos en determinados paneles y en los conductos de aire acondicionado que producían mal olor e incluso degradación de materiales electrónicos de la nave. No se sabe cómo estos hongos sobrevivieron en este ambiente tan hostil, pero se sospechó que posiblemente se debía a hongos que habían mutado y, de esta manera, se habían adaptado al ambiente del espacio. Incluso, cuando la estación Mir fue abandonada y se dejó que se destruyera en la atmósfera, surgió la preocupación de que dichos hongos mutantes pudieran entrar de nuevo en la tierra y causar efectos impredecibles sobre la salud humana. Quién sabe si esta preocupación puede hacerse realidad. Afortunadamente, es muy poco probable.

En este capítulo nos centraremos en las principales enfermedades causadas por hongos filamentosos. Las más prevalentes son aquellas producidas por hongos del género *Aspergillus*, el cual seguramente es conocido para el lector.

ASPERGILLUS

El género *Aspergillus* contiene cientos de especies de hongos filamentosos, siendo algunos de ellos los modelos más utilizados en

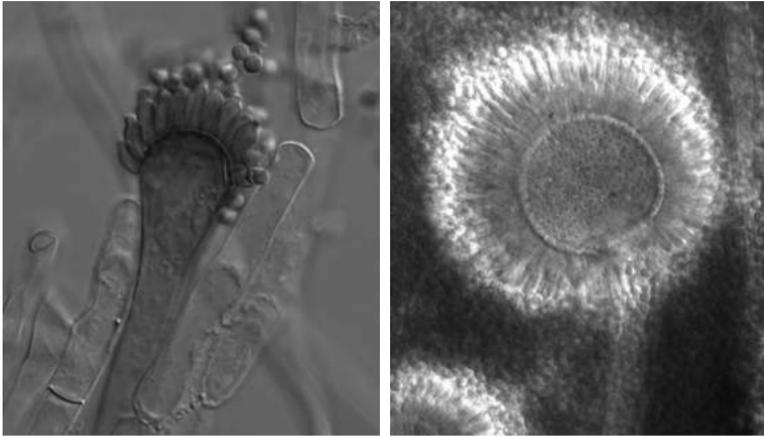
investigación en estudios de genética, ciclo celular y metabolismo. Algunas de las especies de *Aspergillus* pueden también considerarse como patógenas en humanos y, de hecho, suelen ser el principal origen de enfermedades causadas por hongos filamentosos. La principal razón de este hecho es que las esporas de *Aspergillus* se encuentran ampliamente distribuidas en prácticamente cualquier ambiente. Se encuentran con gran frecuencia en el suelo, material en descomposición, aire y plantas, entre otros. En el ambiente, se cree que los hongos de este género juegan un papel muy importante en el reciclaje del carbono y del nitrógeno. Pero, desde el punto de vista de la salud, su relevancia es su papel como causa de infección y enfermedad. Las esporas de *Aspergillus* se diseminan por el aire con gran facilidad, debido a su pequeño tamaño, por lo que es el hongo filamentoso al que más frecuentemente nos tenemos que enfrentar y controlar. Como curiosidad histórica, se ha relacionado a *Aspergillus* con la famosa "maldición de Tutankamón", la cual hacía referencia a la muerte que esperaba a todos aquellos que osaran profanar la tumba del famoso faraón. El descubrimiento de la tumba por Howard Carter y lord Carnarvon en 1922 ha sido uno de los mayores hitos en la arqueología. Varias de las personas que abrieron la tumba fallecieron en los siguientes meses, incluyendo a lord Carnarvon, que murió tras varias semanas de neumonía aguda en ambos pulmones y fallo multiorgánico. Una de las teorías de estas muertes es que estos arqueólogos inhalaron una gran cantidad de esporas de *Aspergillus* durante los trabajos en la tumba, lo cual pudo contribuir a su muerte. Estudios posteriores no han podido demostrar una asociación entre la muerte de estas personas y su trabajo en la tumba. En el caso de lord Carnarvon, este ya padecía problemas de salud con frecuencia, y tuvo varios episodios de neumonía previamente, con lo que es posible que fuera realmente sensible a la inhalación masiva de esporas de *Aspergillus* y a desarrollar una neumonía devastadora. Desgraciadamente, nunca podremos determinar si realmente las esporas de *Aspergillus* fueron el arma secreta que el joven faraón guardaba en su tumba para evitar su profanación y que nadie alterara su descanso eterno.

Morfológicamente, *Aspergillus* presenta unos rasgos muy característicos. Las esporas, también llamadas *conidias*, son formas de resistencia que se diseminan por el aire debido a su pequeño tamaño. Cuando las condiciones son favorables, las conidias germinan, y comienzan a formar un filamento o hifa septada, lo cual quiere decir que presenta separaciones físicas en forma de tabulaciones o pared celular a lo largo del filamento. Y este tipo de crecimiento puede ocurrir durante un largo periodo de tiempo, incluso días. Finalmente, el filamento puede originar lo que se denominan “vesículas” o “conidióforo” lo que supone un engrosamiento muy significativo del final del filamento, y a partir del cual van a salir nuevas esporas. De hecho, como curiosidad histórica, la primera vez que se describió este género fue en el año 1729 por Pier Antonio Micheli, quien lo denominó *Aspergillus* por su parecido con el *aspergillum* (aspergio), que es el nombre que recibe en latín el utensilio litúrgico utilizado para esparcir el agua consagrada. La vesícula puede estar recubierta por dos capas de células alargadas, que visualmente podríamos decir que forman un conjunto de espinas como en el puercoespín. Estos dos tipos de células se denominan *métulas* y *fiálides*. Sin embargo, no todas las especies de *Aspergillus* tienen estas dos capas de células, y en algunos casos solo se encuentra la capa formada por las fiálides. En la figura 10 se muestran ejemplos representativos de estas morfologías. Finalmente, a partir de las fiálides, se producen de nuevo las conidias que se liberan al ambiente. Se ha estimado que una vesícula puede producir a partir de las fiálides miles de esporas, lo cual facilita su dispersión y explica por qué estos hongos son tan frecuentes en el ambiente.

Alternativamente, las hifas o filamentos pueden fragmentarse en pequeños pedazos, los cuales tienen también capacidad de germinar y de originar de nuevo otras hifas. En algunas especies, también pueden formarse unas estructuras que se denominan *esclerocios*, que son acumulaciones compactas de hifas y micelios. Y, además, es característico de algunas especies la formación de las llamadas *células de Hülle*, que son unas células de pared muy engrosada, que también contribuyen al desarrollo de las esporas.

FIGURA 10

Fotografías de diferentes tipos de *Aspergillus*. A la izquierda aparece *Aspergillus fumigatus*, donde se observa el conidióforo del cual emerge una capa de células alargadas (fiálides), de la que se originan las esporas. A la derecha se muestra *Aspergillus flavus*, donde se observan dos capas de células alargadas (fiálides y métula) alrededor del conidióforo. Además, estas dos capas de células alargadas ocupan toda la superficie del conidióforo



Fuente: Elaboración propia.

A nivel estructural, cabe destacar que la pared celular de *Aspergillus* tiene un componente muy característico, denominado *galactomanano*, que no se encuentra en levaduras. Esta diferencia es muy importante desde un punto de vista clínico, ya que alguna de las principales pruebas diagnósticas para la detección de *Aspergillus* se basa en identificar la presencia de este compuesto en muestras clínicas.

Desde un punto de vista de interacción con los humanos, existen varias especies que son causa frecuente de enfermedad, siendo las principales *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus*. Existen otras especies de *Aspergillus* que también pueden afectar a los humanos, pero su incidencia es mucho menor. Entre ellas, la que tiene mayor prevalencia como patógeno es *Aspergillus fumigatus*, que es uno de los hongos patógenos más estudiados. En las siguientes secciones vamos a describir las principales características de algunas especies de *Aspergillus*.

ASPERGILLUS FUMIGATUS

Si en el caso de las levaduras patógenas la estrella es *Candida albicans*, en el caso de los hongos filamentosos la especie más conocida, más prevalente y de mayor importancia clínica es *Aspergillus fumigatus*. Su apellido, *fumigatus*, proviene del latín *fumigave*, que significa 'ahumado', y hace referencia al color gris-verdoso de sus colonias.

Morfológicamente, a nivel estructural, la principal característica de *Aspergillus fumigatus* es que los conidióforos no tienen mètula, con lo que las esporas salen directamente de las fiálides (figura 10, arriba).

Debido a su alta prevalencia, la mayoría de los estudios clínicos centrados en infecciones causadas por hongos filamentosos están dedicados a esta especie, ya que causa cerca del 80-85% de casos de aspergilosis en humanos. Esta alta incidencia se debe a varias razones. En primer lugar, es una especie que se halla con bastante frecuencia en el ambiente. Por ejemplo, se ha estimado que este hongo supone más del 50% de los hongos que se encuentran en jardines y plantas decorativas. Además, sus características metabólicas hacen que pueda utilizar y degradar una gran cantidad de sustratos, lo que le permite crecer fácilmente en múltiples lugares y nichos. Uno de los más frecuentes es el abono utilizado en jardines y plantas, y se ha estimado que en cada gramo de abono puede haber alrededor de 100.000 esporas de *Aspergillus fumigatus*. Puede crecer en un amplio rango de temperaturas y de diferentes pH (desde 3.5 hasta casi 8). Sus esporas tienen una pared celular muy gruesa que las hacen especialmente resistentes a determinados factores de estrés. Por ejemplo, estas esporas pueden tolerar temperaturas por encima de los 70 °C. También toleran muy bien otros tipos de estrés, como la deshidratación.

Otra característica de *Aspergillus fumigatus* es la facilidad que tiene para producir esporas. Cada conidióforo puede producir miles de nuevas conidias que además tienen un tamaño pequeño, lo que hace que se dispersen en el aire con facilidad. Se cree que esta es una de las razones por las que *Aspergillus fumigatus* puede penetrar en nuestro cuerpo con mayor frecuencia que otros

hongos, ya que en otros casos las esporas tienen un mayor tamaño y es más difícil que puedan penetrar totalmente en nuestros pulmones. Por último, se ha comprobado que la superficie de las esporas de *Aspergillus fumigatus* tiene algunos componentes (como ácidos siálicos) que les hace poder adherirse a los epitelios del pulmón con mayor eficacia que otros hongos.

Una vez que las esporas de este hongo alcanzan los pulmones, nuestro sistema inmune, y principalmente las células fagocíticas como neutrófilos y macrófagos, es capaz de controlar su germinación y replicación, por lo que normalmente no son capaces de causar enfermedad. Sin embargo, en condiciones de alteraciones inmunológicas, las esporas de *Aspergillus fumigatus* tienen también algunas propiedades que las hacen germinar con facilidad en nuestro cuerpo, lo cual puede producir hifas que tienen gran capacidad de invasión. Además, se ha comprobado que este hongo ha desarrollado mecanismos para adaptarse a las condiciones nutricionales limitantes del pulmón, y competir por algunos elementos esenciales, como el hierro y el zinc.

Así pues, el conjunto de todas estas características es lo que hace que estemos expuestos con bastante frecuencia a *Aspergillus fumigatus*, y que, en caso de bajadas de inmunidad, sus esporas puedan germinar en nuestro interior y originar una colonización e invasión de nuestros órganos.

FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA INFECCIÓN POR *ASPERGILLUS FUMIGATUS* Y TIPOS DE ENFERMEDAD

Las infecciones causadas por *Aspergillus fumigatus* son las más frecuentes en determinados tipos de pacientes. Este hongo puede causar infecciones en la piel, el peritoneo, el hígado, el riñón, el tracto intestinal e incluso en los ojos. Pero la principal ruta de entrada a nuestro organismo es a través de los pulmones, tras inhalar las esporas. Además, este hongo puede causar diferentes tipos de enfermedades. La más grave es la aspergilosis invasora, que ocurre en pacientes inmunodeprimidos y que puede afectar a varios órganos. Pero también puede causar otros cuadros clínicos incluso más prevalentes, como son enfermedades crónicas y alérgicas.

Esta enfermedad se produce principalmente en pacientes inmunodeprimidos con una deficiencia importante en los neutrófilos, lo cual se denomina *neutropenia*. Esto es característico de alteraciones hematológicas y, de hecho, *Aspergillus fumigatus* es la causa más frecuente de enfermedad fúngica en pacientes con leucemia o que han precisado un trasplante de médula ósea. Se estima que en el mundo podría haber alrededor de 30 millones de personas con riesgo de desarrollar una aspergilosis invasora, incluyendo pacientes inmunodeprimidos o con terapia con corticoesteroides. El número de casos global es de unos 300.000 al año, siendo la mayoría en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, también es frecuente en pacientes que han sufrido un trasplante de órgano sólido, principalmente corazón, pulmón, riñón e hígado, y a los que se les administra una terapia inmunosupresora para evitar el rechazo de los órganos.

La presentación de la aspergilosis invasora puede ser diferente, ya que puede originar cuadros clínicos. La más frecuente es aquella que implica la invasión de nuestros pulmones, pero también puede invadir la tráquea, los bronquios y las fosas nasales. En las formas más graves, puede pasar a la sangre e invadir otros órganos, como el cerebro, los riñones y el corazón.

El diagnóstico de la aspergilosis invasora no es obvio. Los principales síntomas son fiebre, dolor de pecho, tos, pérdida de peso y mareos. El diagnóstico requiere pruebas radiológicas y tomografía computarizada, en las cuales pueden observarse lesiones típicas. Sin embargo, el diagnóstico inequívoco es la detección y localización de *Aspergillus fumigatus* a partir de muestras clínicas, lo cual resulta normalmente en un diagnóstico tardío de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que el hallazgo de *Aspergillus fumigatus* en muestras del pulmón (como pueden ser los lavados broncoalveolares) no puede correlacionarse directamente con una enfermedad invasora, ya que, como se ha discutido anteriormente, es frecuente encontrar esporas de este hongo colonizando los pulmones, sin que necesariamente estén produciendo daños o alteraciones. El diagnóstico temprano de esta

enfermedad sigue siendo uno de los grandes retos de la micología clínica, ya que si no se detecta precozmente y no se administra una terapia antifúngica adecuada, tiene una alta tasa de mortalidad, que puede llegar hasta incluso al 50% de los pacientes.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS: ASPERGILOSIS ALÉRGICA BRONCOPULMONAR

Los hongos del género *Aspergillus* y en particular *Aspergillus fumigatus* están asociados a enfermedades alérgicas. La más frecuente es la aspergilosis alérgica broncopulmonar, la cual se estima que afecta a unos cuatro millones de personas en el mundo. Esta enfermedad se da principalmente en personas asmáticas o con fibrosis quística, las cuales presentan alteraciones en el funcionamiento del aparato respiratorio. En ambas enfermedades, hay una alteración en la producción del moco pulmonar, que es un fluido viscoso secretado por las células epiteliales de varios órganos y cuya principal función es proteger frente a la deshidratación e infecciones, además de ofrecer un efecto lubricante. En el caso del asma, existe una inflamación de las vías aéreas de los pulmones, que produce una reducción en la capacidad de respirar. Además, esta inflamación está asociada a una sobreproducción de moco en estos conductos. De manera similar, la fibrosis quística es una alteración genética que afecta sobre todo a los pulmones, pero también a otros órganos como páncreas e hígado. En la fibrosis quística, la principal alteración es la sobreproducción de moco, que además tiene una viscosidad mucho mayor de lo normal, que puede interferir en el correcto funcionamiento del órgano afectado. En el caso de los pulmones, la sobreproducción de este líquido viscoso puede colapsar el órgano, y dificultar seriamente la respiración, lo cual puede llegar a ser mortal. Además, la fibrosis quística hace que el paciente sea más sensible a sufrir infecciones oportunistas. En el caso de los hongos, *Aspergillus fumigatus* es la principal especie causante de enfermedad en pacientes con fibrosis quística y asma. Aunque no se sabe muy bien por qué *Aspergillus fumigatus* es capaz de colonizar a este tipo de pacientes, se piensa que la sobreproducción de moco facilita la adherencia de las esporas que entran en los pulmones.

Se ha descrito que determinados antígenos de *Aspergillus fumigatus* pueden inducir a una respuesta inmune alérgica, caracterizada por altos niveles de eosinófilos y producción de Inmunoglobulina E, lo que causa una inflamación de las vías respiratorias, tos, fatiga y falta de respiración. Esta enfermedad puede tener diferentes grados de gravedad, desde crónica hasta aguda.

ENFERMEDADES CRÓNICAS: ASPERGILOMA

La aspergilosis crónica es una enfermedad en la que el hongo crece de manera masiva en una determinada localización y perdura durante un periodo largo. Globalmente, las aspergilosis crónicas afectan a entre 1 y 3 millones de personas en el mundo. Esta enfermedad puede alterar gravemente el funcionamiento de los órganos afectados, principalmente los pulmones. La aspergilosis crónica se puede presentar de varias maneras, como aspergilosis crónica cavitada, aspergiloma o aspergilosis crónica fibrosante y afectan a personas inmunocompetentes o con una débil inmunosupresión. La aspergilosis crónica cavitada produce una destrucción progresiva de los pulmones, lo que da lugar a cavidades que se observan mediante análisis radiológicos. El aspergiloma se conoce comúnmente con el nombre de "bola fúngica", lo cual ayuda de manera muy intuitiva a entender la enfermedad. El aspergiloma se produce por una agrupación significativa de hifas, moco y detritus celulares en una zona muy concreta de un órgano, principalmente en una cavidad pulmonar, aunque también puede aparecer en otros órganos como el riñón, el cerebro y los senos nasales. De hecho, el primer caso de aspergilosis se describió en Francia durante la Revolución francesa en 1789, en un soldado que presentaba una masa fúngica en el seno maxilar, y que llegó a ocupar parte de la boca y la fosa nasal derecha. Afortunadamente para él, tras varios episodios de cauterización con hierro de marcar y cirugía, los médicos fueron capaces de eliminarla totalmente al cabo de 134 días. Normalmente, el aspergiloma afecta a pacientes que tienen algún factor de sensibilidad previo, como tuberculosis, sarcoidosis, fibrosis quística o bronquiectasia (que es una enfermedad causada por una inflamación de las vías respiratorias). La eliminación del

aspergiloma puede requerir una intervención quirúrgica y terapia antifúngica de larga duración, de al menos meses.

MECANISMOS DE VIRULENCIA DE *ASPERGILLUS FUMIGATUS*

Anteriormente hemos descrito algunas de las razones por las que *Aspergillus fumigatus* es el hongo filamentoso que causa enfermedad con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, pero una de las áreas prioritarias en la investigación de este hongo es entender qué mecanismos desarrolla en el interior de nuestro cuerpo para causar enfermedad.

En primer lugar, cuando las esporas alcanzan nuestros pulmones, se enfrentan a una capa de macrófagos que se encuentran recubriendo los alveolos, y que tienen como función eliminar cualquier partícula exógena. En respuesta a patógenos, hay otras células fagocíticas que también migran a los órganos y se encargan de eliminar estos microorganismos, que son los neutrófilos. Las esporas de *Aspergillus* son fagocitadas sin mayor problema por macrófagos y neutrófilos. Y este mecanismo de nuestro sistema inmune es muy efectivo, pero, cuando hay una disminución en la cantidad de estas células fagocíticas (en particular, los neutrófilos), las esporas tienen la oportunidad de germinar y producir hifas que escapan del interior del macrófago. Además de los macrófagos y neutrófilos, las esporas también pueden ser internalizadas por los neumocitos, que son las células que componen el epitelio de los pulmones. Y de igual manera, en determinadas condiciones, las esporas pueden germinar y escapar de los neumocitos. De esta manera, se produce el primer paso de la invasión, que es traspasar la primera barrera de células epiteliales. Para poder diseminarse por nuestro cuerpo, *Aspergillus fumigatus* debe atravesar una segunda barrera, que son las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos. La invasión de esta segunda barrera se produce de nuevo por las hifas, que tienen capacidad de penetrar y atravesar las células endoteliales y, así, llegar al torrente sanguíneo, donde fragmentos de los micelios pueden viajar y dispersarse con facilidad a otros órganos.

En todo este proceso, *Aspergillus fumigatus* utiliza también otros mecanismos que contribuyen a la invasión, como es la secreción de enzimas que tienen capacidad de degradar las células y tejidos de nuestro cuerpo. Pero también son muy importantes las respuestas que le permiten evadir los ataques de nuestro sistema inmune, principalmente los radicales libres producidos por las células fagocíticas. Para ello, *Aspergillus* es capaz de inducir a varias respuestas. Una de ellas es la producción de proteínas antioxidantes capaces de detoxificar los radicales libres, como son las enzimas catalasa o superóxido dismutasa. A ello contribuye también la acumulación de melanina, la cual tiene un efecto protector frente a los radicales libres.

OTROS HONGOS DEL GÉNERO *ASPERGILLUS* POTENCIALMENTE PATÓGENOS

Aunque *Aspergillus fumigatus* es el hongo filamentoso que más frecuentemente causa enfermedad en los humanos, hay otras clases de *Aspergillus* que también pueden potencialmente producir alteraciones en pacientes inmunodeprimidos, como son *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*.

Aspergillus flavus es la segunda causa de aspergilosis en pacientes susceptibles. Etimológicamente, el nombre proviene de *flavum*, que significa en latín 'amarillo', y hace referencia al color de las colonias. Este hongo filamentoso también produce conidióforos y vesículas de las cuales pueden salir una o dos series de fiálides (figura 10, derecha). A diferencia de *Aspergillus fumigatus*, estas fiálides suelen extenderse por toda la superficie del conidióforo. Las esporas tienen un tamaño un poco más grande que las de *Aspergillus fumigatus*, pudiendo alcanzar hasta 4 micras. Su distribución ambiental es similar a la de *Aspergillus fumigatus*, pudiendo aislarse de una gran cantidad de nichos. Curiosamente, es la principal especie de hongo que afecta a los insectos, y es un contaminante frecuente en agricultura, como es el caso de los cultivos de maíz y cacahuets. La infección se adquiere también por inhalación, aunque en el caso de *Aspergillus*

flavus no invade los alveolos con tanta frecuencia como *Aspergillus fumigatus*, por lo que raramente causa enfermedad pulmonar invasora. Sí se ha descrito que *Aspergillus flavus* puede causar aspergilosis broncopulmonar alérgica, y varias de las proteínas de *Aspergillus fumigatus* que producen reacciones alérgicas en pacientes también se encuentran en *Aspergillus flavus*. Las enfermedades que se asocian más frecuentemente a *Aspergillus flavus* afectan principalmente a las vías respiratorias superiores, causando principalmente sinusitis. También produce con gran frecuencia infecciones superficiales, como queratitis (inflamación de la córnea del ojo), infecciones cutáneas e infecciones de heridas.

Aspergillus niger es la tercera causa de aspergilosis en humanos, y como su nombre indica, se caracteriza por la producción de colonias oscuras, con aspecto de carbón. Morfológicamente, las conidias (que son también de color muy oscuro) se forman a partir de fiálides biseriadas, que recubren todo el conidióforo. Como curiosidad, *Aspergillus niger* es una de las especies fúngicas que tienen efectos beneficiosos para el hombre, ya que es ampliamente utilizada en biotecnología. Concretamente, es una fuente muy importante de enzimas con interés industrial, y se utiliza para obtener el ácido cítrico. Al igual que el resto de especies de este género, *Aspergillus niger* se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente, y es un patógeno importante de algunas plantas, como la cebolla, la lechuga, la uva y el mango. De hecho, en el caso de aparecer en plantaciones de cebollas, este hongo produce una enfermedad llamada carbonilla o moho negro (en inglés, *black rot*) que causa pérdidas de millones de euros anuales.

Por último, *Aspergillus terreus* es la cuarta causa de aspergilosis en humanos. Su nombre hace referencia al color característico de sus colonias, que son de color marrón-canela. Este hongo tiene también interés industrial, ya que de él se aíslan algunos compuestos usados en biomedicina, como es la lovastatina, que es un inhibidor de la síntesis de colesterol y se utiliza para tratar síndromes como la hipercolesterolemia. Desde un punto de vista clínico, *Aspergillus terreus* presenta la particularidad de que es una especie poco sensible a la anfotericina B, que es uno de los principales

antifúngicos que se usan para tratar las infecciones invasoras. Desde un punto de vista clínico, *Aspergillus terreus* puede causar enfermedades invasoras similares a las que causa *Aspergillus fumigatus*.

TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS

La principal recomendación terapéutica de la aspergilosis es el uso de antifúngicos triazólicos, principalmente el voriconazol, itraconazol y posaconazol. Al igual que ocurre con otros hongos filamentosos, el fluconazol no es activo frente a *Aspergillus*. En pacientes con algún factor de riesgo (principalmente aquellos en los que hay una disminución en la cantidad de neutrófilos), se administra una terapia profiláctica, la cual se basa principalmente en posaconazol, aunque también se usa anfotericina en aerosol o alguna candina. En el caso de la aspergilosis invasora, el principal fármaco utilizado es el voriconazol, y en el caso de que este antifúngico no cure la enfermedad, se recomienda utilizar anfotericina o combinaciones de azoles con candidinas.

MÁS ALLÁ DE *ASPERGILLUS*: ENFERMEDADES CAUSADAS POR HONGOS FILAMENTOSOS MULTIRRESISTENTES

Las enfermedades causadas por los hongos filamentosos no solo se limitan al género *Aspergillus*. De hecho, hay una preocupación creciente por el estudio de otros hongos que también causan infecciones oportunistas y que, además, presentan una serie de complicaciones asociadas que dificultan el manejo y el tratamiento de los pacientes. En capítulos anteriores hemos descrito cómo la administración masiva de fármacos antifúngicos ha causado un cambio epidemiológico y favorecido la emergencia de la incidencia de algunas levaduras patógenas, como *Candida glabrata* o *Candida parapsilosis*. En el caso de los hongos filamentosos, se da un fenómeno parecido, pero incluso más preocupante, ya que en los últimos años ha habido un incremento en la incidencia de enfermedades invasoras causadas por hongos filamentosos resistentes, no a una, sino a varias familias de antifúngicos. Por ello, la

aparición de estas enfermedades limita mucho las opciones terapéuticas de los pacientes afectados y, de hecho, las tasas de mortalidad asociadas son muy altas, pudiendo alcanzar hasta casi el 90% en algunos casos. A continuación vamos a describir tres clases de hongos filamentosos que presentan estas características: los hongos mucorales, los hongos del género *Fusarium* y hongos de los géneros *Scedosporium/Lomentospora*.

HONGOS MUCORALES Y LA MUCORMICOSIS

Tras los hongos del género *Aspergillus*, uno de los órdenes de hongos filamentosos que causan enfermedad con mayor prevalencia en humanos son los mucorales, que se incluyen dentro del grupo de los zigomicetos. Este grupo contiene géneros y especies que se caracterizan por la presencia de unas esporas particulares llamadas *zigosporas*. Estas células son diploides, y se forman por la unión de dos partes de una hifa de sexo contrario. Las zigosporas pueden proliferar y originar una progenie muy abundante. Alternativamente, también hay reproducción asexual, en la que las esporas se forman en unas estructuras muy típicas llamadas *esporangios*, que son una especie de sacos, bolsas o engrosamientos que se forman al final de las hifas (las cuales son muy gruesas y sin septos) en cuyo interior se acumulan las esporas (figura 11). De esta manera, cuando este saco se rompe, se liberan cientos de esporas al medio.

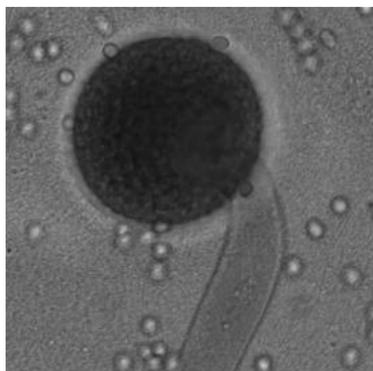
Los zigomicetos tienen un crecimiento muy rápido. En el laboratorio, este hongo es fácil de identificar porque las colonias crecen muy rápido en las tres dimensiones espaciales. Algunos de estos hongos tienen interés industrial, ya que de ellos se aíslan algunos aditivos alimenticios. Además, también algunos de ellos se utilizan en la fermentación de la soja. Sin embargo, también pueden ser patógenos de plantas importantes y causar plagas de difícil control.

Durante años, se ha denominado a la enfermedad causada por hongos zigomicetos como *zigomicosis*. Sin embargo, ya que prácticamente todos pertenecen al orden de los mucorales, la enfermedad se llama actualmente *mucormicosis*. Los principales géneros que pueden ser patógenos en el hombre son *Mucor*, *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*. Estos nombres, que resultan complicados

para todas las personas que no son expertas en el tema, han sufrido cambios según los estudios evolutivos. Pero, independientemente del nombre exacto de cada especie, la incidencia de la mucormicosis ha aumentado en las últimas décadas. Generalmente, causan enfermedades invasivas y muy graves, y la mortalidad asociada es casi del 100% si no se diagnostica a tiempo y se trata adecuadamente. Afectan principalmente a pacientes con diabetes no controlada, con alteraciones hematológicas o trasplantados. Uno de los cuadros clínicos más característicos supone la afectación de las zonas nasal, ocular y cerebral. Pero también pueden afectar a los pulmones, al tracto intestinal, a la piel y a los riñones.

FIGURA 11

Fotografía de un hongo mucoral.
Se muestra la estructura típica,
el esporangio, que contiene decenas
de esporas en su interior



Fuente: Elaboración propia.

Una característica de los hongos zigomicetos es que precisan de altas concentraciones de hierro para su crecimiento. El hierro es un elemento que normalmente se encuentra en concentraciones limitantes en el organismo, por lo que tanto nuestro cuerpo como los microorganismos han desarrollado diferentes mecanismos para "competir" y adquirir este metal. A nivel celular, el hierro se requiere para el correcto funcionamiento de muchas enzimas. En el caso de los zigomicetos, estos hongos precisan concentraciones

40 veces más altas para crecer que otros microorganismos. Por eso, situaciones en las que los niveles de hierro son anormalmente altos favorecen la infección por zigomicetos. Curiosamente, todos los factores que predisponen para la mucormicosis están asociados a una elevación del hierro en el suero y los tejidos. Uno de los factores que, paradójicamente, aumenta la mucormicosis es el tratamiento con deferoxamina, que es un quelante de hierro, es decir, un compuesto cuya principal función es capturar y reducir el exceso de hierro de los tejidos. Esto resulta paradójico, ya que *a priori* este quelante debería también reducir la cantidad de hierro disponible para el crecimiento de los hongos. Sin embargo, se ha comprobado que los zigomicetos tienen capacidad de adquirir el hierro capturado por la deferoxamina. De esta manera, este quelante es una fuente de hierro para los zigomicetos, lo cual explica la mayor incidencia de mucormicosis en estos pacientes.

La aparición de la mucormicosis plantea varios problemas. En primer lugar, el diagnóstico suele ser tardío, ya que muchos síntomas pueden ser parecidos a los causados por otros hongos, como la aspergilosis. El correcto diagnóstico es muy importante, ya que la mayoría de antifúngicos no tienen actividad frente a los mucorales. De hecho, solo tienen actividad la anfotericina y el posaconazol. Por ello, el tratamiento de las mucormicosis todavía presenta un reto en la investigación de la micología clínica.

FUSARIUM: DE PATÓGENO DE PLANTAS A PATÓGENO HUMANO

Otro de los hongos filamentosos que tienen importancia clínica son aquellos que pertenecen al género *Fusarium*. El nombre proviene de *fusa*, que en latín significa 'huso', y hace referencia a la forma de las esporas que surgen de las hifas. Este hongo se aísla con facilidad de suelos y plantas. Morfológicamente, este hongo presenta unas estructuras muy características y fácilmente reconocibles al microscopio. Las conidias tienen una forma muy típica en forma de "judía" o "casco de barco" (figura 12). Las especies del género *Fusarium* tienen importancia en agricultura, ya que suelen producir con gran frecuencia infección en horticultura, causando pérdidas de millones de dólares. Entre los cultivos

más afectados están el tomate, los pepinos y los pimientos, entre otros. Este hongo puede afectar a diferentes órganos de las plantas. Por ejemplo, las hojas adquieren un color amarillo y aspecto seco, causando su caída. Pero también afectan al tallo y a las raíces, provocando necrosis y retraso del crecimiento de la planta.

FIGURA 12

Fotografía de las conidias típicas en forma de 'judía' de *Fusarium*



Fuente: Elaboración propia.

En lo que respecta a humanos, hay dos especies que causan enfermedad con mayor frecuencia, que son *Fusarium solani* y *Fusarium oxysporum*. *Fusarium solani* se ha asociado a infecciones oculares, causando principalmente queratitis. De hecho, se han producido algunos brotes de queratitis producidos por este patógeno asociados al uso de colirios que se utilizan para limpiar las lentillas. El más famoso se produjo entre los años 2005 y 2006, donde hubo alrededor de 250 casos de queratitis en todo el mundo asociados al colirio "ReNu with MoistureLoc" comercializado por la compañía Bausch & Lomb. Las infecciones por *Fusarium* también pueden causar otro tipo de enfermedades, como infecciones de la uña, infecciones subcutáneas y, más raramente, infecciones diseminadas.

Con respecto al tratamiento, las infecciones causadas por *Fusarium* también presentan problemas, ya que, aunque son

sensibles a la anfotericina, estos hongos son resistentes a la mayor parte del resto de los antifúngicos.

LOMENTOSPORA Y SCEDOSPORIUM: INFECCIONES RARAS, PERO MUY PELIGROSAS

En esta sección sobre hongos multirresistentes también merece la pena mencionar los hongos del género *Scedosporium* y *Lomentospora*. De hecho, hace unos años, estos dos géneros eran el mismo, *Scedosporium*, cuyo nombre proviene de *skedao* (del griego, 'disipar') y *sporium* ('espora'), y hace referencia al rápido crecimiento de este hongo. Sin embargo, estudios taxonómicos basados en la secuenciación del ADN y en la enfermedad que causaban determinaron que algunas de las especies debían agruparse en el género *Lomentospora*. Estas especies tienen un crecimiento más lento comparado con otros, como *Aspergillus*. En el caso de los humanos, las principales especies que causan enfermedad son *Lomentospora prolificans*, *Scedosporium apiospermium* y *Scedosporium aurantiacum*. El caso de *Lomentospora prolificans* es de especial interés, ya que por razones poco conocidas en nuestro país se da una de las mayores incidencias de infecciones causadas por esta especie.

Estos hongos pueden causar diferentes tipos de enfermedades. Por ejemplo, son uno de los hongos más frecuentes aislados de muestras respiratorias en pacientes con fibrosis quística. En la mayoría de los casos se encuentran colonizando el órgano sin causar ningún síntoma, aunque no se puede descartar que su presencia pueda finalmente originar algún tipo de alteración si cambia el estado inmunológico del paciente. Además, también pueden causar infecciones superficiales, reacciones alérgicas e infecciones diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. Lo más preocupante de este tipo de infecciones es su alta mortalidad asociada, que puede llegar a casi el 90% de los pacientes afectados. Gran parte de esta alta mortalidad se debe a la enorme resistencia a antifúngicos. Así, *Lomentospora prolificans* es prácticamente resistente a todos los antifúngicos, mientras que en el caso de *Scedosporium*, hay algunos aislados que son sensibles a voriconazol, pero en general también son resistentes a la mayoría de antifúngicos.

CAPÍTULO 8

MICOTOXINAS

El metabolismo de los hongos es complejo, ya que, además de las rutas bioquímicas clásicas presentes en otros organismos y necesarias para llevar a cabo todas las funciones de la célula, también tienen unas rutas metabólicas exclusivas y no convencionales, que se agrupan dentro de lo que se denomina *metabolismo secundario*. Estas vías metabólicas producen un gran número de compuestos químicos de tamaño pequeño que aportan ventajas adicionales a los hongos en condiciones ambientales muy determinadas. Normalmente, se sintetizan como familias de compuestos en momentos específicos del ciclo de vida de los hongos, y su producción se correlaciona con un estado morfológico específico. Los metabolitos secundarios son compuestos bioactivos y normalmente cumplen funciones específicas en determinados momentos de la vida del hongo en nichos concretos. El tipo de metabolito secundario es específico de cada especie de hongo.

Aunque los metabolitos secundarios de los hongos se conocen desde principios del siglo XX, el principal interés en la comunidad científica surgió a partir del descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1929. En ese momento quedó claro que los hongos pueden ser la fuente de una gran cantidad de compuestos

que tienen aplicaciones en medicina, industria y biotecnología. En la actualidad hay muchos compuestos aislados de hongos que se utilizan en nuestra vida diaria. Además de la penicilina, hay otros antibióticos aislados de hongos, como las cefalosporinas. También se han obtenido algunos antirretrovirales, como la Brefeldina A. Pero lo más llamativo es que los hongos producen compuestos que son capaces de inhibir el crecimiento de otros hongos y, de hecho, son fuente de algunos de los antifúngicos que se utilizan en clínica, como la griseofulvina y la anidulafungina, que fue la primera equinoncandina que se descubrió, y que se obtuvo inicialmente a partir del hongo *Aspergillus nidulans*. Otros compuestos utilizados en medicina son las estatinas, como la lovastatina, que como hemos mencionado anteriormente, son producidas por algunas especies de *Aspergillus* y se utilizan para reducir los niveles de colesterol. También se han obtenido a partir de hongos fármacos inmunosupresores, como las ciclosporinas y el ácido micofenólico. El taxol, que es un compuesto con actividad anticancerígena, también se aísla a partir de algunos hongos.

Pero no todo son buenas noticias porque, como es de esperar, algunos metabolitos secundarios producidos por hongos tienen efectos muy perjudiciales en los humanos. Estos compuestos se denominan *micotoxinas* y se definen como moléculas producidas por los hongos que tienen un efecto negativo sobre los animales vertebrados a concentraciones bajas. Esto las diferencia de las toxinas que inhiben el crecimiento de bacterias (antibióticos), de otros hongos (antifúngicos) o plantas (fitotoxinas). También hay que diferenciar las micotoxinas de otros compuestos que tienen toxicidad en humanos pero a altas concentraciones, como pueda ser el etanol. También pueden considerarse micotoxinas aquellos compuestos producidos por las setas venenosas. Sin embargo, aquí nos centraremos en las micotoxinas producidas por hongos microscópicos.

Existen varias clases de micotoxinas, y algunas son producidas por hongos que causan enfermedad en humanos. Se pueden clasificar según su estructura química, según su efecto tóxico (nefrotóxicas, hepatotóxicas, inmunotóxicas o neurotóxicas) o según su efecto biológico (teratógenas, carcinogénicas, mutagénicas o alérgicas). *A priori*, es lógico pensar que la producción de

micotoxinas durante la infección participa en los mecanismos de virulencia de hongos patógenos humanos. Sin embargo, esta no parece ser la situación, ya que, como se ha comentado anteriormente, los metabolitos secundarios se sintetizan en determinados momentos de la vida del hongo y en respuesta a determinados factores ambientales. En cambio, las micotoxinas pueden tener un efecto muy negativo si son ingeridas a través de alimentos contaminados con hongos. Los principales alimentos que pueden contener micotoxinas son verduras y frutas, frutos secos y café. La contaminación puede producirse previamente a la recolecta de estos alimentos y, en estos casos, la producción de micotoxinas está asociada a hongos patógenos de plantas. También es posible que la contaminación se produzca tras la colecta, lo cual es más frecuente cuando los alimentos son almacenados en condiciones cálidas y con un cierto grado de humedad, lo que facilita el crecimiento masivo de determinados hongos. Además nos podemos intoxicar con micotoxinas a través de la ingestión de animales que han sido alimentados con productos contaminados por estas sustancias. De hecho, uno de las maneras más frecuentes de contaminación con micotoxinas es mediante la ingestión de leche proveniente de vacas intoxicadas.

La gravedad de las micotoxinas en las personas depende de muchos factores, como la cantidad adquirida, la edad y el estado de salud de la persona afectada. Además, las micotoxinas nos pueden hacer más susceptibles a algunas enfermedades infecciosas o aumentar los efectos de una nutrición no adecuada. El efecto de las micotoxinas puede definirse como crónico o agudo. El efecto crónico se produce cuando estamos en contacto con bajas dosis durante un largo periodo de tiempo. En estas situaciones, suelen inducir a cáncer, daño hepático e inmunosupresión. Por el contrario, si son ingeridas en altas cantidades, pueden producir efectos agudos que se manifiestan en periodos de tiempo muy cortos.

Los efectos de las micotoxinas son más frecuentes en aquellas regiones geográficas donde hay más problemas de malnutrición, y en donde es más probable que las cosechas no se almacenen correctamente, o que sea más difícil desechar comida en caso de encontrar alguna contaminación con hongos debido a la escasez de alimentos.

Pero también pueden darse en países desarrollados según las costumbres alimentarias en determinadas regiones. Por esta razón, las micotoxinas son una preocupación para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Comida y Agricultura de las Naciones Unidas (FAO), las cuales, en sus respectivas páginas web, dan recomendaciones específicas para evitar la intoxicación por micotoxinas y para mejorar las condiciones de almacenamiento de las cosechas y descartar, cuando sea posible, todas aquellas en las que se detecte contaminación por hongos.

En la actualidad, se conocen alrededor de 400 micotoxinas, aunque no todas son igual de frecuentes. A continuación describiremos cuáles son las que más impacto tienen en la salud humana, y sobre las que existen regulaciones que especifican los niveles tolerables detectados en los alimentos.

AFLATOXINAS

Las aflatoxinas son posiblemente las toxinas más potentes y más peligrosas que existen en la naturaleza. Como su nombre indica, son producidas por hongos del género *Aspergillus*, principalmente *Aspergillus flavus*. Históricamente, las aflatoxinas fueron las primeras micotoxinas descritas en los años sesenta, cuando se descubrió que la muerte de alrededor de 100.000 pavos en granjas de los alrededores de Londres estaba asociada con la ingestión de frutos secos contaminados por metabolitos producidos por *Aspergillus flavus*. Posteriormente se han descrito muchos casos de intoxicación masiva en humanos en forma de brotes en determinadas regiones, todas asociadas con el consumo de alimentos contaminados con la toxina. Basándose en el análisis de estos brotes, se ha estimado que un consumo de una dosis de alrededor de 20-120 µg/kg durante un periodo de una a tres semanas puede causar toxicidad aguda y, eventualmente, la muerte.

Existen cuatro clases de aflatoxinas: B₁, B₂, G₁ y G₂. Pero, además, pueden ser metabolizadas por nuestro cuerpo, y dar lugar a otras aflatoxinas (P₁ y Q₁, entre otras) que también son tóxicas. Los cultivos más propensos a ser contaminados por *Aspergillus* que

producen aflatoxinas son cereales (como el maíz, el arroz y el trigo), cacahuètes, pipas, pistachos, almendras, higos, cocos, algodón e incluso especias (chile, pimienta, cilantro, jengibre) y tabaco. Además, las aflatoxinas también se encuentran con frecuencia en la leche de animales que han ingerido alimentos contaminados.

Se han descrito diferentes efectos tóxicos de las aflatoxinas, y se ha comprobado que el principal órgano afectado es el hígado, tanto en animales como en humanos. De hecho, se ha asociado el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas con cáncer de hígado. Esta enfermedad está asociada también a la infección por el virus de la hepatitis, y se ha demostrado que la combinación de intoxicación de aflatoxina con la hepatitis B aumenta el riesgo de cáncer unas sesenta veces. También hay estudios que indican que las aflatoxinas inducen a otros tipos de cáncer, como el de pulmón. Las aflatoxinas también pueden causar una disminución de nuestras defensas, lo que aumenta la probabilidad de padecer algunas enfermedades infecciosas como la tuberculosis.

A nivel celular, las aflatoxinas actúan introduciendo mutaciones en el ADN, y son los agentes mutagénicos más potentes que se conocen. En particular, se sabe que la aflatoxina B₁ induce con alta frecuencia a la mutación de los nucleótidos GC a TA. De hecho, uno de los métodos diagnósticos de las aflatoxinas se basa en la detección de aductos de estas toxinas con nucleótidos en la orina.

OCRATOXINA

La ocratoxina es otro compuesto tóxico producido principalmente por *Aspergillus ochraceus* y *Penicillium verrucosum*. La ocratoxina se ha detectado en una gran cantidad de alimentos, como cereales (maíz, trigo, avena, centeno y arroz), pan, pasta, harina, vino, leche, queso, carne de cerdo y aves, huevos, frutas (fresas, uvas, manzanas, naranjas, peras e higos), verduras, productos desecados e incluso cereales infantiles. Por ello, el riesgo de exposición a ocratoxina es bastante alto. Se ha determinado que la ocratoxina puede inducir a cáncer y daño renal en aves y roedores. Sin embargo, no se ha demostrado que la ocratoxina cause daño en humanos. Por ello, la Organización

Mundial de Investigación en Cáncer la ha catalogado como "posible cancerígeno". En el caso de los humanos, se ha sugerido que la ocratoxina está relacionada con algunas enfermedades del riñón, como es el caso de la nefropatía endémica de los Balcanes. Esta es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la función renal y que afecta a personas de Rumanía, Bulgaria, Croacia y Serbia que viven en las regiones próximas al río Danubio. No se conocen exactamente las causas que originan esta alteración, pero se ha especulado que se debe a factores genéticos, contaminación con metales pesados, agentes infecciosos y a la ingestión de ocratoxina.

CITRININA

La citrinina es otra micotoxina producida por algunas especies de *Penicillium* y *Aspergillus*. La primera vez que se describió fue en el hongo *Penicillium citrinum*, de ahí el nombre de esta micotoxina.

Todavía no está demostrado el efecto de la citrinina en humanos, pero hay muchas investigaciones que indican que esta micotoxina produce toxicidad aguda en una gran cantidad de animales, como cerdos, patos, pollos y conejos. Los principales cultivos que pueden contaminarse con citrinina son trigo, centeno, cebada, avena, maíz y arroz. De hecho, existe una enfermedad del arroz, llamada *arroz amarillo*, que se ha asociado con la contaminación por *Penicillium citrinum* y citrinina.

LOS ALCALOIDES: EL CORNEZUELO DEL CENTENO

El cornezuelo o *ergot* es un hongo llamado *Claviceps purpurea* que contamina principalmente al centeno, pero también puede infectar a otros cereales, como el trigo, la avena y la cebada, recibiendo entonces el nombre de *tizón*. La enfermedad se manifiesta como pequeñas verrugas o espolones que se anclan a los granos del cereal, de un color púrpura o negro. Este hongo produce una gran cantidad de compuestos alcaloides como la ergotamina, la ergocriptina y la ergometrina, entre otros.

Los efectos de estos alcaloides en los humanos son conocidos desde hace mucho tiempo, y causan la enfermedad conocida como ergoterismo, también llamada *fiebre de san Antonio* o *fuego de san Antonio*. Existen dos formas de ergoterismo en humanos: gangrenoso o convulsivo. La forma gangrenosa afecta al riego sanguíneo, ya que estos alcaloides tienen un fuerte efecto vasoconstrictor. Esto hace que el flujo sanguíneo de las extremidades inferiores disminuya significativamente, causando gangrena y pérdida del miembro. En cambio, la convulsiva produce alteraciones en el sistema nervioso central, y está asociada a los efectos psicotrópicos que producen algunos de estos alcaloides.

La primera referencia al ergoterismo se cree que data del año 600 a. C., en una tablilla asiria que hace referencia a "pústulas nocivas de los granos". Posteriormente, esta enfermedad ha causado miles de muertos distribuidos en más de cien epidemias entre los siglos VI y XVIII. Además, también ha sido una causa muy frecuente de infertilidad y malformaciones fetales. Como curiosidad histórica, muchos de los enfermos afectados por esta enfermedad realizaban el Camino de Santiago para curarse. Y en muchas ocasiones, la enfermedad desaparecía si todavía no era muy grave. La explicación más razonable es que estas personas ingerían habitualmente pan de centeno contaminado con *Claviceps purpurea*, pero durante su peregrinación cambiaban la dieta e ingerían pan de trigo. Hay otras referencias históricas al ergoterismo. Por ejemplo, durante los famosos juicios de Salem se ejecutó a muchas personas sospechosas de practicar la brujería, y se ha llegado a relacionar estos casos con el ergoterismo nervioso. Este episodio histórico ha llegado a inspirar un famoso libro de Robin Cook (*Acceptable Risk*, 1995), lo cual supone un ejemplo de cómo las micotoxinas han llegado también a la literatura. También hay referencias al ergoterismo en el arte románico visibles en algunas iglesias cuyos exteriores están decorados con demonios comiéndose piernas y pies, lo cual se cree que es una alusión directa a esta enfermedad en la Edad Media.

Aunque en el siglo XX todavía ha habido varios casos epidémicos de ergoterismo, esta enfermedad prácticamente ha

desaparecido en los humanos gracias a las técnicas modernas que se utilizan para limpiar y descontaminar los granos de los cereales. Sin embargo, el ergoterismo sigue siendo un problema en ganadería.

La investigación de los alcaloides producidos por *Claviceps* va más allá del ergoterismo, ya que también se han utilizado con fines medicinales debido a los efectos que tienen sobre el organismo. Desde hace siglos se sabe que el ganado que pastaba hierbas contaminadas con cornezuelo sufría abortos. Por ello, el cornezuelo se utilizaba en la antigüedad como una manera popular de inducir a abortos en las mujeres, o de acelerar las contracciones durante el parto. Por supuesto, estas prácticas no se llevan más a cabo en la actualidad, y se utilizan compuestos sintéticos. También cabe destacar que una de las drogas alucinógenas más famosas, el LSD, es un derivado de la ergotamina. Los alcaloides del cornezuelo se han utilizado también para el tratamiento de migrañas y dolores de cabeza.

GLIOTOXINA

La gliotoxina es una toxina que inicialmente se descubrió en el hongo *Glialadium*, aunque posteriormente se ha demostrado que es la principal micotoxina producida por *Aspergillus fumigatus*. Ya que este último hongo es uno de los patógenos del hombre más importantes, se ha investigado ampliamente el papel de la gliotoxina en la virulencia de este microorganismo. La gliotoxina tiene efectos inmunosupresores, y también tiene actividad antiviral y antibacteriana. Se ha detectado que esta toxina puede acumularse en fluidos de pacientes infectados, por lo que se sospecha que podría contribuir activamente al desarrollo de la enfermedad. Mutantes de *Aspergillus fumigatus* que no producen gliotoxina son menos virulentos en animales de experimentación. Sin embargo, el efecto virulento de la gliotoxina desaparece si los animales no tienen neutrófilos, por lo que se cree que el principal efecto de la micotoxina es la inhibición de la actividad de estas células fagocíticas.

PATULINA

La historia del descubrimiento de la patulina es bastante paradójica, ya que, en el fondo, está inspirado en descubrimiento de la penicilina. Tras la identificación de este primer antibiótico por Flemming, hubo un gran interés por descubrir nuevas moléculas con actividad antimicrobiana. Y en este contexto, en 1943, se identificó la patulina a partir del hongo *Penicillium patulum* como un posible nuevo antibiótico. Esta misma molécula se aisló de otros hongos recibiendo diferentes nombres, como *clavacina*, *claviformina*, *micoína* o *penicidina*. La patulina tenía además actividad frente a virus y protozoos. Sin embargo, pronto se descartó su papel como fármaco debido a los efectos tóxicos que provocaba en animales de laboratorio. Esta micotoxina puede unirse a los grupos sulfidrilo, que son muy abundantes en las proteínas, por lo que la patulina es capaz de interferir con la actividad de una gran cantidad de enzimas. En estos modelos se han descrito efectos agudos (convulsiones, mareos y congestión pulmonar) y efectos crónicos (pérdida de peso, alteraciones intestinales y daño renal).

En la actualidad, el principal hongo contaminante productor de patulina es *Penicillium expansum*, y afecta principalmente a frutas, como las manzanas, las peras y las cerezas. Se han detectado niveles altos de patulina en zumos de manzana. Aunque no hay datos que correlacionen directamente la ingestión de alimentos contaminados con patulina con el daño en humanos, las autoridades competentes han establecido unas concentraciones máximas tolerables debido a los efectos tóxicos descubiertos en animales de laboratorio.

FUMONISINAS

Las fumonisinas son micotoxinas producidas principalmente por varias especies del género *Fusarium*, fundamentalmente *Fusarium verticilloides*. Estos hongos afectan principalmente al maíz. Su papel como micotoxina se descubrió por primera vez en los años setenta debido a un brote de leucoencefalomalacia, una enfermedad que padecían en Sudáfrica los caballos que habían ingerido una gran

cantidad de maíz contaminado con *Fusarium*. Esta enfermedad se caracteriza por la necrosis de la sustancia blanca del cerebro y del tronco encefálico. También se ha comprobado que puede afectar a otros animales, como cerdos y ratas. Su toxicidad no solo se limita al cerebro, ya que también puede inducir a daño hepático, edema pulmonar y efectos carcinogénicos. En humanos, se ha correlacionado la ingesta de fumonisinas con cáncer esofaríngeo, malformaciones del tubo neural (como la espina bifida) y alteraciones intestinales, y son definidas como posibles agentes cancerígenos por la Agencia de Investigación en Cáncer. A nivel molecular, las fumonisinas afectan principalmente al metabolismo de los esfingolípidos.

ZEARALENONA

La zearalenona es otra micotoxina producida por algunos hongos del género *Fusarium*, principalmente *Fusarium graminearum*. Fue descubierta por su asociación con un desorden reproductivo llamado *vulvovaginitis* en cerdos. Como se ha descrito anteriormente, *Fusarium* es un contaminante frecuente del maíz y otros cereales, verduras y frutas.

La zearalenona no es una toxina clásica, sino que se considera un micoestrógeno, ya que su estructura es similar a la del estradiol, que es el principal estrógeno producido por los ovarios femeninos. La zearalenona tiene por tanto afinidad por los receptores de estrógenos, y simula la función de estas hormonas. En particular, produce síntomas de hiperestrogenismo, edema de la vulva y glándulas mamarias, vulvovaginitis, atrofia de los ovarios, quistes ováricos, crecimiento del útero, cambios en el endometrio y problemas de maduración de los oocitos. En animales está bien documentado que la ingestión de alimentos contaminados con zearalenona induce a abortos y otros problemas reproductivos, y se cree que este compuesto podría inducir a efectos similares en las mujeres. La zearalenona también puede producir alteraciones hepáticas, inmunológicas y genotóxicas. Por estas razones, su concentración en determinados alimentos, como la leche, está regulada por la autoridades competentes.

TRICOTECENOS

Los tricotecenos son una de las principales familias de micotoxinas, las cuales son producidas principalmente por varios tipos de hongos, entre ellos *Fusarium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Myrothecium*, *Spicellum* y *Cephalosporium*. Debido a la gran cantidad de cosechas, verduras y otros alimentos que pueden ser contaminados por estos hongos, los tricotecenos pueden encontrarse en una gran cantidad de alimentos.

El principal mecanismo de acción de estas micotoxinas es a través de la inhibición de la síntesis de proteínas. Su estructura química permite que puedan moverse a través de las membranas plasmáticas, con lo que son fácilmente absorbidas en el tracto digestivo, y causan diarrea, pérdida de apetito, vómitos y hemorragias. Además, si entran en contacto con la piel, inducen a la aparición de dermatitis. Existen alrededor de doscientos tricotecenos diferentes, que se clasifican en cuatro familias (A, B, C y D), de acuerdo a su estructura química. De entre todos ellos, el deoxinivalenol y el T-2 son las micotoxinas de esta clase más estudiadas. El deoxinivalenol es una de las micotoxinas más frecuentes encontradas en los cereales. Cuando los animales de granja lo ingieren, suelen presentar vómitos, diarrea y pérdida de apetito, por lo que también se le ha denominado *vomitoxina*.

La micotoxina T-2 es uno de los tricotecenos más peligrosos, y se ha demostrado que puede causar inflamación hemorrágica, úlceras gástricas, daño hepático, renal y del sistema nervioso. Además, también induce a una disminución de nuestro sistema inmune. En humanos, la micotoxina T-2 se ha asociado con un brote muy importante que ocurrió en Rusia durante la Segunda Guerra Mundial. En este caso, miles de personas murieron por el consumo de granos de cereales almacenados y contaminados con especies de *Fusarium* productoras de T-2, produciendo un síndrome que se conoció como *leucopenia tóxica alimentaria*.

Hay un caso bastante interesante, y son los tricotecenos producidos por el hongo *Stachybotrys chartarum*. Históricamente, la primera vez que se relacionó este hongo con efectos tóxicos fue en Rusia en los años treinta, donde se detectó que la muerte de miles de caballos y

otros animales estaba relacionada con la presencia de *Stachybotrys chartarum* en la paja. En este tiempo, se identificó además en Rusia que este hongo también afectaba a las personas que trabajaban en granjas y que manipulaban heno y paja contaminados. Posteriormente, se han identificado brotes similares en el este de Europa.

Pero el interés de este hongo va más allá de su papel como contaminante de cultivos. *Stachybotrys chartarum* es capaz de degradar la celulosa, por lo que crece en otros sustratos hechos por el hombre, como el papel. Se ha comprobado que *Stachybotrys chartarum* coloniza con facilidad diferentes lugares de los hogares, como los techos, las paredes recubiertas con papel o con yeso, las tablas de madera, los conductos del aire acondicionado y cualquier material que contenga celulosa. Su crecimiento se ve favorecido si hay un aumento de la humedad, debido, por ejemplo, a la rotura de tuberías de agua o goteras. Lo preocupante es que este hongo puede crecer escondido en los techos o paredes sin que sean visibles. El crecimiento masivo de *Stachybotrys chartarum* en los hogares se ha relacionado con efectos tóxicos en las personas que vivían en ellos. Esto ha sido objeto de varios estudios en Estados Unidos. Quizás el caso más famoso fue el que ocurrió en 1994 en la zona de Cleveland, cuando por razones desconocidas murieron ocho bebés por hemorragia pulmonar. Los estudios que se realizaron indicaron que en las casas de los bebés afectados había problemas con el sistema del agua, y un crecimiento anormal de *Stachybotrys chartarum* en sus hogares. Este incidente llegó a protagonizar la portada de algunos de los periódicos más importantes de Estados Unidos. Aunque nunca se pudo demostrar que este hongo fuera el causante directo de la muerte de los niños, diferentes estudios indicaron que los tricotecenos podrían haber contribuido al fatal desenlace. *Stachybotrys chartarum* ha sido relacionado con el denominado *síndrome del edificio enfermo*, que se refiere a alteraciones que sufren algunas personas como consecuencia de su estancia en un determinado edificio y que mejoran cuando lo abandonan. Desde hace mucho tiempo se sabe que la presencia en altas cantidades de hongos en el ambiente de las casas puede producir alergias, pero la producción de micotoxinas también es un aspecto a considerar en edificios contaminados.

MICOTOXINAS COMO ARMAS BIOLÓGICAS

Las micotoxinas tienen importancia en otros aspectos más allá de su presencia en cultivos y en contaminaciones alimentarias. En particular, se las relaciona con su uso como armas biológicas. El uso de armas biológicas, desgraciadamente, ha tenido un impacto en nuestra historia reciente. Este se basa en la utilización de armas acopladas a toxinas y compuestos venenosos. Los principales agentes biológicos utilizados para este uso son toxinas de bacterias, plantas y hongos. Por ejemplo, en la Segunda Guerra Mundial, el ejército japonés ya utilizó la toxina botulínica como arma, la cual se aísla de la bacteria *Clostridium botulinum*. Posteriormente, también fue usada por Estados Unidos, Rusia e Irak. Otro ejemplo es la ricina, que se aísla de la planta *Ricinus communis*. El uso de la ricina como arma biológica se planteó por primera vez en la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, no está claro que se haya llegado a usar como agente de destrucción masivo, aunque algunas investigaciones apuntan que se pudo utilizar en la guerra entre Irak e Irán en los años ochenta. En cambio, la ricina sí que ha sido el arma utilizada por algunos ataques bioterroristas o asesinatos. El más famoso fue el del disidente búlgaro Georgi Markov en 1978, que murió tras serle inyectada una alta dosis de ricina a través de un disparo en la pierna con un artilugio camuflado en el interior de un paraguas.

En el caso de las micotoxinas, hay dos casos en los que han sido utilizadas como armas. Hay evidencia de que científicos iraquíes purificaron una gran cantidad de aflatoxinas (más de dos mil litros) en los años ochenta para ser utilizadas como armas biológicas como parte de desarrollo de su programa armamentístico, junto al ántrax y al botulismo. El otro caso es el de los tricotecenos. En 1981, Estados Unidos acusó a la Unión Soviética de atacar a Laos y Camboya con tricotecenos. Este hecho provocó una gran polémica, ya que rompía los compromisos adquiridos en la Convención de Armas Biológicas de 1972. Este incidente ha sido ampliamente discutido y argumentado, tanto a favor como en contra, y aunque nunca se demostró científicamente que Rusia usara este tipo de armas biológicas, Estados Unidos nunca llegó a retirar la acusación.

ASPECTOS AMBIENTALES QUE INFLUYEN EN LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR HONGOS MICROSCÓPICOS

Como hemos descrito a lo largo del libro, muchos hongos que causan enfermedad (como *Candida albicans*) son comensales humanos, pero otros se encuentran en múltiples lugares en el ambiente, y los adquirimos, no solo por inhalación, sino también por contacto, ingestión o través de cortes en la piel. Desde un punto de vista clínico, lo más importante es saber cómo se comportan estos microorganismos al entrar en contacto con los humanos y las posibilidades de causar infección. Pero es importante también entender que la interacción de muchos de estos hongos con los humanos es accidental, y que su ciclo de vida natural ocurre en el ambiente, y que es ahí donde adquieren todos esos elementos que luego les van a permitir causar enfermedad en pacientes sensibles. Por ello, en este capítulo vamos a resumir algunos aspectos ambientales que tienen una repercusión sobre la virulencia de los hongos en las personas.

PATÓGENOS AMBIENTALES QUE SE CONVIERTEN EN PATÓGENOS HUMANOS

Muchos de los hongos patógenos humanos son también patógenos de otros organismos en el ambiente. Por ejemplo, la mayoría de hongos

filamentosos que nos causan enfermedad también son capaces de infectar a plantas y cultivos. De hecho, las pérdidas económicas causadas por hongos en agricultura suponen miles de millones de euros anuales a nivel mundial. Por lo tanto, no es descabellado pensar que algunos de los mecanismos que utilizan para sobrevivir y causar daño en el ambiente sean utilizados también en humanos. Por ejemplo, la filamentación es necesaria para que hongos como *Fusarium* o *Aspergillus* puedan invadir el pulmón y diseminarse por el organismo. Este proceso es también necesario para que las esporas en el ambiente puedan adherirse e invadir a las plantas que parasitan. Además, la respuesta inmune de plantas y vertebrados comparte algunos aspectos comunes, como es la producción de radicales libres. Por ello, los mecanismos antioxidantes desarrollados para sobrevivir en las plantas pueden ayudar a sobrevivir también en humanos.

Posiblemente, el caso más estudiado es el de la levadura *Cryptococcus neoformans*, sobre la cual hemos hablado en un capítulo anterior. Esta levadura se encuentra en el ambiente y es un patógeno documentado de una gran cantidad de organismos. Por ejemplo, es capaz de sobrevivir dentro de amebas y protozoos, que son microorganismos con capacidad fagocítica. Diversos estudios han identificado los mecanismos que permiten a *Cryptococcus neoformans* sobrevivir tras ser internalizados por estos predadores ambientales microscópicos, y se ha comprobado que esta interacción es muy parecida a la que ocurre con las células fagocíticas de mamíferos. En ambos casos, *Cryptococcus neoformans* requiere la cápsula para sobrevivir a los ataques de estas células. Y también se ha comprobado que ocurren fenómenos parecidos. Por ejemplo, tanto en amebas como en macrófagos de mamífero, *Cryptococcus neoformans* puede sobrevivir y replicarse intracelularmente, pero también puede ser expulsado y liberado al exterior, e incluso ser transferido entre dos células fagocíticas. Por lo tanto, este es un ejemplo de cómo *Cryptococcus neoformans* ha conseguido ser un patógeno intracelular en nuestro cuerpo, ya que es bastante posible que esta levadura no haga más que emplear todos aquellos mecanismos que ha "aprendido" y adquirido en el ambiente tras sobrevivir a la interacción con amebas.

Algunos hongos suponen auténticas plagas ambientales, y causan enfermedades devastadoras que amenazan con la destrucción de

algunas especies. En el caso de animales, hay dos ejemplos que han surgido en los últimos años y que merece la pena mencionar. Uno es el hongo llamado *Batrachochytrium dendrobatidis*, que causa una enfermedad llamada *quitridiomycosis*. Este hongo es acuático, y tiene capacidad de infectar a anfibios, principalmente a ranas. Se cree que afecta a la piel, lo que causa pérdida de electrolitos en el animal, produciendo un ataque al corazón. Este hongo ha causado la desaparición de varias especies de ranas, y su impacto ambiental ha sido de gran magnitud. El otro caso es un hongo que afecta a los murciélagos llamado *Pseudogymnoascus destructans*, y que causa el llamado *síndrome de la nariz blanca*. Como su nombre indica, la infección se presenta como un crecimiento masivo del hongo en la nariz del murciélago cuando estos animales están hibernando en cuevas con un cierto grado de humedad y baja temperatura. El crecimiento de este hongo se cree que causa alteraciones durante la hibernación, haciendo que los murciélagos se despierten con mayor frecuencia, se vuelvan más activos y terminen muriendo por consumir toda su energía. El síndrome de la nariz blanca ha causado la muerte de millones de murciélagos en el mundo. En ambos casos (*quitridiomycosis* y *síndrome de la nariz blanca*), se desconocen las razones por las que estos hongos han emergido como patógenos tan significativos. De hecho, el síndrome de la nariz blanca no afecta de igual manera en todas las partes del mundo, siendo especialmente mortal en las cuevas del este de Estados Unidos. Por lo tanto, estos dos hongos son un buen ejemplo de cómo en un determinado momento, en el ambiente, surgen determinadas especies (o algunas variantes) con capacidad de causar plagas mortales. Quién sabe si los humanos no podemos estar expuestos a este riesgo en el futuro.

CAMBIOS CLIMÁTICOS

El calentamiento climático global al que estamos asistiendo en las últimas décadas es uno de los retos más importantes a los que se enfrenta nuestra sociedad en el futuro. Las repercusiones del efecto invernadero producido por nuestro desarrollo industrial están siendo muy importantes: deshielo de los glaciares, aumento del nivel del mar, desaparición progresiva de los bosques y, sobre todo, aumento progresivo

de la temperatura en la tierra. Sin duda alguna, el calentamiento global es una de las preocupaciones presentes y futuras de la comunidad científica. Sus consecuencias van más allá de las mencionadas anteriormente. En el caso de las enfermedades infecciosas, el calentamiento global también presenta retos. Uno de los principales factores de virulencia de los microorganismos es su capacidad de crecer a la temperatura fisiológica de 37 °C. En el caso de los hongos, este es posiblemente uno de los factores más importantes que contribuyen a la enfermedad. Está claro que, en pacientes con un defecto grave en su sistema inmune, los hongos tienen mayor oportunidad de crecer y diseminarse. Pero para ello deben adaptarse a las condiciones que se van a encontrar, siendo una de ellas la temperatura fisiológica. Y esto no es obvio. La gran mayoría de hongos microscópicos que se conocen crecen muy bien a temperaturas entre 20 y 30 °C, pero son muy pocas las especies que consiguen crecer por encima de 35 °C. Y, curiosamente, la mayoría de esas especies son justo las que son capaces de causar infección en humanos. Por lo tanto, es posible que si un hongo microscópico tiene capacidad de crecer a nuestra temperatura, tenga una buena oportunidad de convertirse eventualmente en patógeno en pacientes inmunodeprimidos.

Existe una teoría muy estimulante sobre nuestra temperatura corporal³. Todos damos por asumido que nuestra temperatura es de 37 °C, pero en realidad no se sabe muy bien por qué es esa exactamente, y no un grado más o un grado menos. La temperatura fisiológica está perfectamente regulada por nuestro cuerpo, y todos sabemos lo mal que nos sentimos cuando tenemos fiebre y sube uno o dos grados. Regular la temperatura fisiológica es importante, ya que el 90% de la comida que ingerimos se emplea en mantenerla. Desde un punto de vista microbiológico, una disminución de la temperatura fisiológica haría que fuéramos infectados con mucha más facilidad por hongos ambientales. Al mismo tiempo, se podría argumentar que un aumento de la temperatura corporal sería beneficioso para

3. Muy recomendable leer los artículos del Dr. Casadevall sobre endotermia y hongos, como "Mammalian endothermy optimally restricts fungi and metabolic cost" (*MBio.*, vol. 1, pp. e00212-102010, 9 de noviembre de 2015) y "Vertebrate endothermy restricts most fungi as potential pathogens" (*J. Infect. Dis.*, vol. 200, pp. 1623-1626, 15 de noviembre de 2009).

disminuir el riesgo de infecciones. La fiebre durante procesos infecciosos no es más que una respuesta fisiológica para evitar el crecimiento de los microorganismos. Sin embargo, el mantener una temperatura más alta también implicaría que deberíamos hacer un gasto energético mucho mayor para mantenerla. Por lo tanto, se ha planteado que nuestra temperatura corporal es precisamente 37 °C porque es la mejor para impedir el crecimiento de los hongos manteniendo un coste energético adecuado. De ser cierta esta teoría, las implicaciones serían muy importantes, ya que significaría que evolutivamente los hongos han contribuido significativamente a que los humanos seamos como conocemos.

¿Y podría influir el calentamiento global en las enfermedades infecciosas? La respuesta a esta pregunta no se sabe exactamente, pero, obviamente, hay muchas razones para pensar que sí. Si la temperatura del planeta aumenta progresivamente, el número de microorganismos que pueden crecer a 37 °C podría ir aumentando, lo que crearía una población ambiental con una mayor probabilidad de colonizarnos y causarnos enfermedad. De hecho, el calentamiento climático podría hacer que el futuro de las enfermedades infecciosas fuera totalmente impredecible, y que especies que no sospechamos que sean patógenas puedan ser un problema clínico en el futuro.

Y quién sabe qué efecto han podido tener los hongos en el pasado durante la evolución de las especies en determinados momentos en los que ha habido importantes cambios climáticos en el planeta. Por ejemplo, se ha planteado que los hongos jugaron un papel importante y determinante en la extinción de los dinosaurios, que eran grandes animales de sangre fría. Según esta teoría, cuando cayó a la tierra el gran meteorito en la península del Yucatán y originó el gran cráter del Chicxulub, se produjo un cambio radical, en el cual la atmósfera se cubrió de polvo, lo que produjo una caída en la temperatura global del planeta. Esto habría facilitado que hongos que crecen a temperatura baja tuvieran oportunidad de infectar animales de sangre fría, como los dinosaurios, cuya temperatura corporal también habría disminuido de manera significativa (Casadevall, 2005). Esta teoría puede parecer demasiado aventurada y disparatada, pero tiene base científica, ya que los registros arqueológicos han confirmado que en ese periodo hubo una gran acumulación de hongos en

la tierra. Desafortunadamente, la investigación arqueológica no permite plantear con facilidad experimentos para validar las hipótesis, con lo que difícilmente sabremos si realmente los hongos jugaron un papel en la extinción de los dinosaurios. Pero esta idea es tan interesante y está tan bien fundamentada que hace reflexionar sobre hasta qué punto los microorganismos, y en particular los hongos, han contribuido a que el mundo sea como lo conocemos hoy en día.

USO DE FUNGICIDAS EN AGRICULTURA Y RESISTENCIA CLÍNICA

La aparición de resistencia a antifúngicos es uno de los problemas más importantes en pacientes que padecen enfermedades fúngicas invasoras. Los principales antifúngicos frente a los que se ha descrito un aumento de la resistencia son los azoles y las candinas. La principal razón de aparición de resistencias es la exposición a estos fármacos, que hace que se seleccionen cepas que han sido capaces de acumular determinadas mutaciones que les permiten evadir la muerte por antifúngicos. En el caso de las candinas, las principales mutaciones que confieren resistencia se acumulan en unas regiones muy determinadas del gen que codifica la enzima que es inhibida por estos fármacos, la β -1,3-glucano sintasa. Estas mutaciones producen una proteína que no es inhibida por estos antifúngicos. En cambio, la resistencia a azoles es más compleja, ya que se han descrito diferentes mecanismos que permiten sobrevivir en presencia de estos fármacos. Muchos de ellos son mutaciones en el gen que codifica la enzima inhibida por los azoles (esterol 14- α -esterol demetilasa). Pero también se ha descrito que la resistencia a azoles puede producirse por la sobreexpresión de unas proteínas llamadas *bombas*, cuya función es expulsar de la célula compuestos extraños.

Gran parte del conocimiento que tenemos de la resistencia a los azoles proviene de la investigación en *Aspergillus fumigatus*. Este hongo tiene una peculiaridad, y es que contiene en su genoma dos genes que codifican la proteína inhibida por los azoles, CYP51A y CYP51B. Desde el año 1990, se han identificado mutaciones que

producen resistencia a esta familia de antifúngicos. Y, clásicamente, estas mutaciones se han correlacionado con el fallo del tratamiento de los pacientes con estos fármacos.

Sin embargo, en los últimos diez años, se han aislado cepas *Aspergillus fumigatus* resistentes a azoles en pacientes que no han sido tratados nunca con ningún azol. Además, estas cepas se han convertido en resistentes a los azoles de una manera muy peculiar y extraña, ya que han acumulado dos mutaciones (una que afecta a la expresión del gen y otra a la secuencia de la proteína). Desde su descubrimiento, este nuevo mecanismo de resistencia ha sido el interés de múltiples investigaciones para tratar de entender por qué estos pacientes sin ningún tratamiento con estos antifúngicos presentaban este tipo de cepas. Y aunque todavía no se sabe con exactitud la razón, se ha planteado la hipótesis de que quizás la razón está en el ambiente. Debido al impacto de los hongos microscópicos en agricultura, es muy frecuente el uso de fungicidas para prevenir su crecimiento en las cosechas. Existen muchas clases de fungicidas que se han estado utilizando durante décadas, y algunos de ellos también pertenecen a la familia de los azoles. En particular, se conocen con el nombre de *inhibidores de la demetilasa* (DMI, de sus siglas en inglés). Entre ellos, se encuentran el tebuconazol, epoxiconazol, propiconazol, difenoconazol y flusilazol. Los DMI son una de las familias de fungicidas más utilizadas en agricultura, y por ello no es de extrañar que en el ambiente también se produzca una selección de cepas resistentes. Si la aparición de resistencias a los DMI en el campo se produce en especies que tienen capacidad de causar enfermedad en humanos, como es el caso de *Aspergillus fumigatus*, es perfectamente razonable pensar que haya casos de infección en los que los pacientes inhalan esporas que ya son resistentes y que, por lo tanto, el tratamiento con azoles clínicos no va a ser efectivo. La resistencia a azoles en *Aspergillus fumigatus* y la correlación con fungicidas se está convirtiendo en una preocupación mundial, ya que en algunos países, como Holanda, se ha descrito que la tasa de resistencia puede llegar al 20% de los casos, lo cual supone una cifra realmente elevada.

¿ESTAMOS HACIENDO LO SUFICIENTE PARA PREVENIR Y REDUCIR EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS?

A lo largo de este libro hemos descrito de manera general las principales enfermedades fúngicas que afectan a los humanos, desde las superficiales a las invasoras. En general, y sin tener en cuenta el grado de gravedad, estas enfermedades afectan a millones de personas en el mundo. Por lo tanto, es importante considerar cuáles son los principales retos que se nos plantean y cómo debemos abordarlos en el futuro para reducir su impacto.

COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Para empezar, muchas de las enfermedades fúngicas, tanto superficiales como invasoras, tienen más prevalencia en regiones en vías de desarrollo. Un ejemplo muy claro es la criptococosis, que afecta principalmente a aquellas regiones en las que el sida sigue siendo un problema porque tienen problemas para administrar a los enfermos la terapia antirretroviral. Además, el alto coste de algunos antifúngicos hace que en estos países tengan dificultades para administrar la terapia más adecuada a los pacientes, y solo puedan utilizar los antifúngicos más baratos. Por ejemplo, hay

países, como Afganistán, que no tienen acceso a ningún antifúngico. La flucitosina solo está disponible en muy pocos países. Por todo ello, es necesario plantear iniciativas internacionales que faciliten el uso de medicamentos en regiones en vías de desarrollo. En el caso de los antifúngicos, ya ha habido iniciativas para fomentar su distribución en estos países. Por ejemplo, la flucitosina es un fármaco caro, pero ya no está sometido a patentes, por lo que podría desarrollarse como fármaco genérico a un precio mucho más barato. De hecho, la flucitosina ya se ha incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, con el objetivo de fomentar su uso para el tratamiento de la criptococosis en África y Sudamérica. De manera similar, otras enfermedades superficiales o crónicas, como el micetoma o la queratitis fúngica, afectan a millones de personas, y el desarrollo de programas de cooperación internacional con aquellos países en los que tienen más incidencia podría reducir su impacto. Hay que tener en cuenta que la globalización hace que los países desarrollados no sean inmunes a lo que ocurre en otras regiones del mundo. En nuestro país tenemos varios ejemplos, como fue el episodio del Ébola, los casos de Zika importados o los recientes sucesos de personas fallecidas por la infección con el virus del Crimea Congo, tras el mordisco de garrapatas.

DIVULGACIÓN

La evolución de las enfermedades infecciosas a lo largo de la historia ha sido muy interesante. Hasta inicios del siglo XX, la humanidad ha sufrido plagas devastadoras que han causado la muerte de millones de personas. La situación cambió a finales del siglo XIX y principios del XX por varias razones, principalmente por la implantación de mejoras significativas en el saneamiento de las ciudades y el desarrollo de antibióticos. Estos factores hicieron que la mortalidad causada por microorganismos patógenos disminuyera significativamente. Sin embargo, durante los años setenta y ochenta hubo una serie de factores que favorecieron el resurgimiento de las enfermedades infecciosas oportunistas, como ha sido el aumento de enfermos inmunodeprimidos, el VIH y la

globalización. En general, estamos familiarizados con las enfermedades víricas y las bacterianas. Por ejemplo, todos sabemos el gran problema que supone la resistencia en bacterias y hay una gran concienciación sobre el uso correcto de antibióticos. Aunque las enfermedades fúngicas invasoras y alérgicas no son igual de frecuentes que las enfermedades víricas o bacterianas, su incidencia también ha sufrido un aumento importante en las últimas décadas. Sin embargo, su aparición e impacto es mucho más desconocido para el público en general que otras enfermedades infecciosas. Por ejemplo, *Aspergillus* se asocia con un hongo ambiental, pero en general se desconoce su importancia como patógeno. Lo mismo ocurre con *Candida*, que, a nivel general, se asocia con la candidiasis vaginal, pero apenas se identifica con un patógeno mortal en inmunodeprimidos. El caso de la criptococosis es también muy llamativo. En algunas regiones de África, su incidencia es mayor que la de la tuberculosis, y ha llegado a causar más de un millón de infecciones anuales y 600.000 muertes anuales. Sin embargo, esta enfermedad es desconocida para la mayoría de las personas, si lo comparamos con la divulgación de otras enfermedades que se dan en esas zonas, como la tuberculosis o la malaria. Es importante destacar también la manera, un tanto alarmista, en la que en ocasiones se presentan al público algunas infecciones. Por ejemplo, los brotes de *Candida auris* a nivel global y de *Cryptococcus gattii* en Canadá y Estados Unidos han sido descritos en la prensa como “hongos mortales” e incluso “hongos asesinos”, lo cual puede provocar una preocupación social que no se ajusta a la realidad. Por ello, sería conveniente establecer programas educativos y divulgativos que den a conocer el impacto real y objetivo de estas enfermedades. En este sentido, cabe destacar algunas iniciativas, como Global Action Fund for Fungal Infections (GAFFI) y Leading International Fungal Education (LIFE), en las cuales algunos de los más prestigiosos investigadores en micología clínica se han unido para difundir el impacto de las enfermedades fúngicas e impulsar iniciativas para reducir el número de pacientes afectados⁴.

4. Se recomienda visitar la página web de estas iniciativas (gaffi.org y life-worldwide.com).

NUEVOS TRATAMIENTOS

Tal y como hemos descrito en el capítulo 4 de este libro, el tratamiento y el diagnóstico de las enfermedades fúngicas, especialmente las invasoras, suponen un reto muy importante. Por ello, precisamos nuevas estrategias terapéuticas que complementen las que tenemos ahora. En la actualidad, hay varias empresas realizando ensayos clínicos con nuevos fármacos antifúngicos (como CD101, SCY-078, VT-1161 y F901318), lo cual supone un avance importante. Pero, aun así, el número de antifúngicos es muy limitado comparado con el de antibióticos o antirretrovirales, por lo que el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos está plenamente justificado.

Un aspecto que ha sido clásicamente debatido en micología clínica es la posibilidad de desarrollar vacunas para el tratamiento de las enfermedades fúngicas. En este abordaje, se inyecta a las personas determinados componentes de los patógenos, e incluso el patógeno atenuado, para preparar su sistema inmune, de manera que frente a una futura infección por dicho patógeno su cuerpo sea capaz de responder de manera adecuada. El desarrollo de las vacunas ha supuesto uno de los avances más significativos en nuestra medicina y, de hecho, algunas enfermedades infecciosas devastadoras, como la viruela, han desaparecido (Muguruza, Gaspar, Lauzurica y López, 2017). Sin embargo, el desarrollo de vacunas frente a hongos patógenos ha presentado siempre muchos problemas. Por ejemplo, en el caso de *Candida albicans*, es complicado obtener una vacuna frente a un microorganismo que forma parte de nuestra flora intestinal y de las mucosas. El diseño de una vacuna que afectara solo a las levaduras "patógenas" y no a las "comensales" o "simbiontes" no es obvio. Además, en el caso de enfermos inmunodeprimidos, es difícil poder plantear la aplicación de vacunas, ya que, al fin y al cabo, las vacunas actúan preparando nuestro sistema inmune, lo cual no puede ocurrir en la mayoría de enfermos inmunodeprimidos. La efectividad de las vacunas en este caso dependería mucho de cada caso individual, según el tipo de infección, de respuesta inmune desarrollada y del tipo de inmunosupresión que tenga el paciente. Por ejemplo, una vacuna que actuara a través de la producción de anticuerpos no sería efectiva en pacientes con

defectos en linfocitos B o linfocitos T CD₄ (por ejemplo, pacientes VIH+). De igual manera, una vacuna que ejerciera su efecto a través de la respuesta celular de nuestro sistema inmune no sería efectiva en pacientes neutrópenicos. Incluso, aunque alguna vacuna frente a hongos patógenos activara el sistema inmune en enfermos inmunodeprimidos, habría que tener en cuenta qué efecto tendría sobre el paciente una activación inmune exagerada, ya que podría incluso empeorar el estado de salud del paciente.

A pesar de estos inconvenientes, se han llevado a cabo en los últimos años varios intentos para desarrollar vacunas frente a hongos patógenos, y algunas incluso han llegado a fase I de ensayos clínicos en humanos. Aunque a día de hoy no disponemos de una vacuna efectiva, no se puede obviar el gran potencial de este abordaje y, por tanto, debe tenerse en cuenta en el futuro cualquier posibilidad de aplicar estos tratamientos para curar enfermedades fúngicas. La situación podría ser diferente en aquellas infecciones que afectan a pacientes inmunocompetentes, como puedan ser las enfermedades causadas por hongos dimórficos o micetoma, donde el desarrollo de vacunas podría ser más fácil y razonable.

INVESTIGACIÓN Y FINANCIACIÓN

La investigación de los mecanismos de virulencia de cualquier microorganismo patógeno es necesaria para diseñar cualquier estrategia terapéutica y diagnóstica. Desde el establecimiento inequívoco de que las enfermedades infecciosas eran provocadas por microbios por Robert Koch y sus famosos postulados en 1882, la investigación de la biología de los microorganismos patógenos ha experimentado un gran avance. Sin embargo, todavía queda mucho por hacer, sobre todo cuando nos referimos a los hongos patógenos. Un área de investigación prioritaria es entender cómo se comportan los hongos dentro de nuestro cuerpo, y cómo reaccionamos frente a ellos. ¿Qué factores de virulencia producen que causen daño o alteraciones en nuestro cuerpo? ¿Qué mecanismos exactos producen la adherencia e invasión de los tejidos? ¿Qué ocurre cuando estos microorganismos son fagocitados? ¿Por qué en algunos casos hay

preferencia por diseminarse por determinados órganos y no a otros? ¿Qué tipo de respuesta inmune desarrollamos frente a los hongos? ¿Cómo alteran los hongos nuestra respuesta inmune? ¿Se produce la misma respuesta inmune frente a hongos sensibles y hongos resistentes a antifúngicos? Y así, podríamos plantear muchas más preguntas cuya respuesta exacta todavía no conocemos.

Otra área que a día de hoy supone un "agujero negro" es saber por qué no todas las personas con el mismo tipo de inmunosupresión desarrollan enfermedades fúngicas de igual manera. Claramente, existen factores genéticos que hacen a cada persona más o menos sensible a estas enfermedades pero, desgraciadamente, sabemos muy poco sobre ellos. Una de las áreas prioritarias en el futuro será sin duda identificar qué biomarcadores del paciente les hacen más sensibles a la infección por hongos patógenos. Los avances en esta área de investigación serán determinantes para poder diseñar terapias individualizadas para cada tipo de paciente.

También es necesario conocer bien la biología de cada microorganismo patógeno para entender la enfermedad que causa. Por ejemplo, en el caso de los antifúngicos, no entenderíamos bien cómo actúan si no supiéramos cuáles son las rutas de síntesis del ergosterol y de la pared celular en diferentes hongos. En micología clínica, las principales investigaciones se han centrado en *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, aunque en los últimos años han ganado protagonismo *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans* y los hongos dimórficos como modelo de investigación. Por ello, y teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos que se están observando en los últimos años, es necesario seguir con los estudios de otras especies. Por ejemplo, la reciente aparición de *Candida auris* como patógeno oportunista contrasta con la falta de conocimiento de la biología de este microorganismo, lo cual será necesario abordar en el futuro para entender su emergencia global.

Pero la investigación no es gratis. Al contrario, los avances científicos no se pueden producir sin una inversión significativa. En comparación con otras enfermedades infecciosas, la investigación en hongos patógenos está infrafinanciada. De igual manera que con frecuencia se reclama financiación e investigación para enfermedades raras (que son aquellas que tienen una prevalencia muy

baja en la población), debería existir mayor concienciación por parte de entidades financiadoras (tanto públicas como privadas) para aumentar la inversión en investigación en hongos patógenos.

NUEVAS TECNOLOGÍAS Y DIAGNÓSTICO

Los avances en la tecnología han sido siempre uno de los principales factores que han permitido mejoras en nuestra sociedad y, por supuesto, en medicina. En los últimos años, se han desarrollado una serie de nuevas técnicas que han supuesto un hito en todas las áreas de ciencias de la vida. Una de ellas es la secuenciación masiva, que permite obtener toda la secuencia de ADN de un organismo a un precio asequible y en un periodo de tiempo muy corto. La secuenciación masiva está permitiendo identificar nuevos marcadores de múltiples enfermedades, como, por ejemplo, el cáncer. En el campo de la microbiología clínica, la secuenciación y el análisis de genomas tienen una gran aplicación, ya que están permitiendo conocer las diferencias entre cepas virulentas y avirulentas, sensibles y resistentes a antimicrobianos, entre otras. Aunque estas técnicas se han comenzado a aplicar en la investigación de hongos patógenos, todavía no se han explotado, como ocurre con otras enfermedades infecciosas, como las bacterianas o víricas. La implantación progresiva de la secuenciación masiva como herramienta rutinaria en la investigación de hongos patógenos permitirá descubrir nuevos factores de virulencia, así como elementos del paciente que aumentan la sensibilidad a la infección. Además, estas técnicas tienen un enorme potencial desde un punto de vista diagnóstico, ya que también pueden detectar la presencia del ADN del patógeno con una sensibilidad mucho mayor que las técnicas que tenemos ahora disponibles.

Otra de las técnicas que ha revolucionado la biología y la medicina es la denominada CRISPR (de sus siglas en inglés *clustered regularly interspaced short palindromic sequences* o, en español, secuencias palindrómicas cortas interespaciadas y regularmente agrupadas). Esta técnica se denomina coloquialmente como el "corta y pega" genético, ya que permite modificar cualquier secuencia de ADN en una posición determinada de una manera muy

sencilla. Esta técnica tiene su origen en bacterias, y es otro ejemplo de cómo la investigación básica puede conducir, de manera totalmente inesperada, a una revolución tecnológica. Los CRISPR no son más que la manera que tienen las bacterias de defenderse frente a determinados virus. Cuando un virus infecta a una bacteria, esta integra el material genético del virus en su ADN separado por secuencias repetidas y palindrómicas. De esta manera, la bacteria “recuerda” que ha sido infectada por este virus, o lo que es lo mismo, queda vacunada frente a dicho virus. Si se produce una segunda infección, la bacteria expresa las secuencias que hay en su genoma, que se unen al material genético del virus, formando secuencias de doble cadena que son degradadas. Debemos destacar que el origen de la investigación de los CRISPR tiene lugar en España, en las salinas de Santa Pola, gracias a la labor del Dr. Francisco Mojica, de la Universidad Miguel Hernández de Alicante. Pero la importancia biomédica de los CRISPR surgió cuando dos investigadoras (las doctoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier) fueron capaces de utilizar este sistema para modificar cualquier tipo de ADN. Desde entonces, el sistema CRISPR se ha convertido en la herramienta de edición genética más potente. Sus aplicaciones son muchísimas en todas las áreas de las ciencias de la vida. Hay que señalar que la modificación del ADN es un abordaje muy utilizado para investigar la función de un gen, y la tecnología CRISPR permite realizar modificaciones genéticas o interrupciones en cualquier microorganismo. Esto será de gran interés en el caso de los hongos, ya que muchos de ellos son difíciles de manipular con las herramientas clásicas de biología molecular. Por ello, la tecnología CRISPR puede suponer un avance muy significativo para entender la virulencia de los hongos poco estudiados hasta la fecha. Pero también la tecnología CRISPR puede adaptarse para detectar secuencias del hongo en muestras de pacientes, con lo que ofrece también una posibilidad diagnóstica de gran sensibilidad.

En resumen, la futura investigación en hongos patógenos debe aprovecharse de todos aquellos avances tecnológicos que permitan abordar nuevas preguntas y ayudar a entender la enfermedad que producen estos microorganismos y reducir el impacto en nuestros sistemas nacionales de salud.

GLOSARIO

Alergia. Reacción exagerada y dañina de nuestro cuerpo en respuesta a determinados compuestos que normalmente son inocuos y que causa inflamación e irritación de la piel y las mucosas.

Antibiótico. Compuesto que inhibe el crecimiento de las bacterias o que causa su muerte.

Antifúngico. Compuesto que inhibe el crecimiento de los hongos o que causa su muerte.

Aspergilosis. Enfermedad causada por hongos del género *Aspergillus*.

Azol. Molécula que contiene en su estructura un anillo en el que, al menos, un átomo de nitrógeno sustituye al átomo de carbono. Cuando el anillo contiene tres nitrógenos, se denomina triazol.

Biofilm o biopelícula. Comunidad de microorganismos que crece adherida a una superficie.

Blastoconidia. Levadura que se reproduce de manera asexual por gemación.

Brote. Aumento repentino de una enfermedad infecciosa en una determinada zona geográfica u hospital.

Candidiasis. Enfermedad causada por levaduras del género *Candida*.

Cápsula. Estructura que rodea a la pared celular en bacterias y algunos hongos.

Clamidospora. Célula de resistencia que se desarrolla al final o en medio de una hifa.

Comensalismo. Interacción entre dos organismos que tiene efecto beneficioso para uno de ellos, mientras que el otro no sale ni beneficiado ni perjudicado.

Conidia. Espora que se produce al final de un filamento o una hifa y que se reproduce de manera asexual.

Dermatitis. Inflamación de la piel.

Dimorfismo. Capacidad de inducir a cambios en la forma de la célula de algunos hongos que están regulados por la temperatura ambiental y corporal.

Enfermedad infecciosa. Disminución del estado de salud como consecuencia de un microorganismo. En el caso de que este sea un hongo, se denomina *enfermedad fúngica*.

Epidemiología. Descripción de la incidencia, distribución y causas de una determinada enfermedad.

Ergosterol. Molécula de la familia de los esteroides que se encuentra en la membrana de los hongos en lugar del colesterol.

Esférula. Estructura en forma de saco o bolsa que desarrollan algunos hongos en la cual se alojan un gran número de esporas.

Espora. Forma unicelular de hongos y bacterias que tienen gran resistencia a factores de estrés.

Factor de virulencia. Elemento producido por un patógeno durante la infección que produce daño en un huésped.

Fagocitosis. Proceso de internalización de partículas sólidas, microorganismos o detritus dentro de una célula.

Filamentación. Cambio morfológico que resulta en la aparición de estructuras tubulares, como hifas o pseudohifas.

Flora intestinal. Conjunto de microorganismos que se encuentran en el tracto intestinal de un animal.

Flora microbiana. Véase Microbiota.

Hifa. Estructura en forma de tubo que se origina a partir de una célula de un hongo y que crece de manera apical.

- Huésped u hospedador.** En biología, cualquier organismo que aloja en su interior a un microorganismo o parásito. Los términos *huésped* u *hospedador* tienen el mismo significado cuando se refiere a biología, y así está recogido en el *Diccionario de la Real Academia Española*.
- Infección.** Presencia de un microorganismo en el cuerpo humano. El resultado de la infección puede tener efectos positivos o neutros (simbiosis o comensalismo) o negativos, produciendo en este último caso una enfermedad infecciosa.
- Inmunosupresión.** Disminución de la respuesta inmune de una persona.
- Leucemia.** Cáncer de los glóbulos blancos.
- Levadura.** Hongo unicelular que se divide por gemación o septación.
- Linfoma.** Cáncer de los ganglios linfáticos.
- Melanina.** Pigmento de color oscuro insoluble en agua y resistente a radicales libres.
- Micotoxina.** Metabolito secundario producido por hongos que tiene efectos negativos sobre las personas.
- Microbiota.** Conjunto de microorganismos que se encuentran en un animal o planta en forma de comensales o simbiosites.
- Morfogénesis.** Capacidad desarrollada por algunos microorganismos que les permite cambiar la forma de la célula.
- Mucosa.** Membrana que protege partes del cuerpo expuestas al exterior y que producen un fluido viscoso denominado *moco*.
- Neutropenia.** Cualquier alteración de nuestro cuerpo que resulta en una disminución significativa del número de neutrófilos.
- Paciente oncohematológico.** Persona que desarrolla un cáncer de las células de la sangre.
- Pared celular.** Estructura que rodea a la célula alrededor de la membrana plasmática en hongos, plantas y bacterias.
- Patógeno.** Microorganismo que potencialmente puede causar enfermedad en un paciente o huésped susceptible.
- Patógeno endémico.** Microorganismo que puede causar enfermedad y cuya incidencia está limitada a regiones geográficas concretas.
- Patógeno intracelular.** Microorganismo patógeno que puede encontrarse de manera natural dentro de una célula fagocítica.
- Patógeno oportunista.** Patógeno que causa enfermedad en enfermos que desarrollan una inmunosupresión.
- Pitiriasis.** Pérdida de color de la piel a causa de un hongo y que puede producir descamación.
- Profilaxis.** Administración de un fármaco antifúngico o antibiótico en pacientes con algún factor de riesgo, cuyo objetivo es evitar la aparición de una enfermedad infecciosa.
- Pseudohifa.** Estructura filamentosa que se produce tras la gemación sucesiva de levaduras que no llegan a separarse.
- Resistencia antimicrobiana.** Capacidad de un microorganismo de evadir el efecto de moléculas que matan o inhiben el crecimiento de otros microorganismos.
- Simbiosis.** Interacción de dos organismos que tiene efectos beneficiosos para ambos.
- Tiña.** Enfermedad infecciosa cutánea que causa irritación y úlceras en la piel.
- Tratamiento dirigido.** Administración de un antifúngico o antibiótico a pacientes en los que se ha confirmado la presencia de un microorganismo potencialmente patógeno en tejidos o sangre.
- Tratamiento preventivo.** Administración de un antifúngico o antibiótico a pacientes en los que se sospecha la presencia de un microorganismo potencialmente patógeno.
- Virulencia.** Capacidad de un microorganismo de causar enfermedad en un paciente o huésped susceptible.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO *et al.* (2015): "Evidence for Fungal Infection in Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis", *Int. J. Biol. Sci.*, 11, p. 546.
- (2014): "Fungal Infection in Patients with Alzheimer's Disease", *Journal of Alzheimer Disease*, 41, pp. 301-311.
- AMO VALERO, J.; COIRAS LÓPEZ, M. T.; DÍAZ FRANCO, A. y PÉREZ OLMEDA, M. T. (2017): *La investigación contra la gran epidemia del siglo XX*, Madrid, Los Libros de la Catarata.
- ANDRÉS MUCURUZA, B.; GASPAS ALONSO-VEGA, M. L.; LAUZURICA GÓMEZ, P. y LÓPEZ RODRÍGUEZ, D. (2017): *¿Por qué nos vacunamos?*, Madrid, Los Libros de la Catarata.
- BENNETT, J. W. y KLICH, M. (2003): "Mycotoxins", *Clinical Microbiology Reviews*, 16 (3), pp. 497-516.
- CALDERONE, R. y CLANCY, C. J. (2012): *Candida and candidiasis* (2ª edición), Washington, ASM Press.
- CASADEVALL, A. (2005): "Virulence, vertebrate endothermy and dinosaur extinction: is there a connection?", *Fungal Genetics and Biology*, 42, pp. 98-106.
- HEITMAN, J.; KOZEL, T.; KWON-CHUNG, K.; PERFECT, P. y CASADEVALL, A. (2011): *Cryptococcus: From human pathogen to model yeast*, Washington, ASM Press.
- HOMEL, A. y WORBOYS, M. (2013): *Fungal disease in Britain and the United States 1850-2000*, Basingstoke, Palgrave Macmillan.
- KONTOYIANNIS, D. P. (2017): "Antifungal resistance: an emerging reality and a global challenge", *Journal of Infectious Diseases*, 216 (3), pp. 431-435.
- LATGÉ, J. P. y STEINBACH, W. J. (2009): *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis*, Washington, ASM Press.
- MACHID, M. y GOMI, K. (2010): *Aspergillus: Molecular biology and genomics*, Caister Academic Press.
- MAGAN, N. y OLSEN, M. (2004): *Mycotoxins in food. Detection and control*, Sawston, Woodhead Publishing Limited.
- OTEO, J. (2016): *La resistencia a antibióticos*, Madrid, Los Libros de la Catarata.
- PISA *et al.* (2015): "Different Brain Regions are infected with Fungi in Alzheimer's Disease", *Scientific Reports*, 5, p. 15015.
- QUINDÓS ANDRÉS, G. (2015): *Micología clínica*, Barcelona, Elsevier España.
- ULLMAN, A. J. *et al.* (2017): "Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017. ESCMID-ECMM-ERS guideline", *Clinical Microbiology and Infection*, 24 (1), pp. 1-38.
- VV AA (2016): *Clinical practice guideline for the management of candidiasis. Updated by the Infectious Disease Society of America Clinical Infection and Disease*, vol. 62, pp. 1-50.

Fuentes electrónicas

- <https://www.Caffi.org>
<https://www.Life-worldwide.org>
<https://www.cdc.gov/fungal/index.html>
<https://www.aspergillus.org.uk>
<http://www.eucast.org>
<https://www.escmid.org>
<https://www.isham.org>
<https://www.micellium.org>

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Es el principal Organismo Público de Investigación de nuestro país en el ámbito de ciencias de la salud.

Sus principales funciones son el fomento y desarrollo de una investigación de excelencia y altamente competitiva, tanto a través de su papel como agencia de financiación de la investigación como por medio de la investigación que realizan sus propios centros, y la prestación de servicios de referencia de soporte al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad.

Con una trayectoria de treinta años de investigación en ciencias de la salud y prestación de servicios de referencia, es además el organismo gestor de la Acción Estratégica en Salud en el marco del Plan Estatal de I+D+i.

Cuando se menciona la palabra *hongo*, lo primero que nos viene a la mente es la imagen de una seta. Pero también existen hongos microscópicos que nos rodean por todas partes, aunque no podamos verlos. Pueden ser inofensivos, y la mayoría de las personas convivimos con ellos sin que notemos su presencia. Pero, en ocasiones, también pueden ser altamente perjudiciales, provocando enfermedades y asolando cosechas enteras. ¿Cuántos tipos de hongos pueden afectar a nuestra salud? ¿Qué patologías causan? ¿Hacemos todo lo posible para prevenirlas? Estas y otras cuestiones, además de una breve introducción de los distintos hongos que habitan nuestro mundo —interno y externo—, se abordan en este libro, en el que descubriremos que estos organismos pueden ser nuestros amigos o enemigos, e incluso ambas cosas a la vez.

Óscar Zaragoza Hernández es doctor en Biología e investigador científico del Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Su investigación se centra en dos líneas paralelas: el estudio de los mecanismos de adaptación de hongos patógenos al huésped y la caracterización y mejora de los tratamientos antifúngicos.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES

