

Los mecanismos patogénicos y de protección en las micosis*

Rubén López-Martínez**

I. Introducción

De acuerdo a un consenso general y tomando en cuenta algunas características patogénicas de los hongos, las micosis humanas se clasifican en dos grupos: 1) las causadas por hongos patógenos primarios y 2) las causadas por los llamados hongos oportunistas.

En las primeras, los hongos causantes poseen, por naturaleza, diversos mecanismos de patogenicidad capaces de producir por sí mismos las infecciones micóticas, aun en el huésped insusceptible. En las segundas, los hongos oportunistas, muchos de los cuales son contaminantes del ambiente o bien comensales del hombre, son capaces de producir enfermedad cuando en el huésped existen alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica, o concurren otros factores propiciantes como cetoacidosis, obesidad, desnutrición.^{1,2}

En cualquiera de estos dos tipos de micosis se dramatiza una situación compleja, dada en parte por los factores de agresión del parásito y por otra, los mecanismos de evasión o de defensa del cuerpo humano; lo que se conoce como la relación del binomio "huésped-parásito".

No obstante, en todas las infecciones, particularmente en las micosis, existe un tercer componente: el "medio ambiente", que determina o que modula a muchos de los factores del huésped y del parásito: por lo que el estudio completo de la

enfermedad micótica deberá de considerar a los componentes de esta triada.

Merced a los constantes avances en el conocimiento de la biología de los hongos, de la ecología, así como de la fisiología, la bioquímica y la inmunología de las células humanas que intervienen en infección micótica, se ha logrado determinar y jerarquizar los innumerables factores que determinan el establecimiento de una infección micótica, así como el curso que ésta tomará, ya sea hacia la autolimitación, a la curación espontánea, o bien hacia la diseminación sistémica, ocasionando eventualmente la muerte del paciente.

El ejercicio de la micología moderna, se ha implementado de los más recientes conocimientos en los campos de la biología celular, la biología molecular, la genética, citotóxica, etc., gracias a lo cual ahora se conocen más en detalle los mecanismos íntimos que determinan el comportamiento biológico de la célula fúngica y la respuesta del huésped a la invasión del parásito; así mismo se tienen conocimientos más precisos sobre la epidemiología, la taxonomía y la patogenia en las micosis.

La capacidad del parásito para producir la enfermedad, depende de los múltiples mecanismos de agresión, los cuales pueden ser de tipo tóxico, de hipersensibilidad, de daño mecánico,^{3,4} y particularmente los de tipo enzimático. ya que este es

* Presentado en la Sesión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el día 15 de marzo de 1995

** Académico numerario, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Rubén López Martínez, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, C. U., 04510, México, Q F

el mecanismo por el cual muchos hongos se establecen en el huésped y degradan los tejidos.⁵

La virulencia entendida como el grado de patogenicidad, es la que determina en alto grado la evolución benigna o gravedad de las infecciones. Entre los factores de virulencia de los hongos se pueden señalar: el potencial de reproducción, transición dimórfica, calidad y naturaleza de las enzimas, exotoxinas, componentes de la pared celular, adhesión de la pared, receptores hormonales⁶ etc.

Los factores del huésped son con seguridad de los más determinantes en la producción de la enfermedad, ellos son entre otros los de tipo defensas inmunológicas, defensas naturales, predisposición genética. Otros factores que limitan o coadyuvan a la aparición y evolución clínica de las micosis son: sexo, factores hormonales: edad, pH de la piel; raza y antígenos de histocompatibilidad, entre otros.

De los factores del medio ambiente es importante mencionar la naturaleza y composición química de los suelos o sustratos naturales en donde habitan los hongos: algunos de estos compuestos son necesarios a diversos hongos para mantenerse en la naturaleza tales como: las sales de boro y calcio para *Coccidioides immitis*, así como los compuestos nitrogenados para *Histoplasma capsulatum*, también es importante la microflora que vive en asociación con algunos hongos, muchas veces es de tipo competitiva, como *Bacillus subtilis* y *Penicillium janthinellum* para *C. immitis*, o bien, *Acanthamoeba pelstinenensis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis* que compiten en la naturaleza con *Cryptococcus neoformans*.⁸

La humedad, la temperatura, los vientos, la altitud y la latitud, también determinan la densidad de población de los hongos, así como la distribución geográfica y la frecuencia estacional en la que se presentan algunas micosis, como la coccidioidomycosis que es más frecuente en otoño e invierno, por la resequeidad de la tierra y la dispersión en el aire de los conidios, o bien las dermatofitosis que predominan en el verano por el aumento en el calor y la humedad ambiental.

De lo mencionado anteriormente, se puede conformar un panorama general del fenómeno patogenicidad-defensa. Tomando en consideración que estos factores se interaccionan y que cambian constantemente en su modalidad e intensidad, en cada caso clínico de micosis es procedente conocer y evaluar cada una de las variantes que concurren en forma individual y de esta manera ofrecer al paciente un manejo médico adecuado y una mejor oportunidad de restablecer su salud. Desde el punto de vista del estudio general de todos los factores mencionados, su observación, registro y análisis conlleva a conocimientos epidemiológicos tales como: frecuencias, distribución, tendencias y modalidades de las micosis

Referencias

1. Bodey GP. What's New in fungal infection in leukemic patients *Leukemia and Lymphoma* 1993; 11 Suppl 2: 127-125
2. Dupont B, Graybill JR, Armstrong D, Raroche R, Tomze JE, Wheat LJ. Fungal infections in AIDS patients. *J Med. Vet Mycol* 1992; 30 Suppl. 1: 19-28
3. Tsuboi R, Ogawa H, Bramono K, Richardson MD, Silankland GS, Crozier WJ, Sei Y, Ninomiya J, Nakabayashi A, Takaiuchi I, Payne CD, Ray TL. Pathogenesis of superficial mycoses. *Med Vet Mycol* 1994; 32 Suppl 1: 91-104
4. Polak A. Melanin as a virulence factor in pathogenic fungi *Mycoses*. 1989; 33: 215-224
5. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Mier T, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F. Exoenzimas de dermatofitos aisladas de tiñas agudas y crónicas. *Rev Latinoamer Microbiol* 1994; 36: 17-20.
6. Hernández-Hernández F, De Bievre C, Camacho-Arroyo I, Cerbón MA, Dupont B, López-Martínez R. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa* in vitro and characterization of progesterone receptors. *J Med Vet Mycol* 1995; 33: 235-239
7. Egeberg RO, Roger O, Egeberg AE, Egeberg MC. Effect of salinity and temperature of *Coccidioides immitis* and three antagonistic soil saprophytes. *J Bacteriol* 1964; 88: 173-476.
8. Ruiz A, Neilson JB, Bulner GS. Control of *Cryptococcus neoformans* in nature by biotic factors. *Sabouraudia* 1982; 2: 21-29.

II. Factores de virulencia en hongos patógenos para el hombre

Conchita Toriello-Nájera*

En el binomio huésped/hongo se establece una relación multifactorial en la que intervienen diversos factores, tanto del huésped como del hongo, y donde el resultado de esta interacción deviene, ya sea en el establecimiento o no de la infección. con el subsecuente desarrollo de la enfermedad específica. De esta, relación se analizará, entre los diversos mecanismos de patogenicidad que poseen los hongos patógenos causantes de enfermedad en el hombre, algunos factores de virulencia propios de cada uno de ellos, que están dados de acuerdo a su morfología, estructura, composición química y bioquímica específicas.

Como primer punto, cabe destacar, la diferencia entre patogenicidad y virulencia, siendo que la patogenicidad se considera como la capacidad de un microorganismo para producir enfermedad, y la virulencia como el grado de patogenicidad que posee el microorganismo en cuestión.

Entre los microorganismos causantes de micosis profundas se tomaron en consideración *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, y entre los causantes de micosis por oportunistas, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, debido al aumento de frecuencia de las micosis por ellos ocasionadas, probablemente asociadas a diferentes causas de inmunosupresión o inmunodeficiencias, y que han cobrado gran relevancia en los últimos años.

Entre algunos factores de virulencia, se pueden mencionar: morfología, diferentes cepas, componentes bioquímicos o estructura fúngica de la pared celular, transición dimórfica, enzimas y toxinas. Por ejemplo, concerniente a la morfología, se ha demostrado que entre las formas de micelio y levadura de *H. capsulatum*, la forma de levadura es la que corresponde a la forma virulenta. Con

respecto a la diferencia en virulencia de diversas cepas, se ha demostrado su diferente comportamiento en el animal, a través de la DL_{50} en modelos experimentales, correspondiendo a las de DL_{50} más bajas encontradas a las de las cepas más virulentas. Con respecto a diferentes estructuras del hongo, se puede citar, i.e., la cápsula mucopolisacáridica de *C. neoformans*. Otro factor de virulencia que se ha estudiado, es la habilidad que poseen los hongos dimórficos para transformarse rápidamente de micelio (forma infectante en la naturaleza) a levadura (forma parasitaria), ya que el micelio es más fácilmente eliminado por el huésped. Con respecto a enzimas específicas de cada hongo, su mecanismo de patogenicidad estaría dado por su relación directa con el sustrato, i.e., las queratinasas de los dermatofitos. Por último, se deben mencionar las toxinas, que a pesar de estar bien estudiadas en los hongos macromicetos, como las amanitinas, psilocibinas, etc., se reconocen muy pocas en los micromicetos causantes de micosis.

Histoplasma capsulatum

Con respecto a *H. capsulatum*, agente causal de la histoplasmosis, se puede mencionar la diferencia de cepas provenientes de diversas regiones geográficas, así como su diferente virulencia, analizándolas a través de los fragmentos de restricción del DNA mitocondrial o ribosomal,¹ que muestra entre las más importantes, tres clases:

Clase 1: aisladas de individuos inmunosuprimidos (SIDA), avirulentas para el ratón;

* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Conchita Toriello Nájera, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, C.U., 04510. México, D. F.

Clase 2: aisladas predominantemente del continente Norteamericano y Africano;

Clase 3: aisladas de Centro y Sudamérica.

En cuanto a la diferencia de morfología colonial, en la forma de levadura de este mismo hongo, Klipery Goldman,^{2,3,4} encuentran una colonia lisa, sin alfa glucanas en su pared celular, del quimiotipo II, avirulentas para el ratón (DL₁).

Referente a la transición dimórfica, resaltan los estudios de Maresca et al.^{5,6,7} sobre la respiración mitocondrial de *Histoplasma*, en donde describen las tres etapas de transición de micelio a levadura. En estudios posteriores se ha logrado la clonación del gen *yps-3*,⁸ de la forma de levadura, que está relacionado con la virulencia. Esto fue demostrado a través de la infección experimental con micelio incapaz de transformarse a levadura, y por ende, sin capacidad de producir la enfermedad en el modelo murino utilizado.

Coccidioides immitis

Entre los múltiples estudios realizados con respecto a *C. immitis*, agente etiológico de la coccidioidomicosis, se deben mencionar macromoléculas inmunoreactivas de la pared celular, sobre todo una identificada como una proteinasa⁹, que es capaz de digerir elastina y colágena, rompe IgA secretoria e IgG, y es liberada de la envoltura conidial y de la esférula. Su papel sugerido en la virulencia, es relevante en la interacción temprana huésped/parásito en el tracto respiratorio.

En cuando a la transición dimórfica, de este mismo hongo, que muestra etapas sucesivas de transición, que van desde el artroconidio (forma infectante en la naturaleza), células redondas, que maduran a esférula (forma parasitaria), y luego se rompe, dando lugar a miles de endosporas capaces de formar cada una otra vez la esférula, se han analizado estas estructuras por microscopía de barrido y electrónica, además de los componentes bioquímicos de su pared celular.^{10,11} Se observó la actividad antifagocítica de la pared externa del artroconidio: asimismo Drutz y Huppert¹² pudieron observar en infección experimental, que la actividad fagocítica del PMN no se manifiesta plenamente cuando el hongo se transforma en esférula,

sin embargo, esta actividad se recupera cuando la esférula se rompe y da lugar a endosporas aisladas. Los autores sostienen que esta ausencia de interacción adecuada entre PMN/esférula podría atribuirse a una matriz fibrilar extracelular de composición glicoproteica.

En estudios recientes se está aplicando tecnología de ADN recombinante para caracterizar las moléculas relevantes en la virulencia.¹³

Cryptococcus neoformans

En referencia a *C. neoformans*, hongo causante de la criptocosis, es ampliamente conocida su cápsula de mucopolisacárido como factor de virulencia, que le sirve como defensa ante el ataque del hospedero. Esto se ha demostrado a través de mutantes acapsuladas (Cap-) en infección experimental.^{14,15} Por otro lado, Kwon-Chung et al.,^{15,16} identificaron en este hongo, una enzima activa: la fenoloxidasa, capaz de sintetizar melanina a partir de precursores apropiados (catecolaminas, dopaminas, etc) abundantes en el tejido cerebral. Por otro lado, aislaron mutantes sin fenoloxidasa (Mel-), que devinieron avirulentas para el ratón, en modelos murinos previamente establecidos.^{15,17} Esta capacidad del microorganismo de sintetizar melanina sugiere diferentes papeles en su virulencia¹⁸ como:

* Formar una barrera contra células inmunológicamente activas del huésped. Hasta la fecha, no se conocen anticuerpos antimelanina.

Presentar resistencia a lisis. Hasta el momento no se conocen enzimas que actúen sobre la melanina.

Por otro lado, entre las catecolaminas del tejido cerebral, la dopamina, norepinefrina y epinefrina, constituyen el sustrato más efectivo para la actividad de la fenoloxidasa del hongo en la producción de la melanina.

Candida albicans

Por último, *C. albicans*, el agente etiológico de la candidosis, es uno de los hongos más estudiados en cuanto a sus factores de virulencia, tal vez por su actividad de oportunistas en el cuerpo

humano, su capacidad de producir tantas y variadas formas clínicas y su asociación a pacientes inmunosuprimidos. Entre los factores de virulencia estudiados en este hongo, se encuentran: especies y cepas, moléculas que intervienen en la adherencia, transición dimórfica, toxinas, enzimas, superficie celular, y cambio fenotípico (phenotypic switching). Se mencionarán algunos de los más relevantes.

En cuanto a especies, es ampliamente conocido que la especie más frecuente y virulenta como agente causal de la candidosis es *C. albicans*, sin embargo, también se pueden encontrar otras especies asociadas a cuadros clínicos, como *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, etc. Entre las enzimas aisladas y relacionadas con su virulencia, destacan proteinasas, queratinasas, fosfolipasas, colagenasas, etc.¹⁹

Debido a la importancia de adhesión de *Candida* a células del huésped, se han estudiado moléculas de adhesión (adhesinas) de la superficie celular²⁰ resaltando.

Una manoproteína similar a una lectina, del blastoconidio (levadura), que reconoce residuos de fucosao N-acetil-glucosaminado de los glucosidos de las células epiteliales.

- Una manoproteína de 60 kDa con actividad similar al complejo CR3-CR2 (integrinas), que promueve la adherencia de blastoconidios (levaduras), hifas o pseudohifas a las células endoteliales.

Otros de los factores estudiados han sido la transmisión de levadura a micelio, observándose que esta transición es de relevancia para la penetración del tejido, aunado a una mayor concentración de enzimas en el ápice de la hifa.^{21 22}

Entre los estudios más recientes sobre factores de virulencia en este hongo, tenemos los de Soll et al.²³ Ellos observan un gran cambio fenotípico en *C. albicans*, que se incrementa varias veces al irradiar con UV. Observan una gran variabilidad en cuanto a la morfología colonial del hongo, identificando varios fenotipos que son siempre reproducibles.

Uno de los fenómenos que más se ha observado, es la transición de colonias blancas a opacas, de las cuales las células que las conforman tienen diferencias en virulencia asociadas a: adhesión, antigenicidad, resistencia a drogas, secreción de proteasas, virulencia en modelos murinos y en la

penetración de tejidos queratinizados.

Para concluir, cabe mencionar que falta mucha información al respecto de este tema, y que probablemente el estudio asiduo y concreto de estos factores de virulencia aplicando las nuevas tecnologías de biología molecular, pudieran elucidar los genes, las vías de regulación y los productos génicos, que combinados hacen de estos hongos, exitosos patógenos, así como también pudieran abrir nuevas estrategias de cómo combatirlos y evitar el daño al cuerpo humano.

Referencias

1. Vincent RD, Goewert WE, Goldman GS, Kobayashi GS, Lambowitz AM, Medoff G. Classification of *Histoplasma capsulatum* isolates by restriction fragment polymorphism. *J Bacteriol*. 1986;165:813
2. Klimpel KR, Goldman WE. Isolation and characterization of spontaneous avirulent variants of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun*. 1987;55:528.
3. Klimpel KR, Goldman WE. Cell walls from avirulent variants of *Histoplasma capsulatum* lack alpha-(1,3)-glucan. *Infect Immun*. 1988;56:2997.
4. Eissenberg LG, Goldman WE. *Histoplasma* variation and adaptive strategies for parasitism: New perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:411
5. Maresca G, Kobayashi GS, Painter A, Travis S. Role of cysteine on regulating morphogenesis and mitochondrial activity in the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:4596.
6. Medoff G, Kobayashi GS, Painter A, Travis S. Morphogenesis and pathogenicity of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1987;55:1355.
7. Medoff G, Maresca B, Lambowitz AM, Kobayashi G, Painter A, Sacco M, Carratu L. Correlation between pathogenicity and temperature sensitivity in different strains of *Histoplasma capsulatum*. *J Clin Invest* 1986;78:1638.
8. Keath EJ, Painter A, Kobayashi GS, Medoff G. Variable expression of a yeast phase-specific gene in *Histoplasma capsulatum* strains differing in thermotolerance and virulence. *Infect Immun* 1989;57:1384.
9. Yuan L, Cole G. Isolation and characterization of a secretory proteinase of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1987;55:1970.
10. Frey CL, Drutz DJ. The influence of fungal surface components on the interaction of *Coccidioides immitis* with polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1986;153:933.
11. Sun SH, Cole GT, Drutz DJ, Harrison JL. Electron-microscopic observations of the *Coccidioides immitis* parasitic cycle in vivo. *J Med Vet Mycol* 1986;24:183.

12. **Drutz DJ**, Huppert M. Coccidioidomycosis: factors affecting the host-parasite interaction. *J Infect Dis* 1983;147:372.
13. Cole GT, Kirkland TN. Identification of antigens of *Coccidioides immitis* which stimulated immune T lymphocytes *Arch Med Res* 1993;24:281
14. Kwon-Chung KJ, Polachek I, Popkin TJ. Melanin-lacking mutants of *Cryptococcus neoformans* and their virulence for mice. *J Bacteriol* 1982;150:1414.
15. Kwon-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1986;51:218.
16. **Polachek I**, Hearing VJ, Kwon-Chung KJ. Biochemical studies of phenoloxidase and utilization of catecholamines in *Cryptococcus neoformans*. *J Bacteriol* 1982;150:1212.
17. Rhodes JC, Polachek Y, Kwon-Chung KJ. Phenoloxidase activity and virulence in isogenic strains of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1982;36:1175.
18. Polak A. Melanin as a virulence factor in pathogenic fungi *Mycoses*. 1989;33:215-224.
19. Odds F. *Candida and Candidamycosis*. WB Saunders, London, 1988
20. Calderone R. Molecular interactions at the interface of *Candida albicans* and host cells. *Arch Med Res*. 1993;24:275.
21. Ghanoun MA, **Abu-Elteen KH**. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*. 1990;33:265.
22. Ghanoum MA. *Candida albicans* antifungal-resistant strains: studies on adherence and other pathogenicity related characteristics. *Mycoses*. 1992;35:131.
23. **Soll DR**. Current Status of the Molecular Basis Of *Candida* pathogenicity. En: Cole GT, Eloch HC (eds), The fungal spore and disease initiation in plants and animals. New York: Plenum Press, 1991: 503.

III. Factores propiciantes de micosis superficiales

Roberto Árenas-Guzmán*

Entre las dermatomicosis, el grupo más importante por su frecuencia son las dermatofitosis. Estas son enfermedades limitadas o diseminadas que afectan cualquier parte de la superficie cutánea y donde una misma especie del hongo puede causar diferentes lesiones.

Hay tres géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* con once especies patógenas que tienen similitud taxonómica, fisiológica, antigénica y patogénica, y sólo diferencia nutricional y enzimática.¹

De acuerdo a su distribución ecológica son geofílicos, zoofílicos y antropofílicos. En la patogenia de una infección dermatofítica se necesita contacto con la fuente, predisposición resistencia y factores favorecedores. No se conoce bien el papel del recambio epidérmico ni de las queratinasas.

Los dermatofitos no invaden tejidos vivos, pero las alteraciones inmunológicas no están bien determinadas. En la cabeza después de la infección, hay hipersensibilidad y resistencia a reinfección.

En la piel glabra hay reacción a productos metabólicos (elastasa, colagenasa) y las células de Langerhans procesan estos productos; el grado de respuesta depende de la especie,² en general las cepas de dermatofitos con mayor número de microconidios y que aparecen en los cultivos con un aspecto granuloso, al parecer producen más enzimas; también depende de la hipersensibilidad y de la actividad reguladora de las proteasas.

El desarrollo de la infección en la piel glabra, es en forma radiada y en el cuerpo los vellos actúan como reservorios. En el pelo la infección es limitada por una zona queratogénica y la parasitación es endothrix y ectoendothrix. En las uñas hay excavación de túneles. Con relación en la dermatofitosis de los pies, intervienen diferentes factores en la resistencia a la infección, tales como: flora bacteriana, pH, grosor de la capa córnea. La "ides" son lesiones de hipersensibilidad a distancia de un foco infeccioso y aparecen mediante la circulación de productos antigénicos de los dermatofitos.³ Los traumatismos los esta-

* Académico numerario Servicio de Dermatología Hospital General Dr Manuel Gea González

Correspondencia y solicitud de reprints: Dr Roberto Arenas-Guzmán, Servicio de Dermatología Hospital General Dr Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan No. 4800, colonia Tlalpan, 14000, México, D. F.

dos de inmunodepresión pueden originar el granuloma tricofítico.

Una respuesta positiva a la tricofitina puede indicar resistencia, infección inaparente o presencia de antígenos comunes. En una infección aguda hay mayor hipersensibilidad y en una crónica, presencia de CD4, producción de IL-4 y aumento consecuente de IgE. En infecciones por *T. rubrum* la presencia de mananasa, se liga a monocitos y hay una disminución de la inmunidad celular

Referencias

1. Arenas R. *Micología Médica* ilustrada. Mexico. MacGraw-Hill. 1993;57-75
2. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Mier T, Méndez-Tovar LJ, Hernández F. Exoenzimas de dermatofitos aislados de tiñas agudas crónicas *Rev Lat Amer Microbiol* 1994;36:17-20
3. Moreno-Gimenez JC. La inmunidad en las infecciones por dermatofitos. Monografías de Dermatología. España. 1993;6:384-390

IV. Factores propiciantes de micosis pulmonares

Luis Javier Méndez-Tovar*

La presentación y gravedad de las infecciones micóticas sistémicas, al igual que otras patologías infecciosas, depende de la interacción entre factores del hospedero, del agente etiológico y del ambiente. A continuación se abordarán los factores relevantes relacionados con las dos micosis pulmonares de mayor prevalencia en México: la *coccidioidomycosis* y la histoplasmosis.

Coccidioidomycosis

Factores ambientales. La micosis se presenta principalmente en los estados del norte de México y sur de los Estados Unidos de América (EUA). El agente etiológico es *Coccidioides immitis*, hongo que se desarrolla en climas semidesérticos, en suelos que contienen gran cantidad de sales como el sulfato de calcio y los boratos, compuestos estos últimos sumamente tóxicos para otros microorganismos. Se desarrolla bien en las temperaturas extremas que se presentan en estas regiones que van de los 0° C a los 50° C.

Los vientos intensos característicos de otoño, son un importante factor de diseminación, así, después de algunos tornados se han detectado cientos de nuevos casos de infección en algunas comunidades de EUA.²

En el suelo donde se desarrolla *C. immitis*, existe biota competitiva como *Bacillus subtilis* o *Penicillium janthinellum*. Microorganismos que proliferan de manera abundante durante la primavera y el verano, cuando existe algún grado de humedad, y evitan el libre desarrollo de *C. immitis*. En los meses de octubre y noviembre es la época del año en que se presenta el mayor número de casos, ya que los competidores naturales del hongo han desaparecido o disminuido de manera importante en el suelo, también porque los vientos son más intensos y se forman aereosoles quedando suspendidas las partículas infectantes del hongo en el polvo.³

Las principales características del parásito son: estructura infectante, estructura parasitaria, potencial biótico y enzimas. *C. immitis* es un hongo dimórfico que en la naturaleza se desarrolla en forma de filamentos, que al madurar se fragmentan y dan origen a los atroconidios, los cuales pueden repetir el ciclo de vida libre en el suelo, o bien, penetrar al hospedero por vía respiratoria hasta el parénquima pulmonar. Al cabo de 4 o 5 días, los atroconidios se transforman en esférulas con gran cantidad de endosporas en su interior (Figura 1).

* Servicio de Dermatología y Micología Médica, Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros. Dr. Luis Javier Méndez Tovar, Servicio de Dermatología y Micología Médica Hospital de Especialidades. C.M.N Siglo XXI, IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores. 06725. México. D. F.

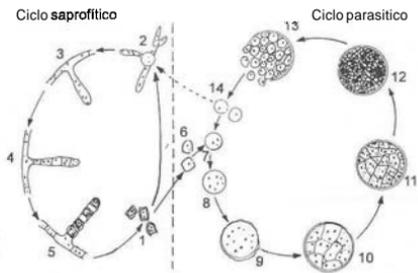


Figura 1. Ciclos saprofito y parasítico de *Coccidioides immitis*. 1. Liberación de artroconidios. 2. Germinación de esporas (artroconidio o endospora). 3. Hifas con esporóforos multinucleados. 4. Septación sincrónica de los esporóforos. 5. Formación de artroconidios. 6. Hinchazón del artroconidio. 7. Esférula joven. 8. Esférula multinucleada. 9. Esférula con pared engrosada. 10 y 11. Esférulas con septación en múltiples planos que eluden el protoplasma. 12. Esférula madura con endosporas. 13. Esférula a rota liberando endosporas. 14. Endosporas libres. (Tomado y modificado de Kwon-Chung K, Bennett JE. *Medical Mycology* [11].)

Es importante resaltar que el artroconidio es la forma infectante del hongo y que siendo una partícula de 2 a 3 $\mu\text{m} \times 3$ a 4 μm , puede, si las condiciones son adecuadas, alcanzar vías respiratorias bajas; estos artroconidios poseen unos fragmentos de pared que le confieren cierta protección contra las defensas inmunológicas del hospedero.

En los tejidos, cada artroconidio se convierte en una esférula, estructura parasitaria redonda, de 30 a 60 micras, de pared gruesa de aproximadamente 0.5 μm , misma que evade los mecanismos inmunológicos de fagocitosis y lisis.

El potencial biótico de *C. immitis* es uno de los más impresionantes en los organismos pluricelulares; en el interior de cada esférula se desarrollan entre 600 a mil endosporas, que al madurar darán origen a igual número de esférulas, por lo que se calcula que a partir de un artroconidio inhalado, en veinte días, teóricamente existen ya entre 5 mil a 1 millón de esférulas.

No existe una relación clara entre las enzimas de este hongo y su patogenicidad, ya que la mayoría funcionan únicamente como antígenos y provocan la formación de anticuerpos, sin embargo, dos de ellas con actividad serina-proteasa,

obtenidas de la fracción soluble de la pared de los artroconidios, destruyen la IgG humana.⁵

En cuanto al hospedero, diversos estudios han puesto en relieve que los principales mecanismos que evitan la infección son los de tipo celular en los que intervienen los linfocitos CD4; en consecuencia aumenta la posibilidad de adquirir este padecimiento en personas con alteraciones específicas o con desnutrición. La asociación de infección por VIH y *C. immitis* en personas que habitan zonas endémicas es poco frecuente no obstante cuando se da esta infección, suele cursar con cuadros muy severos y con diseminación sistémica.⁶

Se ha demostrado que las hormonas sexuales humanas (estradiol, progesterona y testosterona), ejercen un efecto estimulante sobre el desarrollo de *C. immitis*; debido a que en la mujer los niveles hormonales se modifican con el ciclo menstrual, este efecto no es muy importante; por el contrario, en las personas de sexo masculino quienes presentan niveles de testosterona constantes, el efecto es cotidiano y en consecuencia la infección ocurre con mayor frecuencia y en forma más grave. En la mujer embarazada, la concentración sérica de progesterona aumenta de manera importante y se mantiene a niveles constantes, siendo esto uno de los mecanismos que explican la gravedad de esta infección en la mujer gestante.⁷

La coccidioidomicosis diseminada se presenta con mayor frecuencia en las personas de raza negra que en las de raza blanca, sin que haya una explicación clara de este fenómeno. Este aumento de susceptibilidad se ha asociado entre otras causas a la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-A9 y a un grupo sanguíneo B.⁸

Histoplasmosis

De los factores ambientales se puede mencionar el hecho de que *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico, cuyo ciclo de vida libre se desarrolla mejor en ambientes con humedad del 67 al 87%, con precipitación pluvial de 1000 mm por año y a temperaturas entre 22 y 30° C, estas condiciones las reúnen cuevas, cavernas y minas abandonadas que son muy abundantes en México y constituyen el hábitat natural, más importante de este hongo.

El tiempo de exposición está íntimamente ligado a las condiciones de ventilación, ya que entre más se permanezca en lugares con escasa ventilación, la posibilidad de infectarse al inhalar conidios de *H. capsulatum* aumenta, este es el riesgo más frecuente para los mineros, espeleólogos o bien excursionistas de cuevas o cavernas turísticas.

Por otra parte, la presencia de bases nitrogenadas, abundantes en el excremento de algunas aves como: mirlos, estorninos y gallinas, favorece el desarrollo de este hongo. El guano de murciélagos además de las bases nitrogenadas es rico en fosfatos que inhiben el desarrollo de biota competitiva de *H. capsulatum*, por lo tanto, las deyecciones de estos quirópteros se convierten en un medio selectivo natural.⁹

Se desconoce la importancia que tienen otros mamíferos como los perros, los gatos o el armadillo en la transmisión de la enfermedad, pero se sabe que son susceptibles a la infección como ha sido demostrado en varios estudios y con excepción del armadillo, la convivencia del hombre con estos animales es frecuente.¹⁰

Con relación al agente etiológico, es claro que existen diferentes variedades en el aspecto microscópico del hongo, en los aislamientos obtenidos en EU, se aíslan colonias algodonosas de color blanco (cepas albinas), mientras que en México, predominan las colonias de color marrón claro (cepas pigmentadas).

El estudio microscópico de las cepas permite observar filamentos finos septados; macroconidios equinulados de 8 a 14 μm de diámetro y microconidios de 2 a 5 μm de diámetro cuya cantidad es variable de acuerdo a las diferentes cepas. Las cepas con mayor número de microconidios que de macroconidios, podrían ser más virulentas, ya que los microconidios penetran con mayor facilidad al árbol respiratorio y pueden llegar al parénquima pulmonar. La estructura parasitaria es una levadura intracelular que mide de 2 - 4 μm y se encuentra en el sistema monocítico fagocitario, lo más frecuente es dentro de histiocitos. Otra característica como es el tipo sexual, permite clasificar a las cepas como de más o menos agresividad" (Cuadro I).

La importancia del estado inmunológico en la adquisición de esta micosis está claramente demostrada, ya que las alteraciones en la inmunidad,

principalmente de tipo celular, predisponen a formas clínicas muy graves de esta micosis, un ejemplo de ello se tiene en la asociación de histoplasmosis y SIDA que ha sido documentada en el 27% de los pacientes con infección por VIH en el estado de Indiana EUA.¹²

Cuadro I. Principales características útiles en la clasificación de cepas de *Histoplasma capsulatum* con relación en su patogenicidad

Característica	patogenicidad moderada	patogenicidad alta
Color	Blanco	Marrón
Microconidios	Escasos	Abundantes
Tipo sexual	Mayor (masculino)	Menor (femenino)
Quimiotipo	I	II
Distribución geográfica	Estados Unidos de America	México, America Central y America del Sur

Con relación en la edad, se sabe que cuando un recién nacido contrae la infección, presenta con frecuencia diseminación sistémica, tal vez esto esté asociado a inmunosupresión.

En cuanto al antígeno de histocompatibilidad, una variedad clínica de histoplasmosis llamado "síndrome ocular" se ha relacionado con la presencia del antígeno HLA-B7, sin embargo, los resultados de diversos estudios hasta el momento son contradictorios.^{13, 14} Ya que en la mayoría de los casos no se ha podido demostrar la presencia de *H. capsulatum* en el tejido ocular de estos pacientes.

Referencias

- Egeberg RO, Roger O. Egeberg AE, Egeberg NC. Effect of salinity and temperature of *Coccidioides immitis* and three antagonistic soil saprophytes. *J Bacteriol.* 1964;88:473-476.
- Pappagianis D, Einstein M. Tempest from Thachapi takes toll or *Coccidioides conveyed aloft and after.* *West J Med* 1978; 129:527-530.
- Rippon JW. *Coccidioidomycosis*. *En Medical Mycology*. 3th Ed. Philadelphia. USA W.B. Saunders Company 1988:433.
- Sun SH, Cole GT, Drutz DJ, Harrison JL. Electron-microscopic observations of the *Coccidioides immitis* parasitic cycle in vivo. *J Med Vet Mycol* 1986;24:183-192.

5. Cole GT, Pan S, Zhu S, Sshan KR. Cell wall associated proteinases of *Coccidioides immitis*. En: Latge JP, Roucias DG (eds). The fungal cell wall and immune response. Heidelberg Springer-Verlag 19--;269-284.
6. Galgiani N, Ampel NM. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1990;162:1165-1169.
7. Wack EE, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy. Chest 1988; 94:376-379.
8. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Coccidioidomycosis. En Medical Mycology. Philadelphia, USA. Lea & Febiger. 1992:356-396.
9. González-Ochoa A. Relaciones entre el habitat del murciélago y el *Histoplasma capsulatum*. Rev Inst Salubr Enferm Trop 1963;23:81-86.
10. Kabli S, Koschaman JR, Roberstad GW, Laurence J, Ajello L, Redetzke K. Endemic canine and feline histoplasmosis in El Paso, Texas. J Med Vet Mycol. 1986;24:41-50.
11. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. En: Medical Mycology. Philadelphia, USA: Lea & Febiger. 1992:464-513.
12. Rinaldi MG. *Histoplasma* in AIDS patients. En: Vaden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwarlberg G, Van Cutsem J, Drouhet E, Dupont B Mycoses in AIDS patients. New York, London Plenum Press, 1989:163-170.
13. Meredith TA, et al. The prevalence of HLA-B7 in presumed ocular histoplasmosis in patients with peripheral atrophic scars. Am J Ophthalmol 1978;86:325-328.
14. Pedroza-Seres M, Quiroz-Mercado H, Granados J, Taylor ML. The syndrome of presumed ocular histoplasmosis in Mexico: A preliminary study. J Med Vet Mycol. 1994;32:83-92.

V. Condiciones del hospedero y factores externos en las micosis nosocomiales

José Sifuentes-Osorio*

Las infecciones por *Candida spp*, son conocidas desde la antigüedad; Hipócrates y Galeno describieron el algodoncillo o moniliasis bucal. No fue sino hasta el siglo pasado cuando algunos médicos descubrieron la asociación entre *Candida spp* y el algodoncillo en niños recién nacidos. Posteriormente las infecciones por *Candida spp* han alcanzado gran preponderancia tanto en individuos que viven en la comunidad como en los pacientes hospitalizados con relación en diversos factores predisponentes del hospedero, condiciones favorecedoras del medio ambiente y elementos precipitantes del mismo microorganismo.^{1, 2, 3}

En la actualidad existe evidencia suficiente de que las infecciones nosocomiales por hongos han aumentado; para 1984 el *Center for Disease Control* (CDC) de Atlanta, Estados Unidos de Norteamérica (EUA), informaron que 5.5% de las infecciones nosocomiales fueron ocasionadas por *Candida spp* y el 1.7% por otros hongos. En

hospitales especializados en cáncer de los EU, la prevalencia de las infecciones nosocomiales por hongos ha aumentado, tanto en casos de autopsia de 22% entre 1954-1958 a 43% entre 1959-1964, como en pacientes con leucemia aguda del 11% entre 1966-1969 a 22% entre 1978-1982.

Candida spp se ha mantenido, entre los hongos, como la causa de infección nosocomial más significativa, especialmente *C. albicans*, sin embargo, otras especies de levaduras como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, han aparecido como agentes de importancia tanto en infecciones superficiales como sistémicas durante los últimos 10 a 12 años.^{4, 5, 6} Por otro lado, otros hongos que se han reconocido como causantes de infección son: *Aspergillus fumigatus*, y recientemente *A. flavus*; *Zygomycetes*, como *Mucor spp*, *Rhizopus spp*, y *Absidia spp*, y otros hongos menos comunes como *Trichosporon spp*, *Fusarium spp*,

* Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Sifuentes Osorio, Laboratorio de Microbiología Clínica, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga No. 15, Sección XVI, 14000, México, D. F.

Alternaria spp. *Pseudallescheriaspp*, *Penicillium*, *Bipolaris* spp, entre otros.

Los avances técnicos y científicos que se han hecho durante los últimos años han permitido el aislamiento temprano de las levaduras y de los hongos filamentosos que ocasionan infecciones graves, particularmente de la forma diseminada o hematógena, como son los medios de cultivo bifásicos con aireación que se han empleado para hemocultivos desde hace más de 25 años con resultados favorables; recientemente se introdujeron los métodos automatizados de hemocultivos del tipo de Bactec y de Bacti-Alert o el método sencillo de lisis-centrifugación (Isolator) que tienen una gran capacidad de detección de los hongos patógenos en la sangre circulante, por lo que la prevalencia de las infecciones por *Candida* spp, al menos las hematógenas, ha aumentado notablemente durante las últimas tres décadas.^{7,9}

de las características de la enfermedad de base del individuo como de los diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los que son sometidos los enfermos en los hospitales modernos.⁹ Por lo general, las infecciones nosocomiales por hongos ocurren como superinfecciones, rara vez son infecciones primarias y aparecen predominantemente en individuos debilitados por enfermedades o condiciones crónicas y graves como cáncer, leucemias, linfomas, neutropenia, diabetes mellitus, otras endocrinopatías, enfermedades infecciosas, deficiencias inmunológicas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y algunas formas de manejo como antibioticoterapia y tratamiento con corticoesteroides¹⁰ (Cuadro I).

Los factores predisponentes asociados específicamente a las infecciones hospitalarias por *Candida* spp son numerosos, de esta forma los sitios como reservorios que se han descrito para

Cuadro I. Clasificación de los factores localizados o **sistémicos** que predisponen a los humanos para infecciones por ***Candida* spp.**

Clasificación de factores predisponentes	Explicación	Ejemplos
Naturales	Infecciones, idiopáticos, congénitos y otras enfermedades debilitantes	Infecciones bacterianas, disfunciones endócrinas, defectos linfocíticos y de fagocitosis
	Alteración de la fisiología normal	Embarazo, prematuridad y senectud
Dieta	Exceso o deficiencia de nutrientes que puede alterar la composición de la flora bacteriana normal	Diets ricas en carbohidratos deficiencia de vitaminas
Mecánicos	Trauma	Quemaduras y otras heridas accidentales
	Oclusión local o maceración de tejidos	Dentadura postiza
Iatrogénicos	Tratamiento con fármacos que alteran la composición de la flora microbiana normal o las defensas del hospedero	Antibióticos, corticoesteroides e inmunosupresores
	Procedimientos quirúrgicos o introducción de instrumentos mecánicos y prótesis en los vasos sanguíneos o en los tejidos	Resecciones de intestino, catéteres vasculares, prótesis valvulares y articulares

Factores predisponentes

Los factores de riesgo asociados a las micosis nosocomiales son muy diversos, dependen tanto

Candida spp son el tracto digestivo y las diversas mucosas; otros sitios menos importantes son la piel y la cavidad vaginal. *Candida* spp se puede aislar de agua de mar, drenaje, lagos, reservorios

domiciliarios de agua, albercas, flores, frutas, suelo, árboles, pisos y camas de hospital, cosméticos, toallas, alimentos diversos, carnes, etc., con lo que se puede afirmar que *Candida* spp. es un microorganismo ubicuo, sin embargo su aislamiento en agua suele interpretarse como contaminación fecal. Esta capacidad de adaptación es posible gracias a la tolerancia a los cambios de pH, de osmolaridad y de la habilidad de vida simbiótica en las mucosas.

Las formas de diseminación de la infección o colonización local por *Candida* spp que se han descrito para las infecciones nosocomiales son las siguientes: la diseminación a partir de intestino es el concepto más antiguo que indica el paso de microorganismos vivos del tracto gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo, lo cual supone translocación bacteriana o ruptura de la barrera de las mucosas,^{7,8} precedido, en muchas ocasiones, de selección natural de las levaduras por el empleo de los antibióticos de amplio espectro; también se ha descrito recientemente la contaminación por manos del personal médico y paramédico que atiende a los pacientes en unidades de alto riesgo.⁹ Otros de los factores que se han involucrado con las infecciones por *Candida* spp son los diversos fomentos, aparatos y fuentes exógenas, como los diversos catéteres intravasculares en especial aquellos que se emplean para alimentación parenteral total, sondas urinarias, esfínteres uretrales artificiales, válvulas cardíacas protésicas, amplificadores de voz de silicón, lentes intraoculares, lentes de contacto, válvulas ventrículo-peritoneales, tubos endotraqueales, marcapasos intravenosos, catéteres de diálisis peritoneal y prótesis articulares^{12, 13, 14} (Cuadro II). Todos estos objetos rompen una de las barreras más importantes que funcionan como mecanismos de defensa inespecíficos: la piel; por otro lado, es bien conocido que los microorganismos que se adhieren a la superficie de los objetos médicos intravasculares o intrarticulares producen sustancias, como por ejemplo el limo en el caso de *Staphylococcus epidermidis*, que tienen capacidad de inactivar a las células fagocíticas y de proteger a los microorganismos causantes de infección, aun cuando este fenómeno no ha sido demostrado para *Candida* spp es probable que ocurra un suceso semejante que explique la aso-

ciación entre las infecciones por *Candida* spp y las superficies inanimadas de los objetos médicos.

Cuadro II. Factores de riesgo asociados a la candidosis diseminada
Nupiasias hemáticas y rnielosupresión
Catéteres intravasculares y alimentación parenteral
Daño en la piel
Cirugía gastrointestinal
Prematurez y embarazo
Tratamiento antimicrobiano
Tratamiento con corticoesteroides

Los antibióticos que se asocian con las infecciones por *Candida* spp han sido fundamentalmente aquellos de amplio espectro que eliminan los bacilos gramnegativos y los anaerobios de la flora bacteriana intestinal con una sobrepoblación de levaduras y enterococo. De esta manera ocurre una sobrepoblación de microorganismos poco virulentos,^{15, 16} pero en concentración suficiente para saltar los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, el sistema del complemento y la fagocitosis, con el desarrollo consecuente de la infección generalizada por *Candida* spp con afectación de diversos órganos y riesgo de muerte tan elevado como el 50% (Cuadro III).

Cuadro III. Organos relacionados con la candidosis diseminada	
Aparato o sistema	Síndromes infecciosos
Circulatorio	Candidemia, vasculitis, flebitis, miocarditis, endocarditis, abscesos esplénicos
Piel y tejidos blandos	Nódulos, forma generalizada
Biliodigestivo	Esofagitis, hepatitis, abscesos hepáticos
Urinario	Cistitis, pielonefritis, fungomas
Músculoesquelético	Miositis, artritis, osteomielitis, costocondritis
Neurológico	Meningitis, cerebritis
Respiratorio	Laringitis, traqueitis, neumonía
Ojos	Uveítis, endoftalmítis
Otros	Peritonitis

Referencias

- 1 Odds FC. *Candida* and Candidosis: A review and bibliography. 2a ed Baillière Tindall, Londres, Inglaterra 1988.
- 2 **Wheat L J**. Fungal infections in the immunocompromised host. En: Rubin RH, Young LS (Eds) Clinical approach to infection in the compromised host, 3a ed, Plenum Publishing Co. New York, N.Y. 1994:211-38.
- 3 Edwards JE. *Candida* species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds) Principles and practice of infectious disease 4a ed. Churchill Livingstone. New York, N.Y. 1995:2289-305.
- 4 Widmer AF. IV-related infections En: Wenzel RP (Ed) Preventon and control of nosocomial infections, 2a ed, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1993:556-79
- 5 Martínez Plancarte BM, Sifuentes-Osornio J, **Romero-Zárate MG**, Ruiz-Palacios GM. Funguria in hospitalized patients. 34nd ICAAC, Orlando, Fla. U.S.A. 1994. Abst D23.
- 6 Martínez **Plancarte BM**, Ruiz-Palacios GM, **Sifuentes-Osornio J**, **Calva-Mercado JJ**, **Guerrero-Almeida ML**. Fluconazole vs amphotericin B bladder irrigation in the treatment of yeast urinary tract infection. The 1994 Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Orlando, Fla. U.S.A. Abst 81
- 7 Rivera-Morales I, **Ponce de León S**, Chávez-Mazari B, Sifuentes J, Romero C, Ortiz-Rivera R, Rangel-Frausto S, Sánchez-Mejorada G, Ruiz-Palacios GM. Infecciones hematógenas por *Candida*, un problema significativo y creciente. Mem. 15° Congreso Nacional de Infectología, Puerto Vallarta, México, 1990.
- 8 **Guerrero-Almeida C**, Sifuentes-Osornio J, **Ponce de León LA**, **Guerrero Almeida MJ**. Tendencia de la bacteriemia en un hospital de enseñanza de tercer nivel: 1981-1992 Mem XIX Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología, Monterrey, N. L. 9-12 noviembre 1994, pag, 313.
9. Anais E, **Bodey GP**. Nosocomial fungal infections, Old problems and new challenges, Infect Dis Clin North Am 1989; 3 867-81.
- 10 Rivera-Morales I, Figueroa V, Chávez-Mazari B, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León S. Los factores predisponentes para candidiasis correlacionan la magnitud de la colonización intestinal por levaduras. Mem. XVII Reunión Anual Mexicana de Infectología, Huatulco, Oax. México. Octubre 1992.
11. Rivera-Morales I, Figueroa V, Chávez-Mazari B. Sifuentes-Osornio J, Ponce de León S. Candidiasis risk factors are directly related with the rate of colonization Proc 32nd IVSSV, Anshrim, Cal. U. S. A. 1992
12. Mayhall **CG**. Diagnosis and management of infections of implantable devices. En: Remington JS, **Swartz MN** (Ed) Curr Clin Topics Infect Dis 1989; 12:83-110
13. Christensen GD, Baddour LM, Hasty DL, Lowrance JH, Simpson WA. Microbial and foreign body factors in the pathogenesis of medical device infections. En: **Bisno AJ**, Walvogel FA (Ed) Infections Associated with Indwelling Medical Devices. 1989:27-59.
14. Maki DG. Pathogenesis, prevention, and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. En: **Bisno AJ**, Walvogel FA (Ed) Infections Associated with Indwelling Medical Devices. 1989:161-77.
15. Rivera-Morales I, Figueroa V, **Carranza D**, **Chavez B**, Sifuentes-Osornio J, **Ponce de León SE**, **Ponce de León SP** Reducción de la colonización intestinal por *Candida spp* en pacientes hospitalizados con alto riesgo de infección Mem. XVIII Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Infectología México D. F., 21-24 Noviembre 1993
16. Rivera-Morales I, Figueroa V, Carranza D, Chavez B, Muñoz T, Sifuentes-Osornio J, **Ponce de León SE**, **Ponce de León SA**. Candida spp intestinal Colonization decreased by using prophylactic nystatin in high risk inpatients: a double blind randomized clinical trial, 34nd ICAAC. Orlando, Fla. U. S. A. 1994. Abst M85

VI. Mecanismos generales de protección en las micosis

Amado González-Mendoza*

Los mecanismos generales de protección en las micosis son los mismos que participan en todas las enfermedades infecciosas. En términos generales se les conoce en el estudio de la relación

huésped-parásito con el nombre de mecanismos de defensa y en forma resumida se refieren a tres características del huésped:

*Académico numerario. Instituto Dermatológico de Jalisco, SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Amado González Mendoza, Unidad de Investigación Biomédica de Occidente, Apartado Postal 1-3888, Guadalajara, Jalisco.

1. Integridad de las barreras físicas que aíslan el medio interno del individuo con el exterior. Estas barreras son: la piel, la mucosa del aparato digestivo en toda su longitud, la mucosa del aparato respiratorio y la de la porción distal del aparato genitourinario.
2. La reacción inflamatoria.
3. La respuesta inmune.

En términos generales puede afirmarse que si las tres condiciones anteriores funcionan correctamente en un individuo, éste será resistente en forma natural a la mayor parte de las infecciones por hongos, lo que explica que estos padecimientos sean poco frecuentes, si se exceptúan las dermatofitosis o tiñas.

En diversas micosis, incluidas las dermatofitosis, se encuentra perfectamente documentada la curación espontánea de la enfermedad o la infección asintomática que deja protección, la cual se pone de manifiesto por intradermoreacciones positivas a diversos antígenos del hongo en cuestión.

En aquellos casos de infección progresiva por un hongo determinado, las más de las veces hay una falla en los mecanismos de defensa del huésped, falla en ocasiones sutil y no fácil de demostrar por la clínica o por los procedimientos de laboratorio habituales, pero que el microorganismo detecta muy bien. Ante la imposibilidad de mencionar con detalle los sucesos de la relación huésped-parásito en todas las micosis, me referiré a cuatro ejemplos para ilustrar las aseveraciones previas.

Coccidioidomycosis

Los estudios de los epidemiólogos norteamericanos, realizados a fines de la década del cuarenta y principios de la del cincuenta, mostraron de manera incontrovertible que de cada 100 sujetos que se infectan con *Coccidioides immitis*, un 60% de la infección es asintomática y sólo se descubre por el paso de negativo a positivo en la intradermoreacción a la coccidioidina. El 39.6% presentan una infección de las vías respiratorias, que semeja por los síntomas desde el resfriado común hasta la neumonía atípica de tipo viral, acompañada o no de eritema nodoso. Por último el 0.4% de las personas infectadas, desarrollarán el granuloma coccidioidal, es decir, la

coccidioidomycosis generalizada progresiva o forma grave de la enfermedad. En este comportamiento de la micosis está más involucrada la respuesta inmune del huésped que la virulencia del hongo.¹

Esporotricosis

La forma más frecuente de esta micosis es la llamada linfagítica, es decir, aquella que tiene un chancro de inoculación con diseminación linfática regional. Clínicamente es una enfermedad aparatosa, resistente al tratamiento con los antibióticos y quimioterapéuticos convencionales, pero que responde en forma espectacular a la administración de yoduro de potasio en solución por vía oral. El yoduro de potasio es una sal formada por dos elementos que ocurren entre los componentes del cuerpo humano, su acción microbicida sobre *Sporothrix schenckii* es nula aun a concentraciones imposibles de obtener en el plasma humano. Resulta entonces evidente que la acción del yoduro de potasio se ejerce más como un inmunomodulador del huésped, que sobre el microorganismo.² Mucho se ha trabajado al respecto pero aún no ha sido posible precisar en que consiste esa falla de la respuesta inmune o de los mecanismos de defensa que el yoduro de potasio es capaz de corregir para obtener la curación de la enfermedad.³

Candidosis mucocutánea o granulomatosa

La levadura *Candida albicans* es un comensal del ser humano. En condiciones de normalidad en el hombre no produce enfermedad; sin embargo, si sus mecanismos de defensa se alteran, esta levadura es el ejemplo por excelencia del oportunismo.⁴ En los niños, entre más pequeños son, el microorganismo puede producir una colonización de la mucosa de la boca que recibe el nombre de algodoncillo o muguet, esta situación es transitoria y las más de las veces cura espontáneamente o simplemente alcalinizando con soluciones de bicarbonato de sodio la cavidad bucal. No obstante, en algunos niños con inmunodeficiencias parciales y selectivas, muy difíciles de caracterizar por

los métodos actuales de diagnóstico, la levadura produce un cuadro conocido como candidosis granulomatosa, muy aparatosa y difícil de tratar aun con los eficaces y potentes antimicóticos de los que se dispone actualmente.

Histoplasmosis

Por último hay evidencias, fundamentalmente obtenidas en estudios experimentales, de que los hongos son capaces de alterar la respuesta inmune del huésped, haciendo que la producción de algunas citocinas, como la interleucina II, se encuentre disminuida y por consiguiente la eficacia de dicha respuesta.⁵

Esto ha sido principalmente estudiado en la histoplasmosis en la esporotricosis experimental.

Referencias

1. Frey CL, **Drutz** DJ. The influence of fungal surface componenets on the intreraction of *Coccidioides immitis* with polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1986; 155:933-943.
2. González Mendoza **A**, Meléndez **C**, Ramos R. Phagocytic activity of *Sporofrix schenckii* in patients with sporotrichosis. *Proc 5th Int Conf Mycoses PAHD Sc. Pub No 396*. Washington DC 1980:308-311.
3. Ramos-Zepeda R. González-Mendoza **A**. *Metabolic activity of phagocytes in experimental sporotrichosis*. *Mycopatologia* 1986;93:109-112.
4. Greenfield **RA**. Host defeuse system interactions with *Candida*. *J Med Vet Mycol* 1992;30:89-104.
5. Fucazama Y, Cassone **A**, **Bistoni** F, Howard **DH**, et al. Mecnasm of ce -med ared mmun ty.nf.ngal nfecr ons
L Mea Ver Mycol 1994 32 Supp 1 123-131