



SECCIÓN ACADÉMICA

***Fusarium*: un fitopatógeno que amenaza la
salud humana**



***Fusarium*: un fitopatógeno que amenaza la salud humana**

Joan E. Rodríguez-Grimaldo*, Gloria M. González*, Alexandra M. Montoya*

DOI: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl25.114-1>

RESUMEN

Fusarium es un hongo patógeno oportunista que ha adquirido relevancia médica en las últimas décadas ligado al aumento de poblaciones en riesgo de desarrollar enfermedades graves por este microorganismo. El tratamiento de infecciones por *Fusarium* spp. es actualmente un reto para la clínica debido a la alta resistencia que presentan ante los antifúngicos disponibles. El estudio de los mecanismos de resistencia asociados a las diferentes especies de *Fusarium* representa una gran área de oportunidad para la ciencia actual.

Palabras clave: *Fusarium*, micosis, infección, resistencia, tratamiento.

Los hongos son organismos saprófitos encontrados normalmente como parte de ecosistemas silvestres y agrícolas, algunos incluso como parte de la microbiota humana. Existen especies de hongos microscópicos que han sido asociados a enfermedades en humanos, animales y plantas. Muchas veces, las enfermedades en humanos provienen del contacto con los hongos ambientales.

Fusarium spp. es un hongo que primariamente se categoriza como fitopatógeno. Esta característica le otorga relevancia ya que las enfermedades en plantas y cosechas representan importantes pérdidas económicas. Además, diversas especies de *Fusarium* son potencialmente microorganismos oportunistas

ABSTRACT

Fusarium is an opportunistic pathogenic fungus that has acquired clinical relevance in the last decades due an increase of the risk populations susceptible to develop severe illness from this microorganism. The treatment of *Fusarium* spp. infections is a challenge because of antimicrobial resistance against the available antifungals. The study of the resistance mechanisms of action associated to the different species of *Fusarium* are an area of opportunity for innovative and current research.

Keywords: *Fusarium*, mycosis, infection, resistance, treatment.

capaces de generar infecciones en animales y humanos. En seres humanos, pueden presentarse como superficiales, localizadas y diseminadas; estas últimas se manifiestan principalmente en pacientes inmunocomprometidos (Nucci y Anaissie, 2007).

EL GÉNERO *FUSARIUM*

Fusarium es un hongo filamentosos de reproducción asexual, que comprende más de 100 especies diferentes. Estos organismos tienen una distribución mundial y se aíslan de sustratos orgánicos, suelos y agua. Los miembros de este género tienen una distribución en regiones templadas y tropicales (Nelson, Dignani y Anaissie, 1994).

* Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.
Contacto: amontoya.me5029@uanl.edu.mx

En cultivos a temperatura ambiente producen colonias vellosas, con una tasa de crecimiento y pigmentación variable según la especie (figura 1). Microscópicamente, *Fusarium* spp. puede presentar una variedad de estructuras, entre las que se encuentran: 1) hifas hialinas y septadas, 2) macroconidios septados de formas diversas, aunque predominan la forma de canoa o media luna, 3) mesoconidios, similares a los macroconidios en forma, pero de menor tamaño y constituidos por una o dos células, 4) microconidios ovales o en forma de huso, 5) fiálides, que son las células a partir de las cuales nacen los conidios, y 6) clamidosporas, que son estructuras de resistencia con doble pared gruesa, lisa o rugosa, y se encuentran de manera solitaria, en pareja o en racimo (figura 2) (Tapia y Amaro, 2014). La presencia y organización de estas estructuras en medios de cultivo adecuados, además de los posibles pigmentos producidos, son características morfológicas que permiten la identificación fenotípica de las diferentes especies de este hongo.



Figura 1. Colonia de *Fusarium* spp. Se puede apreciar la producción de pigmento amarillo (fuente: JERG).



Figura 2. Micrografía de *Fusarium* spp. Se pueden observar las hifas hialinas delgadas y tabicadas, así como los conidios (fuente: JERG).

***FUSARIUM* COMO FITOPATÓGENO**

Diferentes especies de *Fusarium* han sido reconocidas como importantes patógenos de plantas. Las principales enfermedades causadas por este hongo en plantas incluyen la marchitez vascular y el tizón. Éstas son enfermedades que pueden causar manchas, marchitamiento, pudrición y muerte en cualquier estructura de la planta: hojas, flores, frutos, tallos, granos, e incluso la planta completa. Son también enfermedades que pueden afectar en cualquier etapa del desarrollo de la planta antes, durante y después de la cosecha. Las principales especies fitopatógenas que se han reportado son *F. graminearum* y especies del complejo *F. oxysporum*.

La Sociedad Fitopatológica Americana estima que existen alrededor de 200 tipos de plantas susceptibles a daño por *Fusarium*, y de éstas, aproximadamente 80 representan cultivos de importancia económica. Algunos de los cultivos afectados son el maíz, trigo, cebada, agave y cucurbitáceas, como el pepino, calabaza y sandía, entre muchos otros (The American Phytopathological Society, 2019).

Se ha reportado, por ejemplo, la afectación de 50% del producto en cultivos de frijol; de hasta 80% en cultivos de piña y casi 70% de granos de trigo. En México, los pocos reportes que existen de afectación a cultivos han evidenciado la contaminación de 5 a 76% en grano de maíz y de 40 a 100% en cultivos de agave (Senasica, 2003; Hernández-Delgado *et al.*, 2007). Las enfermedades en plantas por *Fusarium* pueden representar pérdidas importantes en cultivos que llegan a abarcar miles de hectáreas y millones de dólares (Sader, 2017).

FUSARIOSIS: LAS ENFERMEDADES CAUSADAS EN HUMANOS

Las especies de mayor importancia médica son aquéllas que comprenden el complejo de especies *Fusarium solani* (CEFS), *Fusarium oxysporum* (CEFO) y la especie *Fusarium verticillioides*, perteneciente al complejo *Fusarium fujikuroi* (CEFF) (Martínez-Hernández, Caro-Sánchez y Bonifaz, 2014) (tabla I).

La presentación clínica de una fusariosis suele ser variada y dependerá del mecanismo de transmisión y del estado inmunológico del paciente. Las infecciones por *Fusarium* pueden ser clasificadas como superficiales (por ejemplo, onicomicosis), localizadas (por ejemplo, queratitis), o invasivas/diseminadas (por ejemplo, fungemia).

En personas inmunocompetentes, las infecciones más frecuentes por *Fusarium* spp. suelen ser la onicomicosis y la queratitis. La onicomicosis es una infección de la uña por invasión de las estructuras del hongo, que puede causar cambios de color, engrosamiento y destrucción de la uña. Generalmente esta enfermedad se asocia a mala higiene y la acumulación de humedad en los pies y manos. La queratitis se origina generalmente por la inoculación del hongo mediante algún traumatismo o abrasión en la córnea, y están altamente asociadas al uso de lentes de contacto y el mal cuidado o poca higiene durante su uso. Durante esta enfermedad, el hongo puede producir úlceras sobre la superficie

Tabla I. Enfermedades causadas por *Fusarium* spp., sus principales manifestaciones clínicas y factores de riesgo.

Enfermedad	Especies frecuentemente asociadas	Manifestaciones clínicas	Factores de riesgo
Queratitis	<i>F. solani</i> <i>F. oxysporum</i> <i>F. moniliforme</i> <i>F. dimerum</i> <i>F. chlamydosporum</i> <i>F. temperatum</i>	Dolor intenso, enrojecimiento del ojo, sensibilidad a la luz, disminución de la visión.	Traumatismo, uso de lentes de contacto, tratamiento con corticosteroides.
Endoftalmitis	<i>F. oxysporum</i> <i>F. solani</i>	Dolor intenso, enrojecimiento del ojo, sensibilidad a la luz, disminución de la visión. Puede llegar a ceguera.	Queratitis.
Onicomicosis	<i>F. solani</i> <i>F. oxysporum</i> <i>F. moniliforme</i> <i>F. dimerum</i> <i>F. chlamydosporum</i> <i>F. temperatum</i>	Engrosamiento y decoloración de las uñas.	Humedad y mala higiene.
Fusariosis diseminada	<i>F. solani</i> <i>F. oxysporum</i> <i>F. verticillioides</i>	Fiebre, fungemia, lesiones de la piel, invasión a órganos. Enfermedad con alto índice de mortalidad.	Neutropenia y enfermedades hematológicas malignas.

de la córnea y migrar a zonas más profundas donde generará una inflamación importante, acumulación de pus y destrucción de la córnea. Esta enfermedad pudiera complicarse y evolucionar a endoftalmitis, que es una inflamación dentro del globo ocular, e incluso producir ceguera.

Los casos de enfermedades invasivas o diseminadas causadas por *Fusarium* han aumentado en frecuencia a lo largo de las últimas dos décadas, ya que han ido de la mano con el aumento en el número de personas que presentan algún factor de riesgo predisponente para el desarrollo de estas enfermedades. Algunos factores de riesgo que se han encontrado asociados con la fusariosis son la diabetes, algún inmunocompromiso o inmunosupresión, o el tratamiento con corticosteroides y quimioterapia. Las enfermedades por hongos en estos pacientes suelen ser diseminadas, con una variedad de signos y síntomas en relación a los sistemas u órganos afectados, e involucran una alta mortalidad. Todo esto debido en parte al retraso en el diagnóstico, a las pocas alternativas de tratamiento existentes y a la severa inmunosupresión que presentan estos pacientes.

Las infecciones diseminadas como la fungemia se presentan principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas, y esporádicamente en pacientes que presentan quemaduras extensas. Algunas de las manifestaciones clínicas de la fusariosis diseminada son la fiebre, lesiones cutáneas, neumonía, inflamación de los músculos, abscesos cerebrales y meningitis. Aun y cuando cualquier órgano puede ser afectado, los sitios más frecuentes de infección son la piel (70-90%) y los pulmones (70-80%) (Dignani y Anaissie, 2004). En estos grupos de pacientes, las infecciones tienen un pronóstico desfavorable, ya que la tasa de mortalidad puede ser de hasta 75% (Dabas, Bakhshi y Xess, 2016).

EL GRAN RETO: EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la fusariosis no está enteramente definido, debido a la resistencia intrínseca a antifúngicos que han demostrado poseer las diferentes

especies de *Fusarium*. Existen diferentes clases de antifúngicos, con diferentes mecanismos de acción, rutinariamente empleados para el tratamiento de las enfermedades por hongos. Una de éstas son los azoles, los cuales son ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por muchos otros hongos.

Fusarium es un microorganismo con un perfil de susceptibilidad antifúngica *in vitro* reportado como resistente a la mayoría de los antifúngicos empleados actualmente para el tratamiento de diversas micosis. Sin embargo, se ha observado que distintas especies pueden presentar diferentes patrones de susceptibilidad. Por ejemplo, *Fusarium solani* y *Fusarium verticillioides* presentan resistencia al itraconazol y fluconazol, y miembros de los complejos *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* se han reportado como resistentes también al posaconazol. En términos generales, el antifúngico con mayor actividad y eficacia *in vitro* es el voriconazol, aun y cuando es importante destacar que la respuesta a este antifúngico puede ser variable entre diferentes especies y aislamientos del hongo (Duarte *et al.*, 2014; Al-Hatmi *et al.*, 2017).

No existen estudios clínicos que evalúen la eficiencia de la terapia antifúngica en fusariosis, por lo que el tratamiento está principalmente basado en reportes de casos con terapia exitosa. Muchos de estos reportes destacan al voriconazol y a la anfotericina B como los antifúngicos más efectivos (Guarro, 2013). Con base en estos diversos estudios, el voriconazol ha sido sugerido como la primera línea de tratamiento contra las fusariosis, aun sobre la anfotericina B debido al potencial tóxico de este último (Tortorano *et al.*, 2014).

Si bien el tratamiento con voriconazol ha sido hasta ahora el más efectivo para el tratamiento de estas enfermedades, cabe destacar la alta resistencia a los azoles que pueden presentar los diferentes aislamientos de *Fusarium*. El impacto de esto ha llevado a la categorización de aislamientos multidrogoresistente (Antequera *et al.*, 2015). Esto ha complicado más el tratamiento de las infecciones causadas por este hongo.

El mecanismo de acción general de los azoles es la inhibición de una enzima llamada lanosterol 14-alfa-desmetilasa, la cual está involucrada en la oxidación del lanosterol como paso en la formación de ergosterol (figura 3). El ergosterol es un lípido esencial para la membrana celular de los hongos: la disminución de ergosterol resultado de la actividad de los azoles afecta la estabilidad estructural de la membrana celular, llevando a la muerte del hongo (Hollomon, 2017).

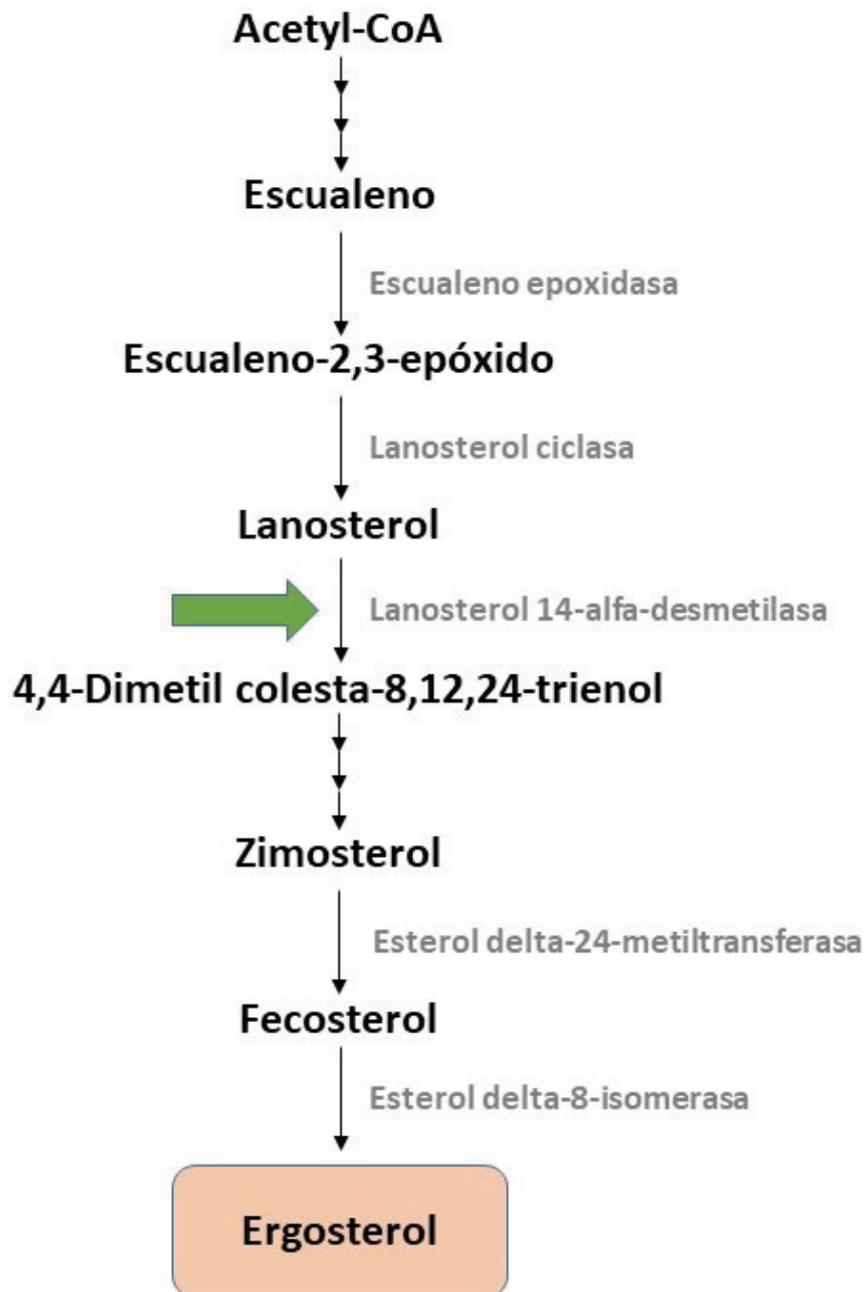


Figura 3. Vía de síntesis del ergosterol. La flecha indica el blanco de inhibición de los azoles (fuente: AMM).

La resistencia a antifúngicos ha sido asociada a tres principales mecanismos: (1) mutaciones en la proteína blanco, (2) aumento en la producción de proteína blanco, o (3) aumento en la producción de bombas de flujo, que se encargan de expulsar moléculas dañinas –como los antifúngicos– al exterior de la célula. Se ha demostrado, por ejemplo, que mutaciones o supresión del gen de la enzima lanosterol desmetilasa confiere resistencia a azoles en otros hongos patógenos como *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*. Las bombas de flujo clasificadas como transportadores ABC o transportadores MFS también han estado implicadas en la resistencia a azoles en *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y diferentes especies de *Candida* (Ammar *et al.*, 2013).

A la fecha, la resistencia a azoles en *Fusarium* spp. se ha asociado a mutaciones en la enzima lanosterol desmetilasa; sin embargo, esto sólo se ha demostrado en aislamientos provenientes del medio ambiente y contra azoles de uso agrícola. No existen estudios sobre mecanismos de resistencia en especies de *Fusarium* patógenos en seres humanos y azoles de uso clínico.

CONCLUSIONES

La amplia distribución en el medio ambiente de algunas especies de *Fusarium* conlleva a un alto índice de exposición a éstos por parte de los seres humanos. Si bien se requieren factores de riesgo particulares para el desarrollo de enfermedades en personas sanas, como el mal uso de lentes de contacto o lesiones previas en córnea, son microorganismos importantes como causa de enfermedades en personas con algún cuadro de inmunocompromiso, en quienes se ha reportado una mortalidad que llega a superar 75%.

Hoy en día, el tratamiento de las fusariosis representa un gran reto para la clínica debido a la alta resistencia de *Fusarium* a los diferentes antifúngicos disponibles para el manejo de micosis severas. El estudio de los mecanismos de resistencia presentes

en *Fusarium* spp. es aún un área muy incipiente; sin embargo, las primeras aproximaciones se han realizado en *Fusarium* de importancia agrícola, por lo que existe una gran área de oportunidad para explorar los perfiles de susceptibilidad en las diferentes especies de *Fusarium* causantes de patología humana y los posibles mecanismos moleculares por los que genera resistencia.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Lozano, T.G., y Oroval, E.A. (2013). Fusariosis: infecciones por *Fusarium* spp. Una breve nota. *Rev Lab Clin.* 6(4):185-186.
- Martínez-Hernández, L., Caro-Sánchez, C.H., y Bonifaz, A. (2014). Infecciones por *Fusarium*. *Dermatol Rev Mex.* 58(5):432-442.
- Pérez-Balbuena, A.L., Vanzzini-Rosano, V., de Jesús Valadéz-Virgen, J., *et al.* (2009). *Fusarium keratitis* in México. *Cornea.* 28(6):626-630.
- Tapia, C., y Amaro, J. (2014). Género *Fusarium*. *Rev Chil Infect.* 31(1):85-86.

REFERENCIAS

- Al-Hatmi, A., *et al.* (2017). Antifungal susceptibility testing of *Fusarium*: a practical approach. *J Fungi.* 3(2):19.
- Ammar, G., *et al.* (2013). Identification of ABC transporter genes of *Fusarium graminearum* with roles in azole tolerance and/or virulence. *PLoS ONE.* 8(11):1-13. Doi: 10.1371/journal.pone.0079042.
- Antequera, P., *et al.* (2015). Multidrug resistant *Fusarium keratitis*. *Arch Soc Española Oftalmol.* 90(8):382-384.
- Dabas, Y., Bakhshi, S., y Xess, I. (2016). Fatal cases of bloodstream infection by *Fusarium solani* and review of published literature. *Mycopathologia.* 181(3):291-296.
- Dignani, M.C., y Anaissie, E. (2004). Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 10:67-75.
- Duarte, A., *et al.* (2014). Susceptibilidad *in vitro* a cinco antifúngicos de aislamientos del complejo *Fusarium solani* provenientes de úlceras corneales. *Rev Soc Venez Microbiol.* 34(2):75-80.

- Guarro, J. (2013). Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 32:1491-1500.
- Hernández-Delgado, S., et al. (2007). Incidencia de hongos potencialmente tóxicos en maíz (*Zea mays* L.) almacenada y cultivado en el norte de Tamaulipas, México. *Rev Mex Fitopatol*. 25(2):127-133.
- Hollomon, D. (2017). Does agricultural use of azole fungicides contribute to resistance in the human pathogen *Aspergillus fumigatus*? *Pest Manag Sci*. 73(10):1987-1993. Doi: 10.1002/ps.4607.
- Martínez-Hernández, L., Caro-Sánchez, C. H., y Bonifaz, A. (2014). Infecciones por *Fusarium*. *Dermatol Rev Mex*. 58(5):432-442.
- Nelson, P.E., Dignani, M.C., y Anaissie, E.J. (1994). Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev*. 20(4):695-704.
- Nucci, M., y Anaissie, E. (2007). *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 20(4):695-704.
- Sader. (2017). *Fusariosis de las musáceas*. Disponible en: <https://prod.senasica.gob.mx/SIRVEF/ContenidoPublico/Fichas%20tecnicas/Ficha%20T%C3%A9cnica%20Fusariosis%20de%20las%20mus%C3%A1ceas.pdf>
- Senasica. (2003). *Marchitez del agave*. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/244026/Ficha_Tecnica_Fusarium_oxysporum_en_agave_Versi_n_FINAL.pdf
- Tapia, C., y Amaro, J. (2014). Género *Fusarium*. *Rev Chil Infect*. 31(1):85-86.
- The American Phytopathological Society. (2019). Fungal Diseases, Ascomycota. Disponible en: <https://www.apsnet.org/edcenter/disandpath/fungalasco/Pages/default.aspx>.
- Tortorano, A.M., et al. (2014). ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* and others. *Clin Microbiol Infec*. 20(Suppl 3):27-46.