

Candidiasis y otras infecciones humanas asociadas a biopelículas microbianas

Guillermo Quindós

Unidad de Formación e Investigación «Microbios y Salud» (UFI11/25 MYS), Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Bilbao



guillermo.quindos@ehu.es



Foto de grupo. Algunos de los componentes del grupo. De pie (de izquierda a derecha): Juan Daniel Carton, Marcelo Ortega, Iker De la Pinta, Elena Eraso, Guillermo Quindós, Janire Suárez, Ainara Hernando, Desirée Santano y Katherine Miranda. Sentadas (de izquierda a derecha): Carmen Alonso, Camino Trobajo, Cristina Marcos, Nerea Jauregizar, Sandra Gil y Estibaliz Mateo.

Nuestro grupo de investigación comenzó a desarrollar su labor investigadora en el campo de las micosis humanas en 1990 en el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), con un interés especial en el estudio de la patogenia de las candidiasis, su diagnóstico y tratamiento. Nuestro equipo multidisciplinar está considerado como Grupo de Investigación Consolidado del Sistema Universitario Vasco GIC12 210-IT-696-13 y está formado por profesores e investigadores de los Departamentos de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Farmacología, Medicina Preventiva y Salud Pública, y Medicina, entre los que están Guillermo Quindós (Catedrático de Microbiología), Elena Eraso (Profesora Titular de Microbio-

logía), Nerea Jauregizar (Profesora Agregada de Farmacología), Miguel Montejo (Profesor Titular de Medicina), Lucila Madariaga (Profesora Titular de Microbiología), Estibaliz Mateo (Profesora Agregada Interina de Microbiología), Carlos Rodríguez (Profesor Titular de Medicina Preventiva), Cristina Marcos (Doctora en Bioquímica), Ilargi Miranda (Licenciada en Ciencia y Tecnología de los Alimentos), Juan José Iglesias (Licenciado en Medicina), Guillermo Ezpeleta (Licenciado en Medicina), Aketza Varona (Licenciado en Biología), Marcelo Ortega (Licenciado en Tecnología Médica), Janire De la Torre (Licenciada en Odontología), Sandra Gil (Licenciada en Farmacia), Leyre López Soria (Licenciada en Medicina), Iker De la Pinta (Licenciado en Biología), Camino Trobajo (Licenciada en Biología y Bioquímica) y Juan Daniel Carton (Licenciado en Biología).

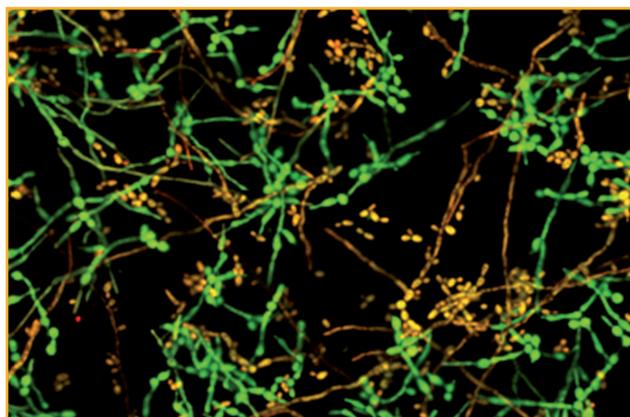


Figura 1. Biopelícula mixta de *Candida albicans* (verde) y *Candida tropicalis* (naranja). Microscopía confocal.

El equipo se estructura en tres líneas de investigación «Epidemiología, patogenia y diagnóstico de las candidiasis y otras infecciones asociadas a biopelículas», «Modelos in vivo para el estudio de la patogenia y la sensibilidad a fármacos antimicrobianos de *Candida* y de otros patógenos (Elena Eraso)» y «Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos in vitro para determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y de otros patógenos (Nerea Jauregizar)».

El objetivo principal es ampliar el conocimiento de la patogenia de las candidiasis y otras infecciones asociadas a biopelículas. Como objetivos secundarios destacan:

1. Ampliar el conocimiento sobre la epidemiología de las candidiasis y de otras infecciones asociadas al desarrollo de biopelículas.
2. Profundizar en el conocimiento de la patogenia de las infecciones asociadas a biopelículas.
3. Mejorar y desarrollar tecnologías que permitan realizar un diagnóstico rápido y correcto de estas enfermedades.
4. Evaluar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos, las bases moleculares de la resistencia microbiana y la búsqueda de alternativas preventivas y terapéuticas que mejoren el pronóstico de estas infecciones.

CANDIDIASIS Y OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS A MATERIALES BIOMÉDICOS

Las candidiasis son cada vez más frecuentes, en pacientes con inmunodeficiencia, situaciones médicas críticas o edades extremas. Estas enfermedades causan una alta mortalidad y se han convertido en un grave problema de salud. Se estima que el 5 % de los pacientes hospitalizados va a desarrollar una infección y que entre el 3 y el 6 % de estas infecciones será una candidiasis invasora. La tasa de mortalidad atribuible oscila entre el 22 y el 33 %, pudiendo llegar a ser del 71 % en enfermos inmunodeficientes. *Candida*

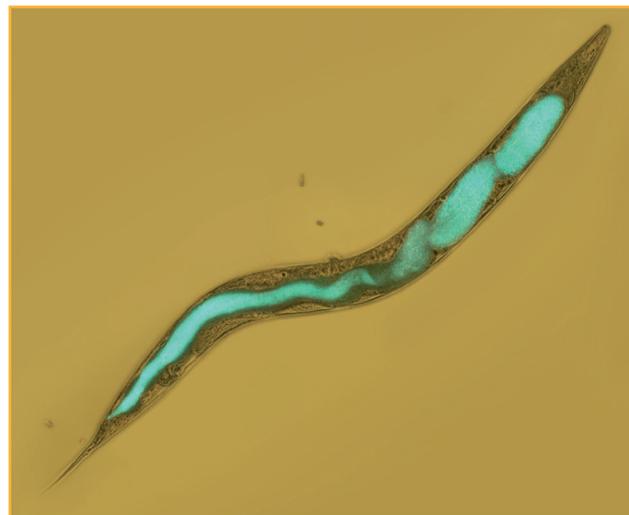


Figura 2. *Caenorhabditis elegans* infectado con *Candida albicans*. Microscopía de contraste de fases y epifluorescencia.

albicans es la especie etiológica predominante pero se está observando una disminución de su frecuencia y un aumento de otras especies, como *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. Nuestro grupo ha participado en varios de los estudios multicéntricos que se han desarrollado en España para conocer los cambios epidemiológicos de las micosis invasoras. Muchas de las candidiasis más severas y recalcitrantes al tratamiento están asociadas a la colonización y formación de biopelículas en catéteres y prótesis. *C. albicans* y *C. parapsilosis* poseen una gran capacidad de adherirse a células y catéteres u otros materiales biomédicos y de producir biopelículas. La gravedad de estas micosis se incrementa con la presencia de resistencias microbiológicas en determinadas especies, como *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* o *C. lusitaniae*, lo que hace necesario un diagnóstico temprano que permita la instauración precoz del tratamiento antifúngico adecuado. La formación de biopelículas fúngicas y la forma de vida celular sésil influye en el desarrollo de características fenotípicas y expresiones génicas diferentes de las de las células de vida libre o planctónica. Las células de vida sésil de las biopelículas presentan una sensibilidad reducida a los fármacos antimicrobianos y a los mecanismos defensivos específicos e inespecíficos del paciente.

El diagnóstico de las micosis invasoras continúa siendo un difícil reto, sobre todo por la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas, la inexistencia de hallazgos radiológicos patognomónicos y la baja sensibilidad y lentitud de los métodos microbiológicos. Las limitaciones inherentes y la escasa sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico tradicionales implican un retraso diagnóstico que muchas veces posterga la instauración del tratamiento antifúngico y la aparición de daños orgánicos irreversibles. Una de las posibles vías de solución de este problema diagnóstico es el desarrollo de técnicas microbiológicas que no necesiten basarse en el cultivo de aquellas muestras clínicas que se consideran significativas o que, si se basan en el cultivo y



Figura 3. Efecto antifúngico de la anidulafungina contra *Candida albicans*. Microscopía electrónica de transmisión.

aislamiento del agente patógeno, reduzcan de una forma significativa el tiempo necesario para alcanzar la identificación de certeza de los aislamientos fúngicos obtenidos. Además, sería importante que aportaran una información adicional valiosa sobre las características de estos aislamientos, como son aquellas propiedades relacionadas con la resistencia potencial a los fármacos antifúngicos, los factores de virulencia o patogenicidad o datos epidemiológicos que mejoren la comprensión de la patogenia y de la epidemiología de las micosis invasoras. Este es otro de los campos donde nuestro grupo desarrolla su labor investigadora. El interés de determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y de otros patógenos productores de biopelículas es elevado pero existen pocos trabajos sobre modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos in vitro que faciliten una terapia personalizada adecuada. Estos modelos han sido empleados para la valoración de la actividad de voriconazol contra *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* basada en curvas de tiempo-letalidad estáticas y para simular diferentes regímenes de dosificación partiendo de parámetros farmacocinéticos conocido. En estos momentos estamos estudiando modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de las equinocandinas empleadas en el tratamiento de las candidiasis invasoras.

PUBLICACIONES RELEVANTES DEL GRUPO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

Quindós G. (2014) Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 31: 42-48.

Quindós G, Eraso E, Ezpeleta G, Pemán J y Sanchez Reus F. (2014) State of the art in the laboratory methods for the diagnosis of invasive fungal diseases. En: Kon K y Rai M (Eds.). *Microbiology for Surgical Infections: Diagnosis, Prognosis and Treatment*. Academic Press / Elsevier. Whaltam, Maryland, EE UU

Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G, Marcos-Arias C, Eraso E, Jauregizar N y Quindós G. (2013) Sertaconazole, a useful antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti-infect Ther* 11: 347-358.

Quindós G, Eraso E, López Soria LM y Ezpeleta G. (2012) Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? *Enferm Infecc Microbiol Clín* 30: 560-571.

Marcos-Arias C, Eraso E, Madariaga L, Carrillo-Muñoz AJ y Quindós G. (2012) In vitro activities of new triazole antifungal agents, posaconazole and voriconazole, against oral *Candida* isolates from patients suffering from denture stomatitis. *Mycopathologia* 173: 35-46.

Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba-Flórez J, Guinea J, et al. (2012) Epidemiology, species distribution, and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 67: 1181-1187.

Souza ACR, Ferreira RC, Gonçalves SS, Quindós G, Eraso E, Bizerra FC, et al. (2012) Accurate identification of *Candida parapsilosis* (*sensu lato*) using mitochondrial DNA and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 50: 2310-2314.

Tellería O, Ezpeleta G, Herrero O, Miranda-Zapico I, Quindós G y Cisterna R. Validation of the PCR-DHPLC method for rapid identification of *Candida glabrata* phylogenetically related species in different biological matrices. *J Chromatograph B* 893-894: 150-156.

Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. (2011) Recomendaciones sobre el diagnóstico de la infección fúngica invasora de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 29: 39.e1-39.e15.

Brena S, Cabezas-Olcoz J, Moragues MD, Fernández de Larrinoa I, Domínguez A, Quindós G, et al. (2011) Fungicidal monoclonal antibody C7 interferes with iron acquisition in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3156-3163.

Cantón E, Pemán J, Quindós G, Eraso E, Miranda-Zapico I, Álvarez M, et al. (2011) Epidemiology, molecular identification and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia: Prospective multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 5590-5596.

Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Quindós G, Eraso E, del Valle O, Santos P, et al. Posaconazole susceptibility of clinical yeast isolates determined by an agar diffusion and microdilution method. *Int J Antimicrob Agents* 37: 271-273.

Marcos-Arias C, Eraso E, Madariaga L, Aguirre JM y Quindós G. (2011) Phospholipase and proteinase activities of *Candida* isolates from denture wearers. *Mycoses* 54: e10-e16.

Marcos-Arias C, Eraso E, Madariaga L y Quindós G. (2011) In vitro activities of natural products against oral *Candida* isolates from denture wearers. *BMC Complement Alternativ Med* 11: 119.

Miranda-Zapico I, Eraso E, Hernández-Almaraz JL, López-Soria LM, Carrillo-Muñoz AJ, Hernández-Molina JM y Quindós G. (2011) Prevalence and antifungal susceptibility patterns of new cryptic species inside the species-complexes *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata* among blood isolates from a Spanish tertiary hospital. *J Antimicrob Chemother* 66: 2315-2322.

Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, et al. (2011) Clinical factors associated with a *Candida albicans* germ tube antibody (CAGTA) positive test in ICU patients. *BMC Infect Dis* 11: 60

Salas V, Pastor FJ, Calvo E, Mayayo E, Quindós G, Carrillo AJ, et al. Anidulafungin in the treatment of experimental invasive infection by *Candida parapsilosis*: in vitro activity, (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan and mannan serum levels, histopathological findings, and in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 4985-4989.

Villar-Vidal M, Marcos-Arias C, Eraso E y Quindós G. (2011) Evaluation of the biofilm-forming ability of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* clinical isolates. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 29: 660-665.

Sánchez Vargas LO, Eraso E, Carrillo Muñoz AJ, Aguirre JM, Gaitán Cepeda LA y Quindós G. (2010) In vitro activity of voriconazole against Mexican oral yeast isolates. *Mycoses* 53: 200-203.