

Las micosis en el amanecer del Siglo XXI

Guillermo Quindós

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

Uno de los mejores indicadores de la importancia que están adquiriendo las micosis, principalmente las infecciones invasoras, es la continua e imparable notificación de su incremento clínico [1-3]. Debemos destacar que este aumento ha ido parejo, por una parte, a la mejora de los conocimientos, técnicas y tratamiento médicos y quirúrgicos que han prolongado la calidad y esperanza de vida de los seres humanos en los países de mayor capacidad económica y, por otra, a la aparición de infecciones y enfermedades que alteran al sistema inmune, como el sida [4,5].

Aunque se describen con creciente frecuencia infecciones producidas por los más diversos organismos fúngicos [6], la mayoría de las infecciones siguen siendo producidas por dermatofitos, *Malassezia*, *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus* [7-9]. Estos tres últimos agentes están asociados a infecciones invasoras con un pronóstico más sombrío, en parte debido a las enfermedades subyacentes que predisponen a estas micosis y, en parte, a la mortalidad directa asociada a la acción patógena de estos microorganismos.

Las candidiasis invasoras están relacionadas principalmente con enfermos quirúrgicos, pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cualquier enfermo con una inmunosupresión importante, con catéteres o recibiendo alimentación parenteral. La mayoría de las candidiasis están producidas por la especie *Candida albicans* y el origen de la infección es mayoritariamente endógeno, al ser esta especie un componente de la microbiota oral, digestiva o vaginal de un 5 a 50% de las personas [5]. Otras especies de *Candida* se han asociado a infecciones invasoras, unas con probable origen endógeno, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* o *Candida dubliniensis*, otras con un origen principalmente exógeno, como *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* o *Candida guilliermondii*. Aunque esta definición del origen, como muchos de los conceptos de ecología microbiana médica, no puede establecerse como una barrera absoluta. Un ejemplo claro de esto es la relación entre candidiasis invasora exógena por *C. parapsilosis* y su

adhesión a plásticos biomédicos (como catéteres); sin embargo, esta especie puede aislarse de un alto porcentaje de muestras orales de lactantes sanos que no padecen candidiasis oral y aunque su origen puede ser exógeno (tetinas y chupetes contaminados), esta especie forma parte de la microbiota oral y, tal vez, digestiva, durante periodos prolongados [10]. Uno de los problemas planteados en la etiología de las candidiasis es el posible aumento de las infecciones producidas por especies diferentes a *C. albicans* que en principio deben considerarse como menos sensibles al fluconazol, uno de los antifúngicos más empleados.

La aspergilosis puede presentarse de múltiples formas clínicas, principalmente asociadas al aparato respiratorio y a la piel, tanto en personas inmunocompetentes (aspergiloma), atópicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica) o inmunosuprimidas (aspergilosis pulmonar invasora). Las aspergilosis invasoras se observan principalmente en personas con una neutropenia o una inmunosupresión severa, principalmente en receptores de trasplantes de órganos, con una mortalidad asociada elevada, tanto por los problemas que plantea el diagnóstico precoz como por el difícil tratamiento antifúngico específico que plantea [9]. La mayoría de estas aspergilosis están producidas por *Aspergillus fumigatus* pero otras especies también han sido aisladas en diferentes pacientes con aspergilosis, como *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* o *Aspergillus flavus* (Figura 1). Las especies diferentes a *A. fumigatus* son habitualmente más resistentes a los antifúngicos disponibles para el tratamiento de las aspergilosis. A pesar de que la mayoría de las micosis invasoras siguen siendo candidiasis, el incremento porcentual de las aspergilosis en los últimos años es mucho mayor.

Las infecciones meníngeas y diseminadas por *Cryptococcus neoformans* han estado vinculadas a pacientes con linfomas y, más recientemente, a enfermos con sida (Figura 2). La mortalidad en estos últimos pacientes atribuida a *Cryptococcus* era elevada. Sin embargo, las diferentes aproximaciones terapéuticas, facilitadas por un diagnóstico preciso más rápido y fiable que en aspergilosis y candidiasis, han cambiado el escenario de esta enfermedad en nuestro medio. Primero fue el empleo de antifúngicos como tratamiento de choque con anfotericina B y el posterior mantenimiento del tratamiento con antifúngicos menos tóxicos durante toda la vida del paciente y, después, el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad ha hecho que la inmunosupresión por el VIH, necesaria para que *C. neoformans* infecte, se retrase indefinidamente. En este sentido, Colom *et al.* [11] han observado una disminución de la criptococosis en España, de 0,67 casos por millón de personas en la población general (y de 2,6% en personas infectadas por el VIH) en 1998, a 0,35 casos por millón de personas (y 1,7% en personas con infección por VIH).

Dirección para correspondencia:

Dr. Guillermo Quindós
Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco
Apartado 699, E-48080 Bilbao, España
Tel.: +34 94 601 2854
Fax: +34 94 464 9266
E-mail: oipquang@lg.ehu.es

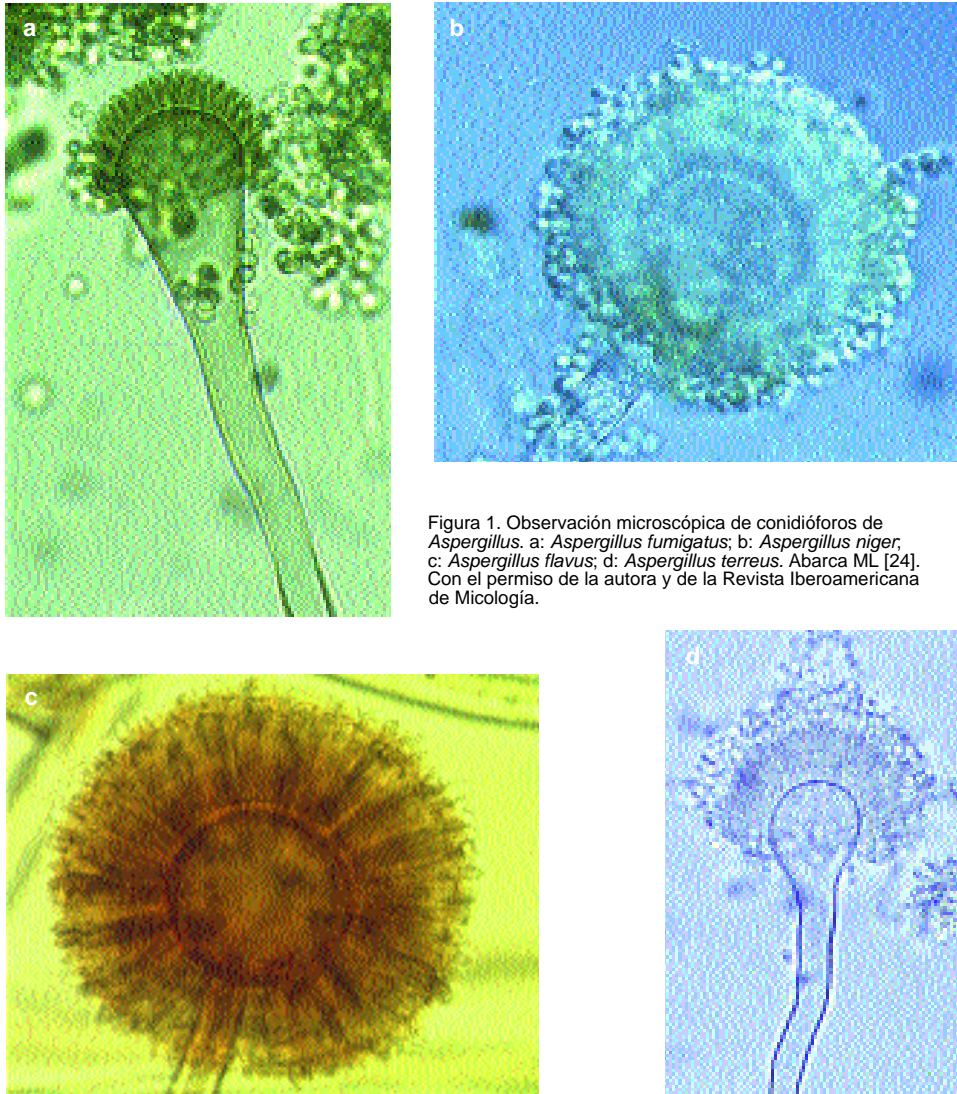


Figura 1. Observación microscópica de conidióforos de *Aspergillus*. a: *Aspergillus fumigatus*; b: *Aspergillus niger*; c: *Aspergillus flavus*; d: *Aspergillus terreus*. Abarca ML [24]. Con el permiso de la autora y de la Revista Iberoamericana de Micología.

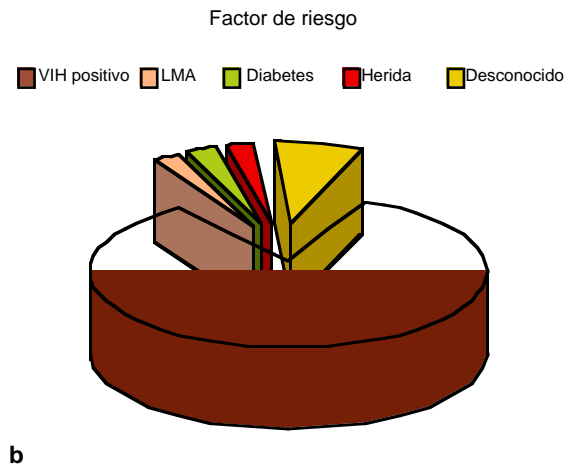
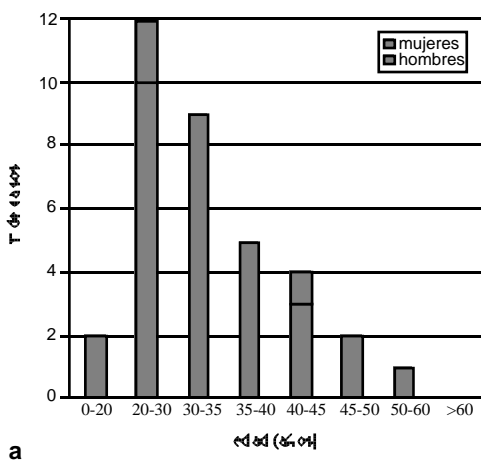


Figura 2. Distribución de los casos clínicos de criptococosis según la edad y sexo (a) y el factor de riesgo (b) de los pacientes. LMA: Leucemia mieloide aguda. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, *et al.* [11]. Con el permiso de los autores y de la Revista Iberoamericana de Micología.

Tabla 1. Fármacos antifúngicos útiles en el tratamiento de las micosis (modificado de [21]).

| Antifúngico | Presentación (T, O, IV) | Actividad |
|--------------------------------|--|---|
| Polienos | | |
| Anfotericina B | IV (Fungizone, Bristol-Myers Squibb) IV (Abelcet, Elan; AmBisome, Gilead) | Amplio espectro (Fungicida) |
| Nistatina | T (Mycostatin, Bristol-Myers Squibb) IV (Nyotran, Aronex)* | Amplio espectro (Fungicida) |
| Azoles | | |
| Miconazol | T (Daktarin, Esteve) | Amplio espectro (Fungistático) |
| Ketoconazol | T y O (Ketoisdín, Isdín) | Amplio espectro (Fungistático) |
| Fluconazol | O e IV (Diflucan, Pfizer) | Amplio espectro (Fungistático) |
| Itraconazol | O e IV (Canadiol, Esteve) | Amplio espectro (Fungistático) |
| Voriconazol* | O e IV (Vfend, Pfizer) | Amplio espectro (Fungistático / Fungicida) |
| Posaconazol* | IV (Posaconazol, Schering Plough) | Amplio espectro (Fungistático / Fungicida) |
| Ravuconazol* | IV (Ravuconazol, Bristol-Myers Squibb) | Amplio espectro (Fungistático / Fungicida) |
| UR9825* | IV (Sin nombre, Uriach-Biohorn) | Amplio espectro (Fungistático / Fungicida) |
| Análogos de nucleósidos | | |
| 5-Fluorocitosina | O e IV (Ancotil, ICN Pharma) | <i>Candida</i> y otras levaduras (Fungistático) |
| Candinas | | |
| Caspofungina* | IV (Caspofungina, Merck, Sharp & Dohme) | Amplio espectro (Fungicida) |
| Anidulafungina* | IV (Anidulafungina, Versicor) | Amplio espectro (Fungicida) |

* En desarrollo, T = uso tópico, O = uso oral, IV = uso intravenoso.

Tabla 2. Determinación de la etiología de las micosis invasoras.

| Tiempo | Diagnóstico | Métodos |
|------------------------|--------------------------|---|
| < 8 h (en tiempo real) | Microscópico | Tinta china, Observación en fresco Tinciones histológicas (PAS, Hematoxilina-eosina, plata metenamina ...) |
| | Serológico | Detección de antígenos (glucuroxilomanano – criptococosis –, galactomanano – aspergilosis –, manano, manonoproteínas, enolasa – candidiasis –) Detección de anticuerpos (antimanano y antimicelio – candidiasis –) |
| | Detección de metabolitos | D-arabinitol – candidiasis –, D-manitol – aspergilosis –, 1-3-β-glucano – micosis invasoras – |
| | Molecular | Amplificación de ADN – PCR –, hibridación con sondas, <i>biochips</i> , secuenciación y comparación de secuencias ... |
| 24-48 h | Cultivo | Nuevos métodos de hemocultivo, medios cromógenos |
| | Identificación | Morfológicos: tubo germinal, clamidosporas ... Inmunológicos – Bichrolatex <i>albicans</i> – Fisiológicos – API ID32C, Vitek 2 ... – Enzimáticos – Bacticaid <i>Candida</i> , Microscan ... – Sondas de ADN – <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> ... – |

A pesar del incremento de las micosis, vivimos una época de grandes esperanzas terapéuticas debido a la aparición de nuevas formulaciones de fármacos de utilidad comprobada y por la próxima comercialización de nuevos agentes antifúngicos. Además es un tiempo de sedimentación y asimilación de lo aprendido en el pasado, porque hechos como la aparición de candidiasis orales recalcitrantes en pacientes infectados por el VIH que recibían tratamientos continuos con fluconazol, la aparición de especies nuevas productoras de candidiasis (como *C. dubliniensis*) o la emergencia de especies que anteriormente eran aisladas con frecuencia menor en hemocultivos (como *C. krusei* o *C. glabrata*) han propiciado el desarrollo de métodos de estudio in vitro de la sensibilidad a los antifúngicos y de unas aproximaciones terapéuticas más racionales [12-14]. Por otra parte, también se ha comprobado que el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento temprano de las aspergilosis invasoras van asociados a un mejor pronóstico para el paciente [9].

Dentro de las nuevas formulaciones de antifúngicos destacan las preparaciones lipídicas y liposómicas de anfotericina B y nistatina y las preparaciones en ciclodextrina de itraconazol en formulación oral e intravenosa. Las formulaciones de anfotericina B lipídica han mostrado una actividad similar a la de la anfotericina B desoxicolato

pero con una menor toxicidad. Su indicación principal es como fármacos de segunda elección en casos de micosis recalcitrantes o de evidentes efectos tóxicos de la anfotericina B convencional. Sus elevados precios y similar actividad han hecho que no hayan desplazado definitivamente a la anfotericina B desoxicolato como fármaco de primera elección en micosis invasoras graves. La nistatina liposómica muestra una gran actividad fungicida pero todavía se están desarrollando estudios clínicos previos a su comercialización [15,16].

Otro acontecimiento importante es la comercialización de preparaciones de itraconazol en ciclodextrina que permiten su uso intravenoso o en suspensión oral. La suspensión oral mantiene el amplio espectro antifúngico del itraconazol y soluciona los problemas de absorción errática del itraconazol en cápsulas que se habían observado en estudios previos [17,18]. Estas nuevas formulaciones de polienos e itraconazol se han desarrollado con el objetivo de ser más eficaces sobre hongos filamentosos, como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. *Mucor* spp., o *Scedosporium* spp. y aunque los resultados obtenidos son mejores que con las formulaciones clásicas, la actividad frente a los nuevos hongos filamentosos tiene una gran variabilidad dependiendo de los diferentes pacientes tratados y aislamientos clínicos obtenidos [19].

Entre los nuevos antifúngicos cuya comercialización parece próxima, podemos destacar los nuevos derivados azólicos (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) que tienen una acción inhibitoria de la síntesis de ergosterol [14,20] y las candinas que, como caspofungina y anidulafungina, tienen una acción selectiva sobre una diana del hongo, el glucano de la pared celular, que no está presente en las células eucariotas humanas [14,21]. Todos estos nuevos compuestos tienen una actividad antifúngica más amplia que el fluconazol y muy similar a la de la anfotericina B e itraconazol y pueden servir para completar el arsenal terapéutico disponible contra las micosis invasoras (Tabla 1) [14,22].

El tratamiento de las micosis plantea dos aproximaciones posibles: un tratamiento empírico (ante la sospecha de la presencia de una micosis invasora) o un tratamiento específico (ante una micosis confirmada). El tratamiento empírico se realiza ante una inseguridad diagnóstica y conlleva un aumento del riesgo terapéutico, una potencial selección o inducción de resistencias farmacológicas y un incremento del consumo farmacológico. El tratamiento específico es más racional, más eficaz y plantea un menor riesgo. Sin embargo, es difícil realizar un tratamiento específico en muchas micosis invasoras por los problemas diagnósticos que se plantean. El laboratorio debe desarrollar métodos que permitan mejorar el diagnóstico y conocer la etiología de la micosis a la que nos enfrentamos y también debe estandarizar métodos adecuados de estudio de la sensibilidad a los antifúngicos de los aislamientos clínicos obtenidos. En las micosis invasoras los métodos de diagnóstico deberían permitir determinar la etiología en

un tiempo prudencial de menos de 48 h. Estos métodos podemos dividirlos en los que nos ofrecen una información casi en tiempo real (menos de 8 h: ¿entre la primera y segunda dosis de tratamiento?) y los que dan información en las primeras 24-48 h (Tabla 2) [23].

Es evidente que se han producido importantes avances en el conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de las micosis invasoras y en aquellas micosis más frecuentes asociadas a las mucosas oral y vaginal y el objetivo de las siguientes contribuciones de profesionales de reconocida experiencia está relacionado con la obtención por el lector de una visión actualizada de temas de gran importancia médica en el campo de las micosis como son los que se detallan a continuación:

- Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran eficacia (Juan Miguel Santamaría Jáuregui y Zuriñe Zubero Sulibarria)
- Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido (Miguel Montejo)
- Micosis en los pacientes hematológicos (Juan Carlos García Ruiz)
- Candidiasis orales (José Manuel Aguirre Urizar)
- Vulvovaginitis candidiásica (Gorka Barrenetxea Ziarrusta)
- Diagnóstico microbiológico de las micosis (José Pontón).

Deseo agradecer a Marta Alonso y a Anna Alvarez (Laboratorios Esteve Hospital) su gentileza y apoyo para que estas contribuciones hayan sido posible.

Bibliografía

1. Beck-Sagué MC, Jarvis WR and the National Nosocomial Infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
2. Trick WE, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection in the 1990s. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 2-6.
3. Sandvond P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 73-81.
4. LaRocco MT, Burgert SJ. Fungal infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 143-146.
5. Quindós G, Pontón J. Candidiasis de la cavidad oral: etiología, patogenia y diagnóstico de laboratorio. *Med Oral* 1996; 1: 85-95.
6. Salesa R, Burgos A, Ondiviela R, Richard C, Quindós G, Pontón J. Fatal disseminated infection by *Scedosporium inflatum* after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 389-393.
7. Ellis D, Marriott D, Hajjeh RA, Warnock D, Meyer W, Barton R. Epidemiology: surveillance of fungal infections. *Med Mycol* 2000; 38 (Supl. 1): 173-182.
8. Garber G. Visión general de las infecciones fúngicas. *Drugs* 2001; 6 (Supl. 1): 1-13.
9. Dupont B, Richardson M, Verweij PE, Meis JFGM. Invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2000; 38 (Supl. 1): 215-224.
10. Contreras I, Pontón J, Quindós G. Prevalence of *Candida parapsilosis* in the oral cavities of infants in Spain. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 480-481.
11. Colom MF, Frasés S, Ferrer C, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 99-104.
12. Perea S, Patterson TF. The role of antifungal susceptibility testing in the management of patients with invasive mycoses. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 180-186.
13. Carrillo-Muñoz AJ, Abarca L, Quindós G. Métodos colorimétricos para la determinación de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 150-155.
14. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 2-5.
15. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 397-401.
16. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, et al. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 645-648.
17. De Beule K, Van Gestel J. Farmacología de itraconazol. *Drugs* 2001; 61 (Supl. 1): 29-40.
18. Bogaerts M, Maertens J. Experiencia clínica con itraconazol en infecciones fúngicas sistémicas. *Drugs* 2001; 61 (Supl. 1): 41-50.
19. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Ruesga MT, et al. Actividad del itraconazol frente a aislamientos clínicos de *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. Determinada por el método M38-P del NCCLS. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 281-285.
20. Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutiérrez MJ, Quindós G, Martín-Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY-303366 and other antifungal against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 697-700.
21. Ruesga MT, Quindós G, López-Ribot JL. Azole and echinocandin antifungal agents against *Candida* species. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S160.
22. Quindós G. Nuevas perspectivas en la terapia antifúngica. *Gac Med Bilbao* 2001; 98 (Supl.): E20-E23.
23. Quindós G. Nuevos aspectos diagnósticos y terapéuticos de la micosis sistémica. IX Reunión Científica de la Sociedad Valenciana de Microbiología Clínica, Vila-Real, 2001.
24. Abarca ML. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S79-S84.