

---

# Conceptos básicos sobre la interacción del sistema inmune y los hongos causales de micosis sistémicas

MARY I. GIL

El curso de las infecciones micóticas lo determina principalmente la interacción del agente con los diferentes mecanismos de defensa naturales y específicos del hospedero. Las defensas naturales pueden ser físicas, químicas y celulares. Los factores que predisponen a la invasión micótica se reconocen tanto en los hongos como en el hospedero y les corresponde enfrentar la primera línea de defensa; de ello resulta que se establezca o no el proceso infeccioso; en algunas ocasiones esta primera respuesta es suficiente para limitar la infección pero existen hongos cuyo poder patógeno activa la producción de sustancias que dañan los tejidos o de componentes que inhiben las funciones de la fagocitosis, por lo cual el sistema inmune cuenta con una segunda línea de defensa: La inmunidad mediada por células. En la actualidad los estudios experimentales de la respuesta inmune a la infección micótica utilizan las citoquinas como herramienta para el diagnóstico y control de algunas micosis por considerarlas como las principales sustancias reguladoras del proceso inmune.

**PALABRAS CLAVE**  
MICOSIS SISTÉMICAS  
SISTEMA INMUNE

## INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de defensa contra la mayoría de los hongos actúan de manera coordinada para inhibir su proliferación o eliminarlos; esos procesos se realizan entre los fagocitos polimorfonucleares que se consideran la primera línea de defensa y la inmunidad celular que libera sustancias que potencian la acción de las células encargadas de los procesos de fagocitosis y eliminación del microorganismo.

Entre los factores que previenen el desarrollo de enfermedad micótica están: Las barreras físicas, las celulares, los mecanismos de resistencia celular inespecífica, la inmunidad humoral y la mediada por células específicas.

## FACTORES DEL HOSPEDERO QUE PREDISPONEN A LA INVASIÓN MICÓTICA

### Genéticos

Hay características genéticas del hospedero que determinan los estados de resistencia o suscepti-

---

LICENCIADA MARY I. GIL BUSTAMANTE, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

bilidad natural o inmune a las enfermedades micóticas (1). La coccidioidomicosis es probablemente uno de los mejores ejemplos en que la predisposición a la diseminación se debe a la genética del hospedero: Los genes se expresan en diferentes fases de la respuesta a la infección; ellos influyen la cinética, la magnitud del proceso inflamatorio, la capacidad fungistática del macrófago y la respuesta inmune específica a la infección. Los estudios demuestran que los efectos producidos por estos genes son más notables al décimo día de la infección y se describe que las células encargadas de su expresión son las esplénicas.

El poseer fenotipos del HLA-9 o antígenos del grupo sanguíneo B se relaciona con la predisposición de los filipinos y negros a desarrollar de 5 a 10 veces más coccidioidomicosis diseminada que los caucásicos (1,2).

### Hormonales

Varios mecanismos involucrados en el proceso de infección o enfermedad pueden ser afectados por el estado hormonal del hospedero. Receptores proteicos que unen las hormonas esteroideas se identifican en muchos hongos, lo que estimula su crecimiento y maduración; tal es el caso de *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Candida albicans* (3).

Druts y col. (4) demuestran que el 17 beta-estradiol y la progesterona, hallados durante los estadios avanzados del embarazo, son estimulantes de la fase parasítica, lo que induce a que *Coccidioides immitis* alcance el estado de esférula endosporada y se replique dentro del tejido.

En el *Paracoccidioides brasiliensis* las hormonas esteroideas (17 beta-estradiol) inhiben la transición de la forma miceliana a la levadura; esto puede explicar la relativa resistencia de la mujer a desarrollar dicha infección (4).

Otra de las micosis relacionadas con las hormonas es la candidiasis vaginal que aparece durante el embarazo y la fase lútea del ciclo menstrual; las hormonas evitan la adaptabilidad del hongo al tejido ya que logran alterar el epitelio vaginal, el aflujo

de leucocitos y otros factores ambientales como el pH y el glucógeno; todo ello afecta la proliferación, adherencia y diferenciación de la blastoconidia y su unión a receptores hormonales que se encuentran en la vagina, lo que estimula la conversión de levadura a micelio.

Estudios realizados por Viscollard (5) demostraron que en la fase terminal del ciclo menstrual la respuesta linfocítica es inferior a la encontrada en otras etapas del mismo y el suero obtenido durante esta fase estimula la germinación de las levaduras de *Candida*.

Existen otros factores que predisponen al desarrollo de enfermedades micóticas como son: Carencias nutricionales, tratamiento con antibióticos, uso de cánulas, presencia de enfermedades oncohematológicas, hepáticas o renales, edades extremas, traumatismos extensos, anomalías anatómicas, diabetes, radioterapia, trasplantes y deficiencias inmunes primarias, en especial las de tipo celular como la infección por VIH.

### FACTORES DE VIRULENCIA DE LOS HONGOS

**Adherencia:** Este factor permite la colonización de los tejidos. La relación entre germinación y adherencia se considera una de las principales causas de virulencia; sin embargo, Sobel y col. (6) demostraron que la germinación no siempre es prerrequisito para la adherencia.

Los receptores de las células del hospedero para las adhesinas de algunos hongos juegan un papel importante; éste es el caso de la fibronectina, trombina, lectinas y factor G, esenciales para que el microorganismo se establezca en el tejido.

**Toxinas:** Las endotoxinas producidas por algunos hongos tales como *Candida* y *Aspergillus* pueden inducir reacciones de hipersensibilidad.

**Enzimas:** Proteasas, elastasas y fosfolipasas destruyen el tejido y ayudan a la penetración del microorganismo, al aumentar la permeabilidad vascular por la actividad del sistema quinina-caliceína.

**Melanina:** Protege contra los oxidantes producidos por los neutrófilos. Es uno de los mecanismos de virulencia del *Cryptococcus neoformans* y de los mohos negros (7).

## MECANISMOS DE RESISTENCIA NATURAL

### Barreras físicas y químicas contra la infección por hongos patógenos primarios y oportunistas

La piel, las membranas y sus secreciones sirven como excelentes barreras físicas protectoras contra los agentes micóticos. En el caso de los patógenos sistémicos cuyo mecanismo de infección es la inhalación, la interacción del microorganismo con el moco y las cilias del tracto respiratorio previene o limita el paso de esporas de gran tamaño hacia los espacios alveolares (1).

Si las primeras barreras son evadidas por los microorganismos, existen sustancias químicas, por ejemplo en la saliva y el suero, que sirven como sistema de defensa. Se han informado sustancias inhibitoras del crecimiento de algunos hongos como *Cryptococcus neoformans*; dichas sustancias se han detectado en pacientes con enfermedad linfomatosa, su actividad se ejerce a un pH de 7.4 y su acción no es letal sobre el microorganismo (8-10).

Las proteínas captadoras de hierro en el suero, como transferrina y lactoferrina, se encuentran presentes en los gránulos de los PMN, las secreciones respiratorias y cervicales, la leche, la saliva, la bilis, el fluido seminal, el pancreático y en la orina; previenen la multiplicación intracelular de patógenos fúngicos dependientes de hierro, compitiendo con los sideróforos (moléculas mediante las cuales los microorganismos captan el hierro almacenado en los tejidos y lo transportan utilizándolo como nutriente esencial para su crecimiento). Los sideróforos se han aislado de *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales*, *Histoplasma* y *Blastomyces* (11-13).

## INTERACCIÓN ENTRE EL HONGO Y EL FAGOCITO

### Quimiotaxis

La movilidad de los fagocitos hacia los tejidos infectados es regulada por los receptores propios de su

membrana, factores derivados del suero y otros factores intrínsecos; los hongos poseen antígenos polisacáridos de pared (entre los que sobresalen mananes y cimosán), capaces de estimular los neutrófilos y macrófagos (14,15). Sin embargo, existen otras sustancias que se producen en ciertos estadios del hongo y se relacionan estrechamente con su virulencia ya que disminuyen la quimiotaxis, la opsonización y la activación de la vía alterna del complemento; éstas se llaman micotoxinas y entre ellas se destacan las gliotoxinas producidas por *Aspergillus fumigatus* (16).

### Opsonización

Los anticuerpos opsonizantes actúan directa (IgG) o indirectamente mediante la acción del complemento (IgM y posiblemente IgA), sobre la fase de crecimiento del hongo y la composición de su pared. Los componentes polisacáridos y el cimosán activan la vía alterna del complemento y las proteasas poseen la capacidad de activar ambas vías; la activación del sistema del complemento lleva a la producción de las fracciones C3b, C3bi, C3dq con capacidad opsonizante.

En ausencia de las opsoninas del suero (complemento y anticuerpos) las células fagocíticas pueden reconocer la partícula micótica por medio de receptores de manosa y beta glucanos; es el caso de las candidas y de lectina manosil-fucosil para las conidias de *Aspergillus fumigatus*. Existen otros receptores como LFA-1, CD18/CD11a, CR3 e Ig G (Tabla N° 1), que se encuentran mediando la unión del hongo y el fagocito (macrófago); así sucede con *Histoplasma capsulatum*. Sin embargo, existen en la membrana de hongos como *Candida* e *Histoplasma* receptores que semejan el CR3 y CR2 y no permiten el reconocimiento del agente micótico; por lo tanto se inhibe el proceso de opsonización y fagocitosis (16) (Tabla N° 2).

**TABLA N° 1\***  
**RECEPTORES QUE MODULAN EL RECONOCIMIENTO DE LOS HONGOS POR LOS FAGOCITOS**

Tipo de receptor	Fagocito	Se une a	Hongo
Lectina	Macrófago	Manosa	<i>Candida spp.</i>
	Macrófago	$\beta(1-4)$ oligoglucósido	<i>Aspergillus spp.</i>
	PMN, macrófago	Glucán	<i>Candida albicans</i>
Receptor RDG	PMN, macrófago	Opsoninas séricas	<i>Candida spp.</i>
IgG-Fc	PMN, macrófago	IgG	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
CD11A/CD18	PMN	ICAM1	
ICAM1	Fagocitos, endotelio	LFA1	
C3(CR1, CR3 o CR4)	PMN, macrófago	C3b, C3bL o C3d-G	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>

### Muerte o lisis

Existe una serie de eventos celulares que se inician en el momento de la fagocitosis e incluyen despolarización de la membrana plasmática, activación de fosfolipasas para generar mediadores intracelulares, flujo de calcio citosólico y ensamblaje de la NADPH oxidasa, que produce radicales hidroxilo esenciales para llevar a cabo la lisis del microorganismo (Tabla N° 3)

**TABLA N° 2\***

### FACTORES MICÓTICOS QUE MODULAN LA FAGOCITOSIS

Cambios en la estructura de la superficie hidrofóbica	Alteran la función fungicida del PMN
Mananes	Inhiben el mecanismo oxidativo del PMN
Activación de enzimas en la superficie celular	Potencian la destrucción de la célula hospedera y facilitan la invasión
Receptores que semejan los CR3 y CR2	Inhiben la unión del hongo al fagocito
Liberación de adenosina	Altera la actividad metabólica del PMN
Liberación de sustancias inhibitorias de alto peso molecular	Disminuye la actividad del PMN
Producción de NH4	Prolonga la respuesta fungicida

Schaffner y col. (17) propusieron que la susceptibilidad o resistencia a la actividad antimicótica de los polimorfonucleares difiere para los hongos oportunistas y los patógenos primarios; es así como los PMN eliminan las conidias de *Aspergillus* y *Rhizopus* y las hifas de *Candida* mientras que no ejercen actividad antifúngica contra las levaduras de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*; se comprobó que se necesitan 140 veces más peróxido de hidrógeno para matar la forma levadura de un hongo patógeno verdadero que para matar la conidia o hifa de un oportunista; esto se relaciona con la composición de la pared de cada uno de los estadios del hongo. En el caso de la coccidioidomicosis el infiltrado de PMN se observa en los estadios iniciales de la infección y ofrece una protección temprana; sin embargo, en algunas ocasiones se lleva a cabo la maduración de la artroconidia, por la producción de una matriz fibrilar extracelular, de carácter glicoproteico, que restringe el contacto entre el hongo y la célula fagocítica (1,18).

El macrófago es la primera célula efectora natural del tracto respiratorio, que fagocita patógenos inhalados y tiene la capacidad de matar las conidias de algunos hongos por mecanismos oxidativos (anión superóxido, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y no oxidativos como son las defensinas y la L-arginina. La unión de la conidia con el macrófago alveolar es mediada por la unión entre glicoproteínas y polisacáridos.

Algunos hongos que se replican intracelularmente inhiben los efectos tóxicos del anión superóxido y otros radicales hidroxilo y la formación del fagolisosoma, proceso esencial para eliminar el microorganismo (19); en estudios realizados con macrófagos alveolares y peritoneales, se encontró que hay diferencias en el proceso de fagocitosis de estas dos células, ya que los primeros ingieren y matan el 82% de los microorganismos, mientras que los segundos fallan

\*Tablas tomadas de Diamond RD. Interactions of phagocytic cells with *Candida* and other opportunistic fungi. *Arch Med Res* 1993; 24: 361-369.

en este proceso, debido a la carencia de receptores CR3 que son esenciales para la unión del fagocito con el hongo.

Las células endoteliales poseen acción fagocítica; ellas producen sustancias microbicidas que son estimuladas por la IL1, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  y actúan sinérgicamente con la fibronectina (opsonizante). De igual manera, poseen receptores de adhesinas que facilitan la migración de los leucocitos de la circulación hacia el tejido, proceso denominado diapedesis (20).

TABLA N° 3\*

**MECANISMOS ANTIFÚNGICOS PRODUCIDOS POR LAS CÉLULAS FAGOCÍTICAS**

Oxidantes	O <sub>2</sub> : Intermediario en la actividad del macrófago; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , HClO, OH: Fungicidas
Gránulos constituyentes	Mieloperoxidasa
Defensinas	Péptidos catiónicos
Catepsina G	Proteína policatiónica: Fungicida
Lactoferrina	Fungicida, quelante del hierro
Lisozina	Fungicida
Elastasa	Permite diseminación
Mecanismos no dependientes del oxígeno	L-arginina
Substancias citoplasmáticas	Calcio: Mediador intracelular

\* Tabla tomada de Diamond RD. Interactions of phagocytic cells with *Candida* and other opportunistic fungi. *Arch Med Res* 1993; 24: 361-369.

**PAPEL DE LA RESPUESTA HUMORAL EN LAS ENFERMEDADES MICÓTICAS**

El papel de los anticuerpos en la respuesta inmune antimicótica no parece estar completamente definido; se conoce su gran importancia en los procesos de opsonización y en ocasiones pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad de los tipos I (alérgica), II (citotóxica), III (por complejos inmunes) y la formación de granulomas.

La detección de los anticuerpos en el suero de pacientes con sospecha de enfermedad micótica es de mucho valor para establecer el diagnóstico; sin embargo, las pruebas utilizadas para dicho fin son poco sensibles en pacientes con trastornos inmunológicos. Los anticuerpos Ig M se detectan al comienzo de la enfermedad e indican infección activa, los de la clase IgG aparecen tardíamente y en la mayoría de las micosis permanecen estables por años, como en el caso de los patógenos primarios. Un aumento en los títulos es indicio de reactivación de un foco micótico y su ausencia en pacientes con enfermedad indica alteraciones graves en la función inmune del hospedero.

Los pacientes con deficiencias en la producción de inmunoglobulinas no están predispuestos al desarrollo de micosis invasivas; sin embargo, la respuesta de anticuerpos que se desarrolla en el curso de cualquier enfermedad micótica puede ser benéfica en algunas ocasiones (21).

**SUMMARY  
THE IMMUNE SYSTEM AND FUNGAL PATHOGENESIS**

Natural host resistance mechanisms against most mycotic agents act in a coordinated manner to prevent the proliferation of agents. The cooperative process between first line defenses and cell mediated immunity elicits production of substances that can increase the activity of phagocytic cells or mechanisms for killing fungi. Immunological factors that prevent establishment of fungal infections include: physical, mechanical and chemical barriers, cellular resistance mechanisms, humoral immunity and cell mediated immunity.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. MURPHY JW. Mechanisms of natural resistance to human pathogenic fungi. *Annu Rev Microbiol* 1991; 45: 509-538.

2. KIKLAND TN. Genetic control of resistance to *Coccidioides immitis*: A single gene that is expressed in spleen cells determines resistance. *J Immunol* 1985; 135: 548-552.
3. RESTREPO A, SALAZAR ME, CANO LH. Estrogens inhibit fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Implication for resistance of females to *Paracoccidioides*. *Infect Immun* 1984; 46: 346-350.
4. DRUTS HD. Factors affecting the host-parasite interaction. *J Infect Dis* 1993; 147: 372-390.
5. VISCOLLARD DA. Hormonal factors in vaginal candidiasis in rats. *Infect Immun* 1986; 53: 498-504.
6. SOBEL JD. Effects of systemic cell mediated immunity on vaginal candidiasis in mice resistant and susceptible to *Candida albicans* infection. *Infect Immun* 1995; 63: 4191-4194.
7. VARTIVARIAN SE. Virulence properties and nonimmune pathogenic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis* 1992; 14: S30-36.
8. BAUM G, ARTUS, D. Characterization of the growth inhibition factors for *Cryptococcus neoformans* (GIFC) in human serum. *Am J Med Sci* 1963; 246: 53-57.
9. HOWARD DH. Some factors which affect the initiation of growth of *Cryptococcus neoformans*. *J Bacteriol* 1961; 82: 430-435.
10. IGEL HJ, BOLANDE RP. Humoral defense mechanisms in cryptococcosis: Substances in normal human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 1966; 116: 75-83.
11. GUERINOT ML. Microbial iron transport. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 7443-7472.
12. CADWELL CW, SPROUSE RF. Iron and host resistance to histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 619-627.
13. SUTCLIFFE MC, SACARAGE AM. Transferrin-dependent growth inhibition of yeast phase of *Histoplasma capsulatum* by human serum. *J Infect Dis* 1980; 142: 209-219.
14. CUTLEN JE. Chemotactic factor produced for *Candida albicans*. *Infect Immun* 1977; 18: 568-577.
15. RATFOR W. Activation of the alternative complement pathway by *H. capsulatum*. *Infect Immun* 1980; 30: 147-149.
16. DEEPE GS, BULLOCK WE. Immunological aspects of fungal pathogenesis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 567-580.
17. SCHAFFNER W. Coccidioidomycosis among visitors to a *Coccidioides immitis* endemic area: An outbreak in a military reserve. *J Infect Dis* 1995; 171: 1672-1675.
18. STUART M. Overview of host defenses in fungal infection. *Clin Infect Dis* 1992; 14: S37-S42.
19. MARK M. Killing of *Cryptococcus neoformans* strains by human neutrophils and monocytes. *Infect Immun* 1992; 24-28
20. BEMAN L. In vitro response of alveolar macrophage to infection with *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1995; 28: 549-600.
21. STEVENS DA. Immunomodulation in mycoses. *J Med Vet Myc* 1994; 14: 253-265