

Memorias del simposio: avances en el diagnóstico de la candidosis y otras micosis invasivas*

El Simposio **Avances en el Diagnóstico de la Candidosis y Otras Micosis Invasivas**, que se realizó el 27 y 28 de febrero en el Auditorio Dr. Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina, se realizó en el marco del Proyecto "Desarrollo de un método de amplificación multiplex (MPA) de alta tecnología para el diagnóstico rápido, sensible y específico de candidosis invasiva, en colaboración Reino Unido-México". Este proyecto se desarrolla en colaboración entre la Royal Holloway University of London, Genefirst Ltd y la Facultad de Medicina, UNAM.

Agradecemos al CONACyT-FONCICYT (Proyecto 277846) y al British Council-Newton Fund el apoyo económico otorgado para el desarrollo del Proyecto y de este evento.

Agradecemos todas las facilidades que la Facultad de Medicina, UNAM, y la Asociación Mexicana de Micología Médica AC otorgaron para la realización de este Simposio.

ANTECEDENTES

Las micosis invasivas son infecciones que se desarrollan en los pacientes que cursan con patologías o tratamientos que inducen, directa o indirectamente, un estado de inmunosupresión severa. La importancia de estas patologías se basa en la alta mortalidad que causan.

En la casi totalidad de trabajos publicados en países desarrollados, se hace referencia al aumento progresivo de la incidencia de las infecciones, representando entre el cuarto y décimo lugar como causa de muerte, particularmente en las Unidades de Cuidado Intensivo.

En Latinoamérica, particularmente en México, el número de estudios reportados sobre este tema es muy limitado. Como consecuencia del desconocimiento del estado epidemiológico de estas infecciones en la población, es muy difícil abordarlas con la finalidad de aplicar medidas que ayuden a controlar, o en el mejor de los casos, a evitar que se desarrollen, y así contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Con el objetivo de propiciar un acercamiento entre los profesionales de la Micología Médica en México, invitamos a médicos de diferentes especialidades, químicos e investigadores para compartir sus experiencias sobre diferentes micosis oportunistas en sus instituciones laborales. Esta invitación fue ampliamente aceptada por ellos y concretada los días 27 y 28 de febrero de 2018, en el Auditorio Dr. Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Consideramos necesario difundir entre la comunidad médica los conocimientos ahí expuestos, por lo que agradecemos al Comité Editorial de la Revista Mexicana de Dermatología, el espacio que nos otorga para lograr este objetivo.

Atentamente

Organizadores del Simposio

Organizadores del Simposio

Dra. Francisca Hernández Hernández. Facultad de Medicina, UNAM, México.

Dr. Jorge Tovar Torres. Royal Holloway University of London, United Kingdom.

Dra. Edith Sánchez Paredes. Facultad de Medicina, UNAM, México.

M en C Consuelo Tovar Torres. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México.

MC Magnolia Martínez Aguilar. Facultad de Medicina, UNAM, México.



Facultad de Medicina



* El contenido de estas memorias se transcribe tal como se recibió por parte de sus autores, razón por la que *Dermatología Revista Mexicana* no es responsable de las fallas u omisiones de ningún tipo.

Las micosis invasivas en países desarrollados

Dra. Francisca Hernández Hernández

Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Las micosis invasivas, o infecciones fúngicas invasivas, son enfermedades causadas por hongos microscópicos, que se presentan en pacientes graves, y son causa de una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

Durante la década pasada, organismos europeos y estadounidenses discutieron su clasificación tomando en cuenta factores propios del hospedero como sus factores de riesgo, manifestaciones clínicas, así como los resultados del estudio microbiológico, particularmente el micológico. Como resultado de esta reunión se estableció que las infecciones fúngicas invasivas debían ser clasificadas como probadas, probables o posibles.

De acuerdo con reportes recientes, la candidosis encabeza la prevalencia o incidencia anual global y multinacional, seguida por la aspergilosis, la neumocistosis, la criptococosis y la histoplasmosis, infecciones asociadas a pacientes inmunocomprometidos, particularmente con VIH/SIDA.

Otros estudios revelan que las especies de *Candida*, causantes de la candidosis invasiva, ocupan entre el 3° y 4° lugar de la lista de microorganismos más frecuentemente aislados en Estados Unidos. En Europa, estas levaduras ocupan entre el 6° y el 10° lugar.

Mundialmente se reportan entre 1 y 10 casos por cada 1,000 admisiones hospitalarias, además de ser responsable del 10-40% de los casos de infección generalizada, con una alta mortalidad que oscila entre el 60-80%. *Candida albicans* es la especie más frecuente, seguida de *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilo-*

sis. Los principales factores de riesgo incluyen neutropenia, quimioterapia para cáncer, antibióticos de amplio espectro, instalación de catéter venoso central, ventilación mecánica, cirugía abdominal...

Con respecto a su diagnóstico, el gran reto reside en la aplicación de métodos que tengan altos niveles de sensibilidad y especificidad, de costo accesible y que sean rápidos, de tal forma que permitan la implementación de un tratamiento oportuno y adecuado, favoreciendo así la supervivencia del paciente.

Las micosis invasivas en países en vías de desarrollo

Dr. Luis Alfredo Ponce De León.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México

A nivel global, incluida América Latina, el papel patogénico de las infecciones fúngicas invasivas ha aumentado en las últimas décadas al igual que el número de pacientes en riesgo.

Tanto los hábitos de empleo como las actividades recreativas se han mantenido en el foco de atención por parte de las autoridades de Salud Pública, ya que las micosis endémicas han provocado un número creciente de brotes.

En este sentido, interesa prestar atención al desarrollo de las distintas micosis prevalentes en países en vías de desarrollo, dado su impacto en la salud pública.

Si bien la candidosis y la aspergilosis son responsables del casi 90% de todas las infecciones fúngicas invasivas en el mundo, no hay que desestimar los impactos de otras micosis invasivas.

La histoplasmosis, por ejemplo, es la micosis diseminada más prevalente en el continente

americano y africano. El hongo *Histoplasma capsulatum* es propio de tierras con condiciones alcalinas y de temperaturas altas, con presencia de heces de murciélagos y aves, cuya infección se da por inhalación de partículas infectantes. La evidencia en México era bastante baja, pero actualmente se ha podido ver que la prevalencia no es tan baja, ya que va del 25 al 50% dependiendo de la región.

La criptococosis es otra infección oportunista que casi nadie toma en cuenta, pero que no se debe descartar, particularmente en pacientes con inmunidad alterada. De hecho, se estima que la padecen entre el 6-50% de los pacientes con SIDA, razón por la cual se considera una causa importante de infección en pacientes de este tipo. Asimismo, es importante mantener una alerta permanente con respecto a la resistencia a azoles y antimicrobianos; si bien aún no se ha observado una cepa que sea resistente a la anfotericina B, no hay que dar por sentado que no sucederá en el futuro.

Guías de diagnóstico de la candidosis invasiva

Dra. Liliana Marisol Santos Aguilar
Hospital General de Zona 57, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Las estadísticas han revelado que la candidosis invasiva tiene una mortalidad de entre el 20-49% en México, razón por la cual es necesario enfocar los esfuerzos en la supervivencia de los pacientes con el apoyo de un diagnóstico adecuado. En una revisión de las guías de diagnóstico existentes, fue posible identificar tres puntos principales: a) factores de riesgo ligados al huésped; b) datos de microbiología con respecto a los cultivos y biomarcadores; y c) la situación clínica del paciente.

Asimismo, existe una segmentación de acuerdo con dos tipos particulares de pacientes: aquellos que permanecen en las Unidades de

Cuidados Intensivos (UCI), ya sean pediátricos y/o adultos; y los de tipo hemato-oncológico (pacientes con neutropenia, en muchos de los casos).

En este sentido, es importante conocer los factores de riesgo ante una probable infección fúngica invasiva en estos pacientes, destacando: la colonización por *Candida* spp, toma de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas, vancomicina), pancreatitis, nutrición parenteral, hemodiálisis, diálisis peritoneal y toma de inmunosupresores, entre otros.

Las guías se apoyan en el cálculo de diferentes índices como *APACHE II* (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), *Score de Sevilla*, y *Candida Score* para establecer una valoración del riesgo de infección por *Candida* spp; un diagnóstico de tipo probable, posible, o corroborado y un posible tratamiento a seguir.

Micología médica en el Reino Unido: infecciones y brotes nosocomiales por *Candida*

Dr. Jorge Tovar Torres

Royal Holloway University of London, Reino Unido (UK)

En el Reino Unido (Escocia, Gales e Irlanda del Norte) el impacto de la candidosis invasiva es significativo, sin embargo, no es obligatorio para los hospitales reportar cualquier infección fúngica. Lo que se sabe hasta ahora ha sido a partir de reportes voluntarios de una red activa de monitoreo en hospitales públicos estatales y laboratorios de referencia micológica.

No obstante, la Agencia Ejecutiva de la Secretaría de Salud en el Reino Unido ha hecho un esfuerzo por recabar información y realizar informes epidemiológicos.

El último reporte (2016) de este organismo reveló que la prevalencia de candidosis invasiva es

de 3.4% por cada 100 mil individuos, con una variación regional significativa.

De manera particular, el informe advierte, por primera vez, sobre la presencia de infecciones provocadas por *Candida auris*, lo que puede representar una amenaza de salud emergente, ya que puede avanzar hacia una Infección Invasiva (candidemia, pericarditis, neumonía).

Según diversos estudios, este hongo ha presentado dificultad para ser identificado en el laboratorio debido a que es morfológicamente indistinguible de otras especies de *Candida*, además de que datos sobre brotes nosocomiales en Estados Unidos sugieren que sus aislados fueron altamente resistentes a fluconazol, en menor medida a voriconazol, anfotericina B y a algunas equinocandinas.

Hasta la fecha, ya se ha reportado en los cinco continentes y ha sido aislada de piel, tracto urogenital y tracto respiratorio en pacientes pediátricos y adultos.

Tan sólo en julio del 2017 se registraron más de 200 pacientes portadores del hongo en 20 distintos hospitales británicos. Debido a que la resistencia a los antifúngicos evoluciona rápidamente en *Candida auris*, se recomienda vigilancia constante de pacientes colonizados o infectados.

Candidemias en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. Datos epidemiológicos y factores de riesgo

Dr. Roberto Arenas Guzmán

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Las candidosis son un grupo de manifestaciones clínicas causadas por levaduras del género *Candida* spp. Hay formas superficiales y profundas. Entre estas últimas las candidemias son infeccio-

nes del torrente sanguíneo con una mortalidad elevada (10-49%).

La incidencia varía desde 0.24-34.3 pacientes/1000 admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las especies de *Candida* responsables son principalmente: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de datos contenidos en los expedientes de los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* en el laboratorio de microbiología.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con un primer hemocultivo positivo para *Candida*, de cualquiera de los servicios de hospitalización del Hospital.

De 904 hemocultivos positivos a bacterias u hongos, 47 fueron positivos a *Candida* spp. Las especies más frecuentes fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* en la misma proporción (35%) y el porcentaje de especies no-*albicans* es mayor (65%). Los factores de riesgo asociados a candidemia fueron estancia en la UCI, con una estancia hospitalaria mayor a 9 días en 71%, además del uso de antimicrobianos de amplio espectro y uso de nutrición parenteral total.

Epidemiología y diagnóstico de las infecciones diseminadas por *Candida*

Dr. José Sifuentes Osornio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México

El incremento de las infecciones por hongos, especialmente por *Candida* en todas sus variedades, ha incrementado de manera significativa en todo el mundo, particularmente en hospitales de tercer nivel. Las estadísticas

señalan que de cada 10 episodios de infección hematógena, 1 de cada 5 ocurre por un hongo, y especialmente por *Candida*, alcanzando una tasa de mortalidad hasta del 45%; pero no solo es *Candida*, en este escenario participan otros factores como el hospedero, el agente infeccioso y las condiciones que dominan en este ambiente.

Un estudio realizado por miembros del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán (INCMNSZ), se dio a la tarea de conocer lo que sucedía en dos instituciones de tercer nivel en México: el Instituto Nacional de Cancerología y el propio INCMNSZ, dada la similitud en la complejidad de los pacientes que reciben.

Durante un periodo de siete años (julio del 2008-junio del 2015) se analizaron los factores de riesgo para entender de mejor manera qué ocurría en pacientes con *Candida albicans* y su mortalidad en 149 episodios de candidemia.

El choque séptico fue el estado más grave, con prácticamente un 30% en instituciones de tercer nivel en México. Cuando el paciente permanece en la Unidad de Terapia Intensiva el riesgo de que esté colonizado va en aumento en cuestión de tiempo, así como el riesgo progresivo de que desarrolle candidemia.

La sepsis grave y la cirrosis fueron los principales factores de riesgo negativos que amenazaron la supervivencia del paciente. No obstante, también se encontraron dos factores positivos que previene el riesgo de morir: la extracción temprana del catéter y una terapia antifúngica previa (aunque no fuera la óptima). Así, las infecciones diseminadas por *Candida* constituyeron el 2% de las infecciones hematógenas en ambos Institutos Nacionales de Salud.

Candidosis gastrointestinal

Dr. Juan Fernando González Galán

Hospital General de Zona 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Candida albicans es un hongo que se ha encontrado en el 50.4% de los pacientes que acuden al hospital, con una presencia frecuente en el tubo digestivo. *Candida* es parte de la microbiota bucal, pero puede tener una variante patógena después de la medicación prolongada con fármacos, lo que podría desarrollar lesiones membranosas blancas con un efecto adherente a la mucosa, sobre todo del tubo esofágico.

Esta persistencia, con el tiempo, puede llegar a establecer lesiones sangrantes con un patrón ulceroso, convirtiéndose en la primera barrera que dificultará el tránsito del bolo alimenticio.

Es común que el grupo de pacientes con inmunosupresión por el VIH sea uno de los más afectados por este problema, pues el desarrollo de una leucopenia asociada al virus es frecuente. Asimismo, la esofagitis candidósica es más prevalente en sujetos con un estado nutricional deteriorado, el cual puede complicarse con un problema diabético y sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Una vez que se ve inhibida o alterada la vía oral, los procedimientos invasivos como colocación de sondas o gastrostomía van a ir complicando el desarrollo y el buen pronóstico de estos pacientes. *Candida albicans* constituye el agente etiológico más frecuente de las esofagitis fúngicas. En cuanto a la experiencia de candidosis gástrica, la presencia de *Candida* asociada a patologías primarias del estómago tiene una ocurrencia de hasta 54.2%. A diferencia de la oral, la gástrica raramente se va a manifestar y generalmente son hallazgos que se van a encontrar en las biopsias. *Candida albicans*, en el

tracto digestivo, tiene una prevalencia de hasta 50.4%, sus factores de riesgo son múltiples, destacando la inmunosupresión.

El desarrollo de las lesiones a lo largo del tracto es un efecto que va a alterar la deglución y el aporte alimentario, lo que puede causar desordenes de la motilidad esofágica, como puede ser la acalasia y, en los casos severos, se favorece la Estenosis del tracto esofágico.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González

QFB Sara Arroyo Escalante

Laboratorio de Microbiología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México

El hemocultivo es una prueba esencial que permite diagnosticar la presencia de *Candida* en una muestra de sangre. El proceso de identificación de este microorganismo debe considerar, desde un inicio, el apego a las normas de higiene (asepsia) durante el proceso de recolección de la muestra, ya que de lo contrario la muestra corre el peligro de contaminarse y mostrar resultados erróneos.

El Hospital General Dr. Manuel Gea González emplea esta prueba, la cual puede tardar de 24 a 48 horas en arrojar resultados. Posterior a la obtención de un resultado positivo se realiza una identificación directa del hemocultivo con la ayuda de la tecnología MALDI-TOF o VITEK MS-*Biomériux*, que a pesar de mostrar algunas fallas, se ha podido mantener un control de calidad, además de buscar apoyo de los medios cromogénicos y otros sistemas de espectrometría.

Al emplear la técnica de identificación directa del frasco de hemocultivo se ha logrado ganar un poco más de tiempo para tener un resultado más certero.

El laboratorio del hospital ha implementado el informe de los “valores alerta” en tiempo real, así como las visitas regulares de infectólogos, lo cual implica un canal efectivo de comunicación entre el laboratorio y los médicos.

Asimismo, el laboratorio ha ido desarrollando año con año distintos informes que muestran la prevalencia de ciertas cepas. De acuerdo con estos informes, el microorganismo con mayor presencia es *Candida albicans*, y últimamente *Candida parapsilosis*.

El diagnóstico de la candidosis invasiva debe ser rápido, oportuno y confiable, sin embargo, para realizarlo, no sólo es necesaria la tecnología, sino que es fundamental también generar un apego a la higiene de manos y a las buenas prácticas en el área de toma de muestras.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

QFB Jesús Reséndiz Sánchez

Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Secretaría de Salud, Ciudad de México

Existen diversos métodos para realizar un diagnóstico de candidosis invasiva. Algunos de ellos son la biología molecular, así como la determinación de anticuerpos y antígenos. No obstante, la determinación de anticuerpos no ha probado ser tan efectiva, ya que los pacientes inmunocomprometidos son incapaces de formar anticuerpos, por lo que las pruebas pueden salir negativas. En cuanto a la determinación de antígenos, los resultados tampoco han sido efectivos, ya que los mananos y β -glucanos han mostrado falsos negativos, falsos positivos, y poca reproducibilidad. La biología molecular, por ejemplo, puede aplicarse no sólo al diagnóstico, también puede ser útil en la búsqueda de antígenos responsables de la virulencia o la prevalencia clonal durante infecciones por hongos.

En el caso de los hemocultivos (el método de diagnóstico más común) tienen una recuperación de *Candida* de solamente el 80%. A partir del hemocultivo se realiza una siembra en medios cromogénicos, aunque es necesario considerar que algunos pacientes pueden tener de dos a tres especies diferentes, y si no se puede hacer esta distinción, puede tener implicaciones importantes.

Es necesario señalar que recurrentemente se piensa que un hemocultivo es una candidosis invasiva, pero no es así, ya que muchos de los pacientes no presentan hemocultivos positivos; por tal razón, es necesario tener pruebas diagnósticas rápidas.

Asimismo, se hace uso de la tecnología MALDI-TOF, la cual basa su mecanismo en la exposición de las macromoléculas de los microorganismos, aunque en el país hay escasez de la plataforma para detectar *Candida auris*. Con el hemocultivo hecho, el médico está obligado a hacer estudios de extensión, los cuales incluyen “un fondo de ojo” donde se puedan ver lesiones que son causadas por *Candida*. También se piden tomografías bronco-abdominales en las que se buscarán lesiones, así como ecocardiogramas en busca de trombos. Estas pruebas complementarias permiten que el médico decida el tipo y la duración del tratamiento, el cual puede ir de los 14 días a los 8 meses.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Rosa Areli Martínez Gamboa

Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud. Ciudad de México

La identificación y susceptibilidad temprana de las especies del hongo *Candida* es crucial para asegurar el buen manejo de los pacientes. Actualmente en los laboratorios de microbiología clínica a nivel mundial se ha reportado el uso de sistemas que permiten la identificación de estas especies de *Candida*, e inclusive la diferenciación de ellas, directamente a través de la amplificación de ácidos nucleicos. La realidad de nuestro país es que se sigue dependiendo del cultivo de la sangre, y dada la baja disponibilidad en el país de tecnologías que involucren la espectrometría de masa es necesario recurrir al cultivo y subcultivo para poder contar con las colonias aisladas y poder llegar a la identificación y determinación de susceptibilidad. En el mejor de los casos, se recurre a los sistemas automatizados como el *VITEK 2*, un sistema que se ha utilizado desde hace varios años para la identificación y la determinación de susceptibilidad (sobre todo en gramnegativos) con buenos resultados.

En un estudio realizado por médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán se analizó el desempeño del *VITEK 2* en términos de identificación y susceptibilidad de las especies de *Candida* a partir del frasco de hemocultivo positivo, en comparación con el método convencional (cultivo). El estudio se realizó de julio del 2015 a marzo del 2017 y se incluyeron todos los hemocultivos positivos, además de aquellos en los que se observaron sólo levaduras en la tinción de Gram.

Los resultados mostraron que 31 casos fueron identificados correctamente por ambos métodos; no obstante, se comprobó que el método directo no puede sustituir el método convencional, por lo que se debe seguir realizando este método (cultivo). Si bien esto podría generar costos adi-

cionales, hay que considerar que la salud del paciente lo justifica.

Genefirst Ltd: MPA technology in the diagnosis of human infections

Dr. Guoliang Fu

Genefirst Ltd. Reino Unido (UK)

Genefirst Ltd es una compañía que ofrece tecnologías y productos de diagnóstico molecular en el campo de las enfermedades infecciosas, el diagnóstico de Cáncer y la medicina personalizada. Cuenta con una amplia cartera de tecnologías patentadas, entre éstas destaca la amplificación de sonda múltiplex o MPA, por sus siglas en inglés.

Si bien el uso de la PCR en tiempo real sigue siendo una herramienta se suma importancia en la detección y cuantificación de secuencias específicas de ARN o ADN, los métodos actuales basados en sondas permiten la detección de solo una secuencia por canal de fluorescencia, lo que limita la detección simultánea de varios objetivos.

La tecnología MPA busca resolver este problema, superando el límite de la multiplexación (combinación de dos o más canales de información en un solo medio de transmisión) PCR en tiempo real, permitiendo la diferenciación de hasta seis objetivos diferentes por canal de fluorescencia.

Esta tecnología se ha empleado en el campo de las infecciones humanas, permitiendo la detección y diferenciación del virus del dengue, del zika y del chikungunya en una sola reacción. Estos resultados remarcan los beneficios de esta tecnología, heredados de la PCR tradicional basada en las sondas TaqMan, pero con elementos adicionales para multiplexar con la ayuda de sondas marcadas con el mismo fluoróforo y la detección en un solo canal fluorescente. Además, ofrece gran velocidad de análisis a un costo reducido.

Fronteras y perspectivas del diagnóstico molecular de las micosis

Dr. Eduardo López Orduña

Amplibio Seegene Diagnostics

Las ventajas de ocupar un diagnóstico molecular pueden agruparse de la siguiente manera: menor tiempo, mayor sensibilidad y especificidad, y uso como diagnóstico confirmatorio.

En este sentido, *Amplibio Seegene Diagnostic* es una compañía que surge a partir de la alianza entre México y Corea del Sur en busca de mejorar la técnica de PCR. Un ejemplo de ello es la técnica TOCE™ (*Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension*), la cual permite la detección de múltiples objetivos en un solo canal de fluorescencia a través del análisis de temperatura de fusión de una serie de plantillas artificiales.

A su vez, esta técnica está basada en una tecnología DPO™ (*Dual Priming Oligonucleotide*) que utiliza *primers* duales que permiten aumentar la especificidad y sensibilidad para lograr una PCR múltiplex.

TOCE™, más allá de la utilidad del serodiagnóstico, también encuentra un fuerte aliado en la tecnología ADN, ya que por sus características (doble cadena antiparalela y su naturaleza de ácido) va a permitir una extracción eficiente no importando el tipo de matriz de la cual se esté partiendo.

Además, la tecnología ADN tiene la capacidad de sufrir una desnaturalización de su doble cadena por dos factores principales: el pH, y la temperatura. El perfil de información generado por esta tecnología puede acelerar sustancialmente el diagnóstico y mejorar la precisión de los datos requeridos para un tratamiento más eficaz.

Es importante señalar que, si bien es fundamental contar con buenas tecnologías, también es

necesario enfrentarse de la mejor manera a la parte clínica, pues de ello va a depender un buen resultado. En este sentido, la toma de la muestra es un paso crucial, ya que, si el transporte y el manejo de la misma se realizan de forma incorrecta y descuidada, esto afectará gravemente el desempeño de cualquier tecnología, por más avanzada que ésta sea.

5Plex Candida: a novel molecular diagnostic tool for the fast identification of drug-resistant and drug-sensitive *Candida* species

Dra. Ambalika Batra

Royal Holloway University of London, Reino Unido

El desarrollo de pruebas moleculares de diagnóstico, particularmente en el terreno micológico, son de particular interés dado el aumento de la prevalencia de las infecciones fúngicas, muchas de ellas con tasas importantes de mortalidad.

Las pruebas están diseñadas para identificar la especie, realizar un diagnóstico clínico, detectar los mecanismos de resistencia, e inclusive proveer tipificaciones muy específicas de cepas clínicas.

El kit PCR *5Plex Candida* es una novedosa herramienta enfocada en la detección de especies fúngicas y, en particular, especies del hongo *Candida*, una iniciativa que surge como respuesta al comportamiento de las levaduras de este género, las cuales pueden evolucionar en infecciones de evolución aguda o crónica y que han mostrado resistencia a ciertos tratamientos, poniendo en peligro la supervivencia del paciente.

5Plex Candida se enfoca en optimizar los procesos de identificación específica del género *Candida*, así como el análisis de sensibilidad y resistencia de ciertas especies ante determinados fármacos, todo ello utilizando la tecnología Genefirst MPA. Su objetivo es la detección de infecciones por *Candida* en laboratorios de pato-

logía o en estudios epidemiológicos en entornos de investigación. Actualmente, el ensayo está disponible como reactivo de uso exclusivo de investigación (RUO).

Esta investigación se desarrolla en conjunto con la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, como parte de los programas bilaterales financiados por el programa Newton Fund a través del British Council.

Validación del kit 5Plex *Candida* en muestras de sangre de pacientes con candidosis invasiva

Dra. Edith Sánchez Paredes

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

5 Plex Candida es una prueba de diagnóstico molecular, que pretende realizarse directamente a partir de sangre, enfocada en la detección del hongo *Candida* y sus distintas especies. En la Facultad de Medicina de la UNAM se trabaja en su validación, la cual hasta ahora, ya ha pasado dos procesos: la validación técnica (prueba de diagnóstico) y la de mercado. En la validación técnica se trabajaron cepas de referencia, a partir de la validación *in vitro*, para posteriormente probar muestras de sangre de pacientes, controles sanos y con sangre inoculada de manera artificial con *Candida*.

En complemento, se realizó una validación de mercado, en la que la Coordinación de Innovación y Desarrollo de la UNAM tuvo un participación fundamental para apoyar el proyecto y su inscripción al Programa de Nodos Binacionales de Innovación Universitarios, una iniciativa del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología cuyo objetivo busca propiciar el desarrollo tecnológico, conocer su cadena y propuesta de valor para poder llevarla a diferentes instituciones, obtener colaboraciones e incluso fondos. Considerando este escenario, se realizaron 100 entrevistas con personal de

laboratorio, empresas, micólogos, y universidades. Los participantes mostraron interés en el desarrollo de pruebas rápidas, sencillas y específicas para identificar casos de micosis, aunque no precisamente para *Candida*, ya que aparentemente el diagnóstico de la candidosis ya lo tienen resuelto. No obstante, también remarcaron la importancia de obtener un método más rápido a partir de las muestras del paciente. Así, se descubrió que los clientes finales o potenciales podrían ser los jefes de laboratorio, mientras que los aliados serían los médicos especialistas, internistas o los infectólogos, por lo menos en el caso de las candidosis invasivas y de las micosis Invasivas. Es importante señalar que le “entrada” del producto en instituciones públicas (IMSS, ISSSTE) se visualiza como poco probable, dada la regulación necesaria, además de que no cuentan con los recursos necesarios para su compra; razón por la cual, las instituciones privadas parecen ser unos buenos aliados.

Tratamiento de la candidosis invasiva

Dr. Gabriel Israel Soto Nieto

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Secretaría de Salud, Ciudad de México

En el Instituto Nacional de Cardiología (INC) las dos causas más frecuentes de infecciones por *Candida* son en pacientes con endocarditis (infección del revestimiento interior del corazón) y mediastinitis (inflamación de cavidad mediastínica).

El 80% de los casos de candidemia se desarrolla en presencia de un absceso vascular como entrada. En Estados Unidos, *Candida* es la 4° causa más común de infecciones en el torrente sanguíneo, en el INC es la 5° causa.

Del 30 al 50% de las infecciones se producen en la terapia intensiva. La mortalidad se ubica entre hasta en un 71%. Si bien, la infección no pareciera

ser la más prevalente ni la de mayor incidencia, sí. En relación al tratamiento, es importante señalar que la especie con mayor prevalencia ha sido *Candida albicans*, para la cual está recomendada la anfotericina B, pero dada su escasez en el país, se han tenido que buscar otras alternativas.

El fluconazol es la opción más barata y accesible, ya que pocas instituciones tienen acceso a equinocandinas, cuyos precios también son una limitación que refleja la realidad de nuestro país.

Dentro de este escenario, es necesario considerar la parte práctica y real de los tratamientos antifúngicos en nuestro país, ya que las recomendaciones en la mayoría de las guías o artículos están diseñadas para países de primer mundo.

Es fundamental “eficientizar” los gastos, y también adaptarnos a la realidad de cada país. Es decir, no podemos llevar a cabo recomendaciones con tratamientos que no están disponibles físicamente, y que no es posible costear; tómese como ejemplo el posaconazol con un precio que rebasa los 30 mil pesos semanales.

Tratamiento de la candidosis invasiva

Dr. Hiram Villanueva Lozano

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

El Hospital Universitario de Monterrey cuenta con un programa de vigilancia microbiológica, el cual ha permitido monitorear las tendencias epidemiológicas durante los últimos años. Los últimos resultados mostraron que *Candida tropicalis* es la especie con mayor presencia (52.8%), seguida por *Candida albicans* con 30.4%, haciendo más notoria la prevalencia en la región de las cepas *Candida* no *albicans*.

Al igual que en otros hospitales, una gran parte de los aislamientos se obtuvieron en el área de

terapia intensiva, la cual se ocupa de pacientes que presentan diversos factores de riesgo (catéter venoso central, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, etc.), asimismo la mayoría de los casos fueron reportados en adultos de género masculino.

De acuerdo con un estudio elaborado por el hospital, hasta un 50% de los pacientes (para el momento en el que ya eran diagnosticados) ya se les había iniciado alguna forma de tratamiento empírico, la mayoría de las veces fluconazol. La mortalidad general asociada, tomando en cuenta todas las cepas, fue de un 36% y sólo un 29% atribuible a las cepas de *Candida no albicans*.

En la mayoría de estos pacientes se registró al menos un factor de riesgo, principalmente la instalación de catéter venoso central, el uso de nutrición parenteral total, uso previo de antibióticos o de antifúngicos, y ser pacientes inmunosuprimidos, con trasplante de órganos sólidos o de orden hematopoyético.

Con respecto al tratamiento, se sigue la recomendación de las guías internacionales sobre susceptibilidad local, lo que ha ayudado a moderar la terapia y dirigirla adecuadamente. El fluconazol ha sido el medicamento más usado para tratar las candidemias, aunque ante los casos que muestran resistencia o cepas del tipo *Candida glabrata* o *Candida krusei* se ha recurrido al uso de anfotericina B desoxicolato.

Finalmente, se recomienda mantener una estrecha relación con el laboratorio a fin de mantener un proceso de retroalimentación que ayude a decidir lo que es mejor para el paciente.

Falla terapéutica en candidosis invasiva y candidemia

Dra. Patricia Cornejo Juárez

Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Para disminuir la falla terapéutica en el tratamiento de las candidemias y de las candidosis invasivas, es necesario considerar varios aspectos: la selección apropiada del antifúngico; la monitorización estrecha de pacientes de alto riesgo; el diagnóstico oportuno; y el tratamiento temprano.

No obstante, existen otros factores a considerar que también requieren gran atención, como:

a) La resistencia intrínseca, ya que existen especies de *Candida* (*krusei*, *glabrata*, *parapsilosis*, *auris*) que presentan mayor resistencia a determinados antifúngicos.

b) Exposición previa a antifúngicos y profilaxis. Un estudio evaluó diferentes especies de *Candida* y se observó que la resistencia a fármacos como el fluconazol se incrementaba después de una exposición previa. Por ejemplo, en casos como *Candida parapsilosis* se registró un incremento de hasta el 100% de resistencia.

c) Resistencia asociada a mutaciones. De forma específica, preocupan las mutaciones en los genes FKS, ya que representa un factor de riesgo en la falla al tratamiento con equinocandinas, particularmente en pacientes con candidemia ocasionada por la especie *Candida glabrata*.

d) Los biofilms condicionan que algunas especies como *Candida albicans* sean entre 30 a 2000 veces más resistente a fármacos como fluconazol, itraconazol, ketoconazol, flucitosina y anfotericina B.

e) Por último, la epidemiología local también representa un factor muy importante para conocer las especies que predominan en nuestra área geográfica, y particularmente en nuestros hospitales. El estudio SENTRY (2008-2009) analizó cepas de Latinoamérica y mostró que 44% de las especies eran del tipo *Candida albicans*, seguido de 25% de *Candida parapsilosis* y 17% de *Can-*

andida tropicalis. Se observó que el porcentaje de resistencia de *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida krusei* era prácticamente de cero para equinocandinas e imidazoles; mientras que para *Candida glabrata* era de 5.7% para fluconazol y para *Candida tropicalis* de 1.7%. En México hay pocos estudios epidemiológicos y de resistencia.

Resistencia de *Candida* spp *in vitro*

Dra. Patricia Manzano Gayosso
Departamento de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM

Realizar pruebas *in vitro* es necesario cuando surgen una serie de eventos como: infecciones por especies de hongos poco frecuentes, falla inesperada a la terapia antifúngica, pacientes que son multitratados y que ya han recibido alguna profilaxis antifúngica, aparición de brotes epidémicos hospitalarios, micosis recurrente o crónica, y prueba de nuevas drogas antifúngicas.

Todos estos eventos pueden generar modificaciones en el perfil de la sensibilidad antifúngica, lo que puede propiciar la resistencia y disminuir la efectividad del fármaco; por lo tanto, las pruebas *in vitro* permiten seleccionar el antifúngico más adecuado para el tratamiento de las Micosis. En este sentido, el método de microdilución en caldo ha detectado la resistencia desarrollada a las equinocandinas (casponfungina), que se calcula es menor al 3%; en el caso de *Candida glabrata* se ha demostrado el incremento de la resistencia a este fármaco. Actualmente existe una alarma que advierte una resistencia cruzada en la que ya no sólo se ha presentado resistencia a las equinocandinas, sino también al grupo de los fármacos azoles.

La resistencia a los antifúngicos es un problema real en México que parece ir en aumento, razón por la cual se lleva a cabo una investigación titulada: "Estudio de sensibilidad y resistencia en hongos levaduriformes y filamentosos",

cuya finalidad es detectar los aislados clínicos resistentes a diversos antifúngicos de dos hospitales públicos. El estudio ha revelado que las especies que predominan son *Candida albicans* (57%), seguida de *Candida tropicalis* (13.5%), y en tercer lugar *Candida parapsilosis* (12.6%). En cuanto al estudio de resistencia de estas especies, se ha observado que el 18% muestra este comportamiento. Los mejores fármacos han sido la anfotericina B y la caspofungina, en comparación con la poca efectividad que han mostrado el fluconazol, posaconazol, y el voriconazol. No obstante, es necesario particularizar cada caso de candidosis o cualquier otra Micosis Invasiva, ya que se debe tomar en cuenta la correlación entre lo que se observa *in vitro* y la respuesta del paciente ante el tratamiento.

Del laboratorio al mercado

Dra. Candy Flores Gracia
Parque de innovación Agrobioteg, Irapuato,
Guanajuato, México

Las evidencias de los últimos años han mostrado resultados positivos derivados de la relación entre la generación del conocimiento y el desarrollo económico de los países, razón por la cual el concepto de innovación, comprendido como la "introducción de un nuevo, o significativamente mejorado, producto (bien o servicio), de un proceso, de un método de comercialización o de un nuevo método organizativo", ha ido adquiriendo gran fuerza.

Si bien existe intención suficiente para adentrarse en la innovación, es necesario también pensar en su materialización y concretamente en su comercialización. Durante este proceso ya no es suficiente la creación de un producto o servicio, ya que éste debe estar pensado en función de las necesidades del mercado, del consumidor final.

Para ello es necesario preguntarse ¿es lo que la industria necesita?, ¿qué problema estoy

resolviendo?, ¿cuánta gente está interesada en mi tecnología? Ya no basta con tener afinidad y pasión por la ciencia y la tecnología, ahora es necesario identificar un problema y crear un producto o servicio para su resolución, además de considerar los beneficios que le pueden otorgar al usuario (valor agregado del producto).

Agrobioteg es un parque de innovación inaugurado en el 2014 en Irapuato, Guanajuato, el cual cuenta con personal capacitado para apoyar ideas y proyectos con aspiraciones de convertirse en una empresa de base tecnológica. Hasta la fecha, ha desarrollado más de 60 proyectos de emprendedores y empresas, de las cuales han constituido 11 empresas de base tecnológica, han validado 18 nuevos productos en el mercado meta y han canalizado \$16.5 mdp de recursos públicos para proyectos de innovación.

Uno de los pasos fundamentales dentro de su "business model" es la realización de entrevistas para validar que su problema es del interés de los usuarios y asegurarse de que se está resolviendo. Paulatinamente, se busca la patente y el registro de las marcas.

Criptococosis. Experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Graciela Cárdenas Hernández

Departamento de Neuroinfectología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Cuando el hongo *Cryptococcus* ataca el sistema nervioso central, produce una enfermedad conocida como Meningitis Criptococócica, una patología bastante severa, ya que está relacionada con secuelas neurológicas graves y alta mortalidad. En México existen pocas encuestas epidemiológicas sobre la criptococosis, razón por la cual se hace necesario el desarrollo de más estudios.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN) se realizó un estudio, tomando como base una revisión retrospectiva de 76 casos ingresados en un período de diez años. Durante el período de estudio, un total de 7 mil 255 pacientes fueron hospitalizados en el Departamento de Neurología del INNyN; de estos, 130 (1.8%) fueron diagnosticados con enfermedad criptocócica del sistema nervioso central, pero solo 76 tenían registros clínico-radiológicos completos.

De éstos, 58 casos correspondieron a la especie *neoformans* var. *neoformans* y 15 a *neorformans* var. *gatti*. Los pacientes inmunosuprimidos, portadores del VIH/SIDA, representaron un gran número de casos, mientras que otros factores de riesgo frecuentes fueron la Diabetes Mellitus y la exposición laboral a las aves de corral.

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron la cefalea subaguda, las alteraciones cognitivas y la fotofobia, particularmente en pacientes con VIH. La hidrocefalia con hipertensión intracraneal fue la complicación más frecuente.

De la población estudiada, la mitad falleció y el resto tuvo secuelas neurológicas (principalmente cefalea neuropsiquiátrica y secundaria), que limitaron su capacidad para realizar actividades diarias de forma independiente.

Si bien este estudio tuvo varias limitaciones (principalmente debido a la falta de información y al tamaño de la muestra), los datos arrojan información relevante que paulatinamente deberá ser profundizada y confirmada por amplios estudios prospectivos.

Criptococosis. Experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

M en A Javier Araiza Santibáñez

Dermatología. Laboratorio de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México

En el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, la afección pulmonar es la que se ve con mayor frecuencia en pacientes con criptococosis; no obstante, el diagnóstico subclínico es bastante frecuente. Esta infección está fuertemente asociada a pacientes con VIH/SIDA, sobre todo en estados avanzados de la enfermedad.

La respuesta inmunológica varía dependiendo del paciente y también se han observado cambios en los factores de virulencia de las levaduras, como es el caso de la reducción del grosor de la cápsula, e incluso en algunas ocasiones, se detecta la desaparición de la misma.

En los últimos años se ha encontrado una mayor resistencia frente a la mayoría de los antifúngicos disponibles, y por lo tanto el manejo terapéutico puede estar condicionado por dosis elevadas o tiempo prolongado.

Las pruebas de laboratorio más habituales en el hospital son los exámenes directos, sobre todo el análisis con tinta china, o bien, la tinción de Hematoxilina de Mayer.

Epidemiológicamente los datos de 2013 a 2017 muestran que se recibieron mil 365 casos con sospecha de criptococosis, de los cuales en 12.45% (170) se comprobó la infección por *Cryptococcus*, y cuyo factor de base más importante fue el VIH.

Una vez detectada la presencia de la levadura se les informa a los infectólogos, ya que puede ser orientador para ellos con respecto al manejo terapéutico más eficiente.

Las mejores opciones terapéuticas que han mostrado buenos resultados han sido la anfotericina B, fluconazol e itraconazol a dosis altas.

Entre el 2014 y 2016 se ha ido informando de una cantidad considerable de cepas resistentes, y

sin embargo los tratamientos antes mencionados siguen siendo de elección.

Epidemiología de las infecciones fúngicas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Eduardo Becerril Vargas

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Estudios recientes han demostrado que la histoplasmosis está mucho más extendida de lo que se pensaba, por lo que el conocimiento actual de su distribución es poco preciso. La pandemia del SIDA, el uso de nuevas terapias inmunosupresoras y el incremento del número de personas con trasplantes de órganos sólidos han incrementado el riesgo mundial de histoplasmosis.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria (INER) se realizó un estudio retrospectivo-observacional de personas infectadas por *Histoplasma capsulatum*. El estudio reunió a 61 pacientes con sospecha de histoplasmosis pulmonar e histoplasmosis diseminada.

Los resultados mostraron que el mayor número de casos de histoplasmosis, tanto diseminada como pulmonar, se presentó en personas que tenían entre 30 y 40 años. La principal comorbilidad que presentaron estos pacientes fue el VIH.

La histoplasmosis diseminada (31 de 61 casos) fue la forma más común de presentación, mientras que el síntoma pivote más común fue la disnea, seguida de la fiebre; estos datos son muy importantes ya que permiten tener la sospecha diagnóstica de que pudiera tratarse de una histoplasmosis.

Por otro lado, es importante resaltar que la mayoría de los pacientes (38-40%) eran residentes de la Ciudad de México, y de estos solo el 23% habían tenido un viaje fuera de la ciudad. Estos

cambios en cuanto a la endemidad son muy similares a lo que se ha reportado en otras partes del mundo.

Es necesario mantener una alta sospecha clínica con respecto al diagnóstico diferencial de la Histoplasmosis para evitar diagnósticos erróneos, especialmente en pacientes de alto riesgo, e iniciar una terapia antimicótica temprana. Esto requiere la notificación de casos con histoplasmosis diseminada a fin de crear conciencia entre los médicos.

Resistencia de *Aspergillus* spp a los antifúngicos

Dra. Gloria González González

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

Actualmente, los estudios sobre la resistencia a los antifúngicos proporcionan información útil para ofrecer el mejor tratamiento para un paciente, la búsqueda de nuevos antifúngicos, así como la planeación de pequeños, medianos y grandes programas de vigilancia epidemiológica.

Aspergillus es una causa importante de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos al no recibir el tratamiento adecuado; e inclusive cuando éste es adecuado, el índice de mortalidad se mantiene en 50%.

Se trata de un hongo que está constituido por varias especies, y que actualmente están contenidas en complejos, en donde se tienen especies que son intrínsecamente resistentes a alguno de los antifúngicos o han adquirido un mecanismo secundario de resistencia.

En las últimas décadas, el uso de azoles se consolidó como recomendación para la profilaxis y el tratamiento más adecuado para la aspergilosis pulmonar invasiva. Sin embargo, varios estudios

han revelado casos de resistencia a este grupo de fármacos. Uno de los mecanismos más estudiado de la resistencia está relacionado con las mutaciones en el Gen CYP51A, lo que confiere cambios en el sitio de unión del fármaco.

Las estrategias para disminuir o evitar la resistencia son complejas, pero se sugiere la prevención desde distintos frentes: epidemiológica, de diagnóstico, profiláctico y terapéutico.

Identificación molecular de *Aspergillus* spp

Dra. María del Rocío Reyes-Montes

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Las especies de *Aspergillus* causan un amplio espectro de formas clínicas que pueden ir desde las aspergilosis alérgicas hasta la aspergilosis invasiva crónica. Aunque no se cuenta con los datos exactos, algunos reportes han sugerido el aumento de la presencia de este hongo.

Las especies más reportadas han sido *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. Sin embargo, en la última década ha habido un cambio en la etiología de la Aspergilosis debido a la aparición de especies crípticas en el género *Aspergillus*.

Debido a ello, y para identificar correctamente las especies, Samson y colaboradores proponen llevar a cabo una identificación polifásica que consiste en diferentes pruebas con la ayuda de la genómica, la genética, la ecología, la fisiología, la macro y micromorfología.

Para lidiar con este amplio espectro de especies de *Aspergillus*, con la ayuda de métodos moleculares, se recomienda llevar a cabo la PCR, utilizando los genes de actina, β tubulina; posterior a la secuenciación, se hace la emisión de las secuencias, y una vez con las secuencias editadas se hace un alineamiento con el algoritmo BLAST.

El resultado arrojará una identificación presuntiva del agente etiológico para ver cuál es la especie. Este paso es importante, ya que permite saber si la secuenciación es correcta, esto permite mejorar el análisis, bajar las secuencias que existen de esos genes y compararlo con las especies problema. Posteriormente se realiza un alineamiento múltiple, que llevará a los análisis filogenéticos. No obstante, la identificación polifásica consume mucho tiempo, por lo que es necesario usar otro tipo de marcadores.

La identificación de la especie del género *Aspergillus* requiere un examen molecular porque fenotípicamente no se puede identificar. Esta identificación es importante para estudios epidemiológicos, además de ser clínicamente relevante. En los últimos años se han diseñado varios marcadores moleculares (sondas de ADN), para utilizarse a través de la PCR. El uso de estos marcadores permite detectar el hongo en las primeras fases de la enfermedad. En el laboratorio de la Facultad de Medicina de la UNAM ya se trabaja en el diseño de estas sondas, a partir de marcadores polimórficos.

Aspergilosis invasiva probada y probable en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Características clínicas y desenlaces

Dr. José Arturo Martínez Orozco

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Hoy en día las infecciones fúngicas invasivas representan un costo importante para el sector salud, además de tener una tasa de mortalidad considerable; la Aspergilosis es uno de estos casos. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), del 2013 al 2017 se presentaron infecciones tanto invasivas como no invasivas por *Aspergillus*, destacando la presencia de las especies *fumigatus* y *flavus*.

En el INER los pacientes provenientes del pabellón de tuberculosis son los que presentan más casos de aspergilosis invasiva. Es importante recordar que dependiendo de la deficiencia inmunológica se va a encontrar una mayor predisposición a esta patología.

Los factores de riesgo a considerar son: el inmunocompromiso, el trasplante de órganos sólidos (renal, pulmonar e hígado) y la neutropenia: más de 10 días con menos de 500 neutrófilos, abre la posibilidad en un 70% de contraer aspergilosis pulmonar invasiva. Los cuadros característicos incluyen dolor, fiebre, hemoptisis (expectoración de sangre) lo que puede indicar: cáncer, tuberculosis, aspergilosis o la presencia de otros organismos fúngicos.

Asimismo, se ha observado que factores como las secuelas de tuberculosis y diabetes mellitus tipo 2 están fuertemente asociados con una aspergilosis invasiva probada. En el INER e instituciones similares se debe de considerar mayor sospecha clínica particularmente en los pacientes en estado de choque, además de revisar los marcadores y apoyarse en estudios de imagen TAC para establecer un tratamiento de forma temprana que pueda disminuir el riesgo de muerte.

Mucormicosis

Alexandro Bonifaz

Laboratorio de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México

La mucormicosis es una infección micótica producida por hongos del orden *Mucorales*, el cual produce infecciones oportunistas, invasivas, graves y de evolución rápida. Las variedades clínicas van desde lesiones del tipo rinocerebral (más frecuente), invasión pulmonar, digestiva y cutánea. La principal vía de infección es la respiratoria, pues las esporas de los hongos se encuentran en el ambiente, aunque también

se han registrado casos de transmisión por vía percutánea a través de sitios de inserción de catéteres, quemaduras, inyección de drogas e inclusive picaduras de insecto. Tiene una tasa considerable de morbilidad, pero sobre todo de mortalidad. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la diabetes mellitus descompensada, la leucemia, cáncer, estados de desnutrición avanzada, SIDA, y otro tipo de condiciones que lleven a estados de inmunocompromiso.

En el caso particular de nuestro país, la Diabetes Mellitus Tipo I y II descompensada o con descontrol crónico representa un factor de riesgo muy importante, ya que provoca alteraciones en el sistema inmunológico, predisponiendo a los pacientes a distintos procesos infecciosos.

Las infecciones por *Mucorales* suelen presentarse en enfermos con complicaciones metabólicas (cetoacidosis diabética), ya que estos hongos presentan un crecimiento óptimo a 39°C, en un pH ácido y con un alto contenido de glucosa.

En estos pacientes, la mucormicosis se presenta como un proceso agudo, progresivo y letal, caracterizado por la obstrucción de los vasos sanguíneos, derivando en una isquemia y necrosis tisular adyacente.

Su tratamiento consiste en el control de la ceto-acidosis y/o inmunosupresión, así como la administración altamente recomendada de anfotericina B, aunque también pueden servir otros fármacos como fluconazol, itraconazol, posaconazol y caspofungina. El voriconazol debe evitarse a toda costa, ya que se trata de un inductor.

Mucormicosis en pacientes pediátricos

Dr. Pedro Antonio Martínez Arce

Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

Los mucorales no causan mayor complicación en pacientes inmunocompetentes; sin embargo, en aquellos inmunocomprometidos se pueden presentar infecciones bastante agresivas. Entre las consecuencias que la mucormicosis genera están la trombosis, los infartos y la necrosis en los tejidos que son los receptores de este agente. Se ha descrito que tiene mayor incidencia particularmente en la estación de otoño. En coincidencia con lo mencionado en otras investigaciones, se ha visto que la diabetes mellitus, descontrolada o no, es un factor de riesgo que también afecta a los pacientes pediátricos. En estos pacientes, los estados de acidosis ocasionan que algunos mecanismos de defensa sean atenuados. Un dato relevante es que el segundo grupo más afectado en el hospital son los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas.

Si bien la vía de infección es la respiratoria, la ingestión de estos agentes o incluso la inoculación directa a través del tracto digestivo ha sido documentada. En lo que se refiere a la modalidad gastrointestinal, en el hospital se ha identificado recientemente en dos pacientes prematuros que tuvieron hospitalizaciones muy prolongadas y que suelen presentarse como un cuadro de enterocolitis necrotizante. Con respecto a la cutánea, es necesario insistir en las escaras necróticas que pueden tener edemas circundantes y que pueden incluso tener sangrado al interior de las lesiones.

Con respecto al tratamiento, la anfotericina B es ampliamente recomendada, aunque el hospital ha enfrentado escasez de este fármaco durante el último año. En algunos casos se ha mencionado que la caspofungina puede llegar a utilizarse como un tratamiento de salvamento, pero en realidad no se han visto diferencias muy significativas hasta este momento; en todo caso es recomendable la combinación de cirugía con terapia antimicótica. La buena evolución está íntimamente ligada al diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado.

Coccidioidomycosis. Clínica y diagnóstico de laboratorio

Dr. Rafael Laniado-Laborín

Hospital General de Tijuana, ISESALUD, Baja California, México

De 100 enfermos que tienen coccidioidomycosis, entre el 60-65 % ni siquiera lo sabe, ya que es asintomática y en ocasiones se resuelve en forma espontánea. Un 35% desarrolla neumonía y los médicos suelen pensar que con la administración de antibióticos es suficiente; sin embargo, en algunos casos se convierte en una neumonía por hongos del género *Coccidioides*. De estos, un 5% se convierten en casos pulmonares crónicos con un pronóstico bastante complicado.

¿Cuándo se puede pensar que se trata de coccidioidomycosis? Primero hay que pensar si se trata de una zona endémica, después hay que considerar una serie de signos como la hemoptisis (expectoración de sangre), por ejemplo.

La coccidioidomycosis primaria frecuentemente cursa con manifestaciones dermatológicas. Por lo tanto, si se presenta una neumonía en una zona endémica y además tiene adenopatía y ronchas, o tiene las articulaciones hinchadas, es necesario pensar en este agente. Las formas secundarias (malignas) suelen diseminarse a partir del pulmón; hay casos raros en que el paciente se inoculó el hongo con algún traumatismo y desarrolló un coccidioidoma en ese lugar; por lo tanto, la vía principal de entrada es la pulmonar.

En cuanto a los métodos de diagnóstico, la piedra angular sigue siendo el cultivo y la histología. Con la ayuda de las tinciones habituales se puede identificar al hongo en el tejido obtenido por biopsia.

En lo referente al tratamiento, las guías de referencia en realidad no ofrecen suficiente evidencia

para nada de lo que recomiendan, por lo que es necesario hacer más investigación al respecto.

Coccidioidomycosis. Epidemiología en México

Dra. Laura Rosío Castañón-Olivares

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

La coccidioidomycosis es causada por dos especies de hongos: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Estos hongos son fenotípicamente indistinguibles; por lo tanto, para tener certeza es necesario recurrir a la biología molecular.

Según diversos estudios la principal zona endémica de la coccidioidomycosis en el mundo está concentrada en el sur de Estados Unidos y el norte de México, si bien algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica también son consideradas zonas endémicas, su número de casos reportados es menor. Uno de los principales estudios sobre zonas endémicas fue el realizado por González Ochoa en la década de los cuarenta, en el que relata que aproximadamente un millón de habitantes fueron encuestados en 30, de los 32 estados de la República Mexicana.

Según sus resultados, México consta de cuatro zonas endémicas: Sonora, Sinaloa, y extrañamente Jalisco y Michoacán. No obstante, años después se pondría en duda la endemidad de estos últimos estados, señalando que existe gran movilidad de los humanos, sugiriendo que las personas pudieron haberse infectado en otros estados del norte.

Posteriormente, para poder corroborar que efectivamente México es una zona endémica, se realizaron estudios de epidemiología para conocer los índices de prevalencia, movilidad y mortalidad. Los resultados, en un periodo de seis años, mostraron que en gran parte del país existió al menos un caso de coccidioidomycosis.

1994, fue el último año en que se tienen datos; posterior a esa fecha los casos siguen sin ser notificados oficialmente.

Actualmente se cuenta con una herramienta denominada como “cubos dinámicos”, la cual permite consultar y construir información, y que ofrece la propia Secretaría de Salud Federal.

Así, se cuenta con un registro desde el año 2000 al 2014, periodo en el que la epidemiología ha cambiado. Ahora, el primer estado con el mayor número de casos es Sonora, seguido por Baja California. Durante ese periodo se registraron solamente 307 defunciones debido a esta infección. De todos los estudios epidemiológicos que se han hecho hasta el momento en México, la conclusión ha sido que los únicos estados endémicos son Sonora y Baja California, en los demás estados falta hacer estudios para corroborar su estado endémico.

Endocarditis micótica

Dr. Luis Javier Méndez-Tovar

Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

La endocarditis es una inflamación del endocardio y de las válvulas que regulan el flujo sanguíneo, con una epidemiología que va de 1- 6 casos por cada 100 mil habitantes. Por su etiología se puede clasificar en infecciosa y no infecciosa. En cualquiera de ellas se presentan vegetaciones, que son masas formadas de fibrina, células inflamatorias, y plaquetas; y cuando existe infección el agente biológico se encuentra en el interior de estas masas.

Las fallas endocárdicas en los tejidos o en las válvulas, la trombosis, las cardiopatías reumáticas, o las enfermedades autoinmunes pueden ser factores predisponentes importantes para desarrollar esta condición. La aplicación de catéteres es una constante, y en pacientes que

tiene problemas de tipo renal es cada vez más frecuente, ya que a mayor prevalencia del catéter mayor posibilidad de endocarditis.

Cuando se habla de endocarditis infecciosa las estadísticas mundiales hacen referencia a los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Clínicamente, al inicio de la endocarditis es difícil especificar un diagnóstico; sin embargo, éste usualmente surge cuando ya se está en etapas avanzadas con la presencia de soplos cardiacos y esplenomegalia; este será el momento de solicitar estudios de imagen como ecocardiogramas, radiografías, tomografías y electrocardiogramas.

Si ya se tiene una sospecha clínica es necesario pedir una serología intencionada, orientada hacia el patógeno bajo sospecha. Se ha registrado una baja tasa de micosis en endocarditis, no obstante, se debe prestar atención a su identificación y diagnóstico, ya que pese a su baja frecuencia su mortalidad es alta debido al diagnóstico y tratamiento tardíos.

En México los estudios epidemiológicos son insuficientes y se debería de luchar para que las micosis, particularmente las de tipo invasivo, fueran de reporte obligatorio.

Plataformas diagnósticas en el siglo XXI: perspectivas

Dr. Octavio García González

T4 Oligo

Existe una gran necesidad de diagnósticos certeros, y no solamente de las Micosis, sino de cualquier tipo de infección que se presente en la práctica diaria.

T4 Oligo es una empresa creada por científicos y para científicos, productora de oligonucleótidos, ácidos nucleicos, sondas, genes sintéticos (primera en México y América Latina) y todo lo relacionado a la síntesis de ácidos nucleicos.

Las aplicaciones de esta tecnología pueden aprovecharse en centros de investigación, universidades, la práctica clínica, el sector salud, agropecuario y veterinario.

La empresa ha desarrollado distintas líneas. Una de ellas está enfocada en el desarrollo de kits para diagnóstico genético del tipo “*point of care*”, el cual busca hacer dispositivos prácticos que permitan el “traslado” de los sistemas de diagnóstico. *LUCi* es un ejemplo de ello, ya que se trata de una plataforma integral (procesar, tejido, mucosa, suero, sangre, semillas, menos huesos) que permite procesar una muestra biológica y hacer el análisis por ADN en unos 60 minutos.

El ADN tiene una pureza bastante alta y permite saber si algo es positivo o negativo, incluidas las Micosis. La sensibilidad de este método es aproximadamente del 97%, es decir que tiene una gran capacidad para poder determinar con exactitud que microorganismo existe, además de hacerlo de forma portátil y recargable. El objetivo es poner un equipo en los consultorios para que el médico pueda determinar si la infección es viral, bacteriana, además de su resistencia y sensibilidad a determinados antibióticos.

Oportunidades de financiamiento para proyectos entre México y el Reino Unido

Lic. Sarahí Panecatl
British Council

British Council es una agencia y la única organización británica con base en 145 países, haciéndolos competitivos comparativamente con otras agencias que también financian proyectos. En este sentido, la Newton Fund se conforma

como la parte esencial del Programa Oficial de Asistencia para el Desarrollo del Reino Unido, y cuyo objetivo consiste en promover la creación y desarrollo de sociedades en el ámbito científico y de innovación, al mismo tiempo que busca incentivar el crecimiento económico y el bienestar social.

A través de esta iniciativa Reino Unido busca construir relaciones en términos de investigación e innovación con México a través de programas bilaterales y multilaterales. El fondo cubre una amplia variedad de actividades vinculadas con la investigación, la ciencia y la innovación, como: movilidad de investigadores, desarrollo de habilidades y capacidades a través de capacitación e intercambios de investigadores; colaboración en investigaciones conjuntas sobre temas de desarrollo; programas de innovación para comercializar la ciencia, así como investigación y desarrollo para ciencia aplicada.

Uno de los programas que destaca dentro de la Newton Fund es el llamado *Institutional Links*, el cual permite brindar un financiamiento enfocado en el desarrollo de colaboraciones en investigación e innovación entre instituciones del Reino Unido y México a distintos niveles: grupal, departamental, o institucional, con el objetivo de incentivar la vinculación con el sector comercial y organizaciones sin fines de lucro.

En este sentido, la Newton Fund es el primer fondo enfocado en el desarrollo económico y social, lo que permite enfocar los esfuerzos en el apoyo a proyectos que demuestren una mejora en la calidad de vida de las personas, más que en la generación de dinero.