



Inmunología e

HIPERSENSIBILIDAD

A LOS HONGOS

Sergio René Bonilla-Pellegrini¹ · José Luis Romero-Zamora^{2,3,4*} ·
José Esau Romero-Ibarra⁵ · Isidro Cruz-Gutiérrez

RESUMEN

La inmunidad innata y la adaptativa celular son consideradas las primeras líneas de defensa en contra de las infecciones fúngicas en los humanos. La mayoría de las principales micosis oportunistas ocurren en individuos con defectos de la inmunidad innata y/o de la adaptativa celular. Las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con infecciones causadas por patógenos micóticos son altas y la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas infecciones siguen siendo un tanto difíciles. Se piensa que una función inmune alterada causa en el hospedero un aumento en la susceptibilidad a infecciones fúngicas, y determina la severidad y características de la infección. La inmunidad celular no específica mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos NK provee protección eficiente contra infecciones fúngicas en individuos sanos. Por ello, el incremento en infecciones micóticas sistémicas se relaciona, sin duda alguna, con el aumento en el número de pacientes que padecen inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Cada vez hay más evidencia clínica y experimental que indica que la inmunidad celular antígeno-específica juega un papel importante en la protección del hospedero contra los hongos.

ABSTRACT

Innate immunity and cellular adaptive immunity are considered the first lines of defense against fungal infections in humans. Most of the major opportunistic mycoses occur in individuals with defects in innate and/or cellular adaptive immunity. Morbidity and mortality rates associated with infections caused by fungal pathogens are high, and prevention, diagnosis, and treatment of these infections remain somewhat difficult. Altered immune function is thought to cause an increased susceptibility to fungal infections in the host and determine the severity and characteristics of the infection. Non-specific cellular immunity mediated by macrophages, neutrophils, and NK lymphocytes provides efficient protection against fungal infections in healthy individuals. For this reason, the increase in systemic fungal infections is undoubtedly related to the increase in the number of patients with congenital or acquired immunodeficiencies. There is increasing clinical and experimental evidence that antigen-specific cellular immunity plays an important role in host protection against fungi.

¹ Médico Residente del Segundo Año de Infectología Pediátrica del Servicio de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

² Profesor Titular del Servicio de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Médico Adscrito al Servicio de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

⁴ Médico Adscrito al Servicio de Infectología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

⁵ Fis. Adscrito al Laboratorio Universitario de Microscopía Electrónica (LUME) del Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM), Universidad Nacional Autónoma de México.

⁶ Estudiante del Segundo Año de la Licenciatura en Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

* Correspondencia: Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez 162, Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Teléfono: (55) 5228-9917 ext. 2331 • e-mail: jlromeroz@yahoo.com

PALABRAS CLAVE

Inmunidad innata, inmunidad celular, infecciones fúngicas, función inmune.

KEY WORDS

Innate immunity, cellular immunity, fungal infections, immune function.

Introducción

La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa celular son consideradas las primeras líneas de defensa en contra de las infecciones fúngicas en los humanos, por ello, las principales micosis oportunistas —en su mayoría— ocurren en individuos con defectos de ambos tipos de inmunidad.¹

Inmunidad innata

La exposición a las esporas micóticas es ubicua, por lo que la principal vía de adquisición es el tracto respiratorio y la respuesta inmune innata es la primera línea de defensa del hospedero, que se encarga de impedir la colonización y diseminación de los hongos (Figura 1), valiéndose de barreras físicas (por ejemplo, piel, membranas, etc.), químicas (moco, citoquinas, etc.) y mecánicas (cilios).¹

La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa celular son consideradas las primeras líneas de defensa en contra de las infecciones fúngicas en los humanos

Dentro del aparato respiratorio, la primera línea de defensa contra las esporas micóticas es el aclaramiento mucociliar. Las esporas restantes son ingeridas y destruidas por los macrófagos o monocitos. Es por ello que el sistema innato de defensa en las mucosas de la vía respiratoria representa un sistema de defensa primario y altamente eficiente en la eliminación de estos microorganismos.^{1,2}

En esta etapa, independientemente de los sistemas de defensa celular, existen proteínas de defensa efectoras (como las defensinas) que, junto con otras enzimas, constituyen un ambiente protector en el pulmón. Los indi-

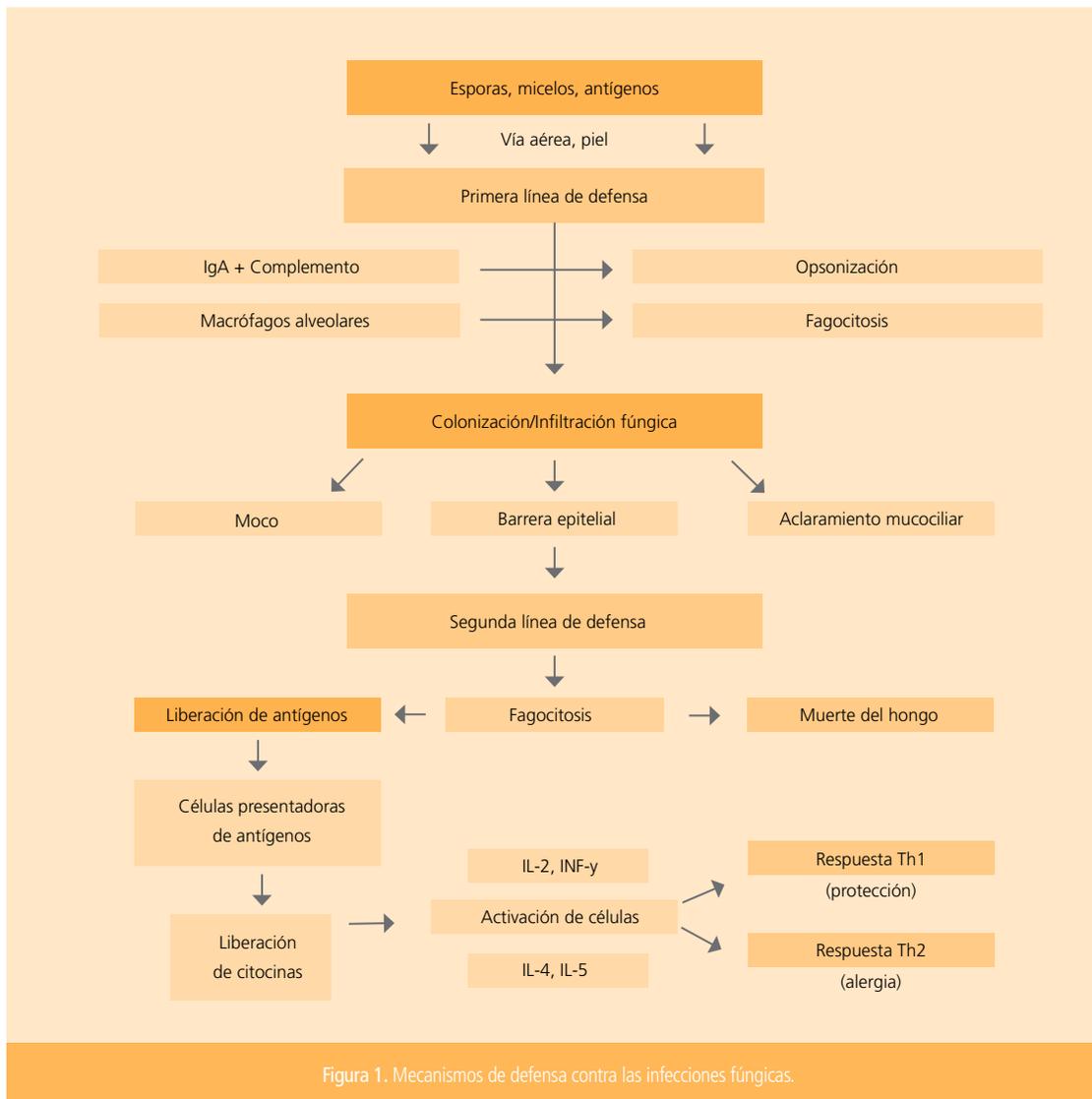
viduos sanos pueden desarrollar una fuerte respuesta ante un agente micótico mediante los gránulos de los neutrófilos, los cuales atacan principalmente a las hifas; sin embargo, estas son muy grandes para su ingestión. Por esta razón, los agentes micóticos también son atacados por mecanismos oxidativos y no oxidativos, así como por diferentes tipos de defensinas. Estos son los dos principales mecanismos de defensa y cada uno de ellos, por sí mismos, son capaces de proteger al hospedero contra grandes esporas por largos periodos de tiempo.

Las levaduras y las hifas pueden causar una enfermedad invasiva sólo si ambas líneas de defensa son superadas. Dentro de la piel y en el pulmón de los pacientes inmunocompetentes, la presentación de antígenos por células presentadoras de antígeno adecuadas (APC, por sus siglas en inglés) resulta de la fagocitosis de esporas intactas, partículas fúngicas o antígenos solubles liberadas del hongo en crecimiento.¹⁻³

Las micosis sistémicas pueden dividirse en dos grupos de acuerdo con su habilidad para infectar a los hospederos inmunocompetentes:

1. **Patógenos primarios:** *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp. y *Paracoccidioides* spp.
2. **Patógenos oportunistas:** *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., y *Fusarium* spp.

Todos ellos pueden causar infecciones invasivas y profundas solo si existen factores de riesgo predisponentes, como un sistema inmune deficiente, el uso de corticoesteroides, la administración de quimioterapia y el uso de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, entre otros.



Adicional a estos dos grupos, varios hongos están asociados con un gran número de enfermedades alérgicas, entre las que destaca la aspergilosis alérgica broncopulmonar, una enfermedad por hipersensibilidad en la que el tracto respiratorio es colonizado por *Aspergillus fumigatus* (Figura 2) y que puede poner en peligro la vida. Para su diagnóstico, existen varios criterios clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos bien definidos (Tabla 1).²⁻³

La razón principal del incremento en las micosis sistémicas es el aumento de los pacientes con inmunodeficiencias, ya sean primarias o adquiridas. En los últimos años, ha habido un aumento de los pacientes con un sistema inmunitario debilitado o suprimido, secundario a una enfermedad subyacen-

te o a ciertos tratamientos médicos. A este respecto, principalmente hay que tomar en cuenta el uso prolongado de esteroides, la quimioterapia y los agentes supresores de los linfocitos T; estos últimos suelen administrarse en receptores de trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, en casos de neoplasias hematológicas o sólidas, y en otros pacientes, como aquellos con padecimientos reumatológicos y con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La inmunodeficiencia —primaria o adquirida— conlleva un estado de neutropenia y agranulocitopenia que favorece el riesgo de adquirir una infección micótica, ya que los hongos no han cambiado de hábitat pero, en dicha condición, los factores que los rodean les han permitido pasar de un estado saprófito a otro patógeno y virulento.



Figura 2. Vista microscópica de una colonia de *Aspergillus fumigatus*.

Los mananos son estructuras de superficie crítica presentes en los hongos, las cuales son reconocidas por las células fagocíticas del hospedero

Papel del moco y aclaramiento mucociliar

Dentro de la inmunidad innata, el moco de la vía aérea varía en cantidad, composición y propiedades físicas, según sus diferentes ubicaciones anatómicas. El moco constituye una barrera física, química y biológica de productos secretados desde la membrana mucosa. Este fluido contiene glicoproteínas como mucinas, proteoglicanos, lípidos, inmunoglobulina A (IgA), lisozimas, peroxidasas y otras sustancias de acción surfactante. La superficie líquida provee una barrera biológica eficiente al interactuar con los microorganismos, de esta manera previene que se adhieran y migren a través del

epitelio respiratorio. La destrucción de la barrera celular epitelial es rápidamente seguida por mecanismos de reparación, que resultan en el influjo de proteínas séricas y de la matriz extracelular al lumen del sitio a reparar. La superficie mucosa de la vía aérea facilita la eliminación de las partículas inhaladas, incluyendo esporas fúngicas. El aclaramiento mucociliar está mediado por movimientos ciliares coordinados que facilitan el transporte, tanto del líquido epitelial como del material que se encuentra atrapado en el mismo, hacia la faringe para su expulsión.²⁻⁴

Papel de los macrófagos alveolares y neutrófilos

Los macrófagos protegen contra las esporas fúngicas que han escapado del aclaramiento mucociliar. Estos poseen en su superficie receptores que pueden reconocer estructuras de los microorganismos de un modo no adaptativo, conocidos como los patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP). Una estructura de superficie crítica de los hongos son los mananos, reconocidos por las proteínas unidoras de manano presentes en las células fagocíticas, que permiten el reconocimiento y una fagocitosis eficiente, incluso en la ausencia de la opsonización, por el complemento o por inmunoglobulinas. Después de la unión y de la fagocitosis, los macrófagos alveolares secretan citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-1, IL-6, interferón (IFN)- γ , y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), para activar las diferentes células en el ambiente. Estas citocinas son capaces de aumentar la capacidad fagocitaria de los patógenos a través de la producción de radicales libres de oxígeno. La IL-1, TNF α y el IFN- γ secretados en el sitio de infección activan a las células epiteliales, resultando en la producción adicional de citocinas proinflamatorias, lo que induce a una segunda ola de reclutamiento para eliminar a los microorganismos en el sitio de infección.

Los componentes del complemento, depositados en la superficie de los microorganismos en el sitio de la infección, pueden aumentar la

1. Asma
2. Infiltrado pulmonar actual o previo
3. Niveles de IgE >1000 ng/L
4. Eosinofilia periférica >1000 células/mm³
5. Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus*
6. Precipitinas séricas a *Aspergillus*
7. IgE e IgG específicos para *Aspergillus fumigatus* elevados
8. Bronquiectasias centrales

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la aspergilosis alérgica broncopulmonar.
* Se requiere la presencia de al menos los criterios 1, 3, 5 y 7 para hacer el diagnóstico.

fagocitosis. La importancia en la activación del complemento, particularmente del componente C3, ha sido documentada en la defensa contra las infecciones fúngicas. Por otro lado, la unión de la IgA a la superficie fúngica previene la unión de esta a la superficie epitelial y, por lo tanto, facilita el aclaramiento mucociliar.

Se ha demostrado (tanto *in vivo* como *in vitro*) que los monocitos, los macrófagos alveolares y las células polimorfonucleares son capaces de fagocitar esporas fúngicas. Las conidias que hayan podido escapar a esta primera línea celular de defensa pueden germinar y crecer en forma de hifas. Existe evidencia experimental que sugiere que los gránulos de los neutrófilos proveen una protección confiable contra las hifas, por esta razón, la neutropenia es considerada el principal factor de riesgo que predispone la candidiasis y aspergilosis invasivas.

Inmunidad adaptativa

Los mecanismos de resistencia de inmunidad innata y adaptativa, mediados por diferentes subtipos de linfocitos T cooperadores o de ayuda (T *helper* (CD4+), son interdependientes y se encuentran mediados por las interacciones celulares a través de citocinas, anticuerpos, complemento y sus receptores de superficie correspondientes. El crecimiento fúngico de esporas en el pulmón o en la piel produce partículas fúngicas y antígenos solubles que son presentados por las células apropiadas como una consecuencia de la fagocitosis. Esto activa a los linfocitos T específicos y la secreción de citocinas, con la consecuente producción de anticuerpos por los linfocitos B (responsables de la

inmunidad humoral), que finalmente genera la respuesta inmune celular y humoral. También se puede producir un perfil equilibrado de citocinas o predominantemente de Th-1 o Th-2, en dependencia del estado inmunológico individual. Las citocinas particulares (como la IL-4 o IL-12) activan a los linfocitos T para diferenciarse en células Th2 productoras de IL-4, IL-5 e IL-6, que favorecen respuestas inflamatorias alérgicas y la inmunidad humoral, o bien, en células Th1 productoras de IL-2 e IFN- γ , que facilitan las respuestas mediadas por células y la producción de anticuerpos opsonizantes.

Papel de la inmunidad humoral

La significancia inmunológica de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos circulantes fúngicos está relacionada con el desarrollo de la inmunidad protectora y/o con la patología propia de las infecciones fúngicas, y aún no ha sido completamente dilucidada. Se ha demos-

Los monocitos, macrófagos alveolares y células polimorfonucleares son capaces de fagocitar esporas fúngicas, tanto *in vitro* como *in vivo*

trado que la gran mayoría de pacientes con bronquitis crónica —así como una importante proporción de individuos sanos— desarrollan inmunoglobulina G (IgG) contra actinomicetos termofílicos y otros antígenos; sin embargo, aunque la presencia de IgG se interpreta como evidencia de exposición, el papel en la patogénesis de sus respectivas enfermedades aún no está claro. No obstante, la información reciente apoya fuertemente la existencia de anticuerpos protectores contra *Candida* spp. y *Cryptococcus* spp., dos de los principales agentes fúngicos oportunistas.

En individuos atópicos es posible distinguir las enfermedades obstructivas de la vía aérea secundarias a infección fúngica, por un lado, por el desarrollo de ataques asmáticos causados por una alta exposición transitoria a esporas fúngicas (que desencadena una respuesta de tipo Th2 e inflamación eosinofílica mediada por la inmunoglobulina E [IgE]) y, por otro, por las reacciones asmáticas más complejas que resultan de la colonización de la superficie

En individuos atópicos es posible distinguir las enfermedades obstructivas de la vía aérea secundarias a infección fúngica

epitelial mucosa por hongos virulentos (caracterizada por una respuesta inmunológica exagerada con intenso infiltrado de eosinófilos en la vía aérea).

En la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) aumentan las concentraciones séricas de IgE total y específica, dirigidas hacia los antígenos contra *Aspergillus* spp. Los linfocitos T alérgico específicos de pacientes con ABPA expresan un patrón de citocinas típico tipo Th2, con altas concentraciones de IL-4, aunque con niveles bajos o nulos de INF- γ . No obstante, las respuestas mediadas por IgE en la aspergilosis resultan en un patrón de sensibilización complejo y específico del paciente, dirigido a varios alérgenos del hongo. Las investigaciones serológicas en pacientes sensibilizados a *A. fumigatus* y que padecen de asma y/o fibrosis quística, así como aquellos con ABPA, muestran que los alérgenos Asp f1 y Asp f3, cuando se encuentran juntos, se unen a la IgE sérica de todos los pacientes; sin embargo, los niveles específicos de IgE

contra Asp f1 y Asp f3 no consiguen discriminar dichas enfermedades. En contraste, los alérgenos recombinantes Asp f4 y Asp f6 sí permiten un claro diagnóstico serológico de ABPA. En todos los casos, una prueba cutánea fuertemente positiva para alérgenos definidos se correlaciona con la presencia de IgE alérgeno-específica, lo que demuestra la relevancia biológica de tales alérgenos *in vivo*.

Conclusiones

La importancia de la inmunología de los hongos puede reflejarse en la inmunomodulación del hospedero con infección fúngica como una estrategia terapéutica atractiva, aunque difícil de alcanzar hasta la fecha. Sin embargo, con base en lo expuesto, podemos apreciar que la mayoría de las infecciones por hongos se deben a deficiencias inmunitarias y, tratar de corregirlas, implica un abordaje terapéutico que resulta atractivo. No obstante, la poca comprensión de todos los eventos inmunológicos que se desencadenan ante las infecciones micóticas puede ser una barrera considerable para siquiera pensar en este abordaje.²⁻⁵ En ese sentido, se ha propuesto la corrección de déficits inmunitarios como se muestra a continuación:

- **Eliminación o reversión de la supresión inmune.** Se podría aplicar en el caso de trasplantes o en pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores. Asimismo, se ve reflejada en el síndrome de inmunodeficiencia humana, donde la corrección de la inmunidad produce una buena respuesta de la micosis.
- **Terapia por citocinas.** Anteriormente ya se ha planteado que la neutropenia conduce a una susceptibilidad a micosis, de manera que se ha sugerido el uso de factores estimuladores de colonias (G-CSF) que estimulan la producción de neutrófilos, la maduración de fagocitos y el estallido respiratorio. Sin embargo, en la práctica no se han conseguido respuestas favorables, a menos de que estas se administren con antifúngicos. Este tratamiento se puede complementar con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

(GM-CSF) e IFN gamma.

- **Transfusión de leucocitos.** La infusión de granulocitos de un donante ABO compatible es una técnica experimental para mejorar la salud del paciente ante infecciones micóticas invasivas. Los informes de casos y estudios sugieren que es un tratamiento factible, seguro y que mejora la supervivencia de forma significativa.
- **Administración de anticuerpos monoclonales reactivos con componentes de la superficie celular fúngica.** Su uso ha mostrado protección en modelos de animales con candidiasis, criptococosis e histoplasmosis. En los ensayos con humanos se han observado una mejora rápida ante la infección.
- **Vacunación.** Hasta la fecha, ninguna vacuna antifúngica ha sido autorizada para su uso en humanos. Sin embargo, su planteamiento tiene como base el hecho de que algunas cepas de hongos inducen inmunidad protectora, al menos en modelos murinos, pero el control de la respuesta inmune ante los antígenos de los hongos debe de ser vigilada para evitar el desarrollo de la enfermedad. *Coccidioides* spp. muertos por formalina e incluidos en vacunas experimentales sí han mostrado cierta protección, pero con muy mal tolerabilidad. No obstante, se pueden producir vacunas con compo-

nentes conservados de la pared celular, aunque la respuesta protectora es muy limitada y su uso solo sería factible en poblaciones con riesgo de desarrollar ciertas micosis.

- **Terapia inmunosupresora.** Aunque pudiera parecer contradictorio, esta terapia podría ayudar a disminuir la destrucción de tejidos mediada por inmunidad celular.

Comentario

El conocimiento de la inmunología, sin lugar a dudas, abre las puertas para entender con mayor claridad la respuesta del organismo humano ante la amenaza de determinados microorganismos, tanto bacterianos como virales y, en ciertos casos, micóticos. No obstante, a pesar de que la respuesta inmune innata y adaptativa participa de forma activa ante las infecciones micóticas —tanto en hospederos como en sujetos potencialmente susceptibles—, aún no se ha conseguido un control completo de las mismas. Probablemente, en un mediano plazo se puedan implementar esquemas terapéuticos, en la medida en la que se obtengan más avances en el conocimiento de la inmunidad contra los hongos. Por el momento, gracias a lo que se sabe de inmunología se han observado avances sustanciales en el diagnóstico, tratamiento y comprensión de las enfermedades micóticas.

REFERENCIAS

1. Dambuzá IM, Levitz SM, Netea MG, Brown GD. Fungal recognition and host defense mechanisms. *Microbiology Spectrum* 2017;5(4).
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 9ª edición. Editorial Elsevier. España, 2015.
3. Cuevas H, Cuevas J. Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. *Rev Mexicana de Pediatría* 2012;79(4):192-200.
4. Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J* 2002;19:151-7.
5. Salazar F, Brown GD. Antifungal innate immunity: a perspective from the last 10 years. *J Innate Immun* 2018;10(5-6):373-97.
6. Lionakis MS, Iliev ID, Hohl TM. Immunity against fungi. *JCI Insight* 2017;2(11):e93156.

Este artículo debe citarse como:

Bonilla-Pellegrini SR, Romero-Zamora JL, Romero-Ibarra JE, Cruz-Gutiérrez I. Inmunología e hipersensibilidad a los hongos. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2020;33(134):1761-7.