

# Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica

José Pontón y Guillermo Quindós

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco. Bilbao. Vizcaya. España.

La resistencia a los antifúngicos presenta implicaciones importantes en la morbilidad y la mortalidad de las micosis; las consecuencias clínicas de esta resistencia se observan en los fallos en el tratamiento y en los cambios en la prevalencia de las especies fúngicas. Desaparecidas en gran medida las resistencias al fluconazol asociadas con el tratamiento y la profilaxis de la candidiasis orofaríngea en pacientes infectados por el VIH, los estudios recientes con aislamientos de hemocultivos sugieren que la resistencia a los antifúngicos no supone un problema terapéutico significativo. Sin embargo, los hongos son organismos que presentan una gran plasticidad ante los cambios ambientales y se han descrito mecanismos de resistencia a los principales grupos de antifúngicos. Por analogía con lo observado con los antibacterianos, el uso más frecuente de antifúngicos podría producir un aumento en la resistencia microbiana a estos fármacos.

**Palabras clave:** Antifúngicos. Resistencia. Mecanismos. Azoles. Polienos. Equinocandinas.

## Mechanisms of resistance to antifungal therapy

Resistance to antifungal agents has important implications in morbidity and mortality associated with mycoses. The clinical consequences of this resistance can be observed in treatment failure and changes in the prevalence of fungal species. Resistances to fluconazole associated with the treatment and prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV infection have largely disappeared, and recent studies with isolates from blood cultures suggest that resistance to antifungal agents does not constitute a significant therapeutic problem. However, fungi are organisms that present great plasticity with regard to environmental changes, and mechanisms of resistance to the main groups of antifungal agents have been described. Through analogy with what has been observed with antibacterial agents, more frequent use of antifungal agents could increase microbial resistance to these drugs.

**Key words:** Antifungal agents. Resistance. Mechanisms. Azoles. Polyenes. Echinocandins.

En las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia de las micosis, que se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunodebilitados<sup>1,2</sup>. A modo de ejemplo y teniendo en cuenta únicamente las micosis más frecuentes en nuestro medio, se ha descrito una mortalidad del 49% en pacientes con candidiasis sistémica y ésta asciende al 50-100% en enfer-

mos con aspergilosis invasora<sup>3,4</sup>. Un variado número de factores son responsables del mal pronóstico que presentan las micosis invasoras. Entre estos factores destacan la dificultad diagnóstica, la deficiencia inmunológica de gran parte de los pacientes y la alta tasa de fallos terapéuticos.

El desarrollo de resistencias a los antifúngicos es un hecho inevitable, dada la gran capacidad de adaptación a los cambios ambientales que presentan los hongos. El conocimiento de la resistencia a los antifúngicos es esencial para el desarrollo de estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces que eviten los problemas que están apareciendo en la actualidad con las micosis por hongos resistentes. En la resistencia del hongo al antifúngico desempeñan un papel muy importante factores del hongo como la resistencia innata o primaria (presente antes de la exposición al antifúngico) y la adquirida (desarrollada tras el contacto con el antifúngico), la especie fúngica, el tamaño de la población fúngica, el cambio fenotípico y la capacidad para formar biopelículas (fig. 1). Sin embargo, desde el punto de vista clínico es necesario considerar, no sólo la resistencia *in vitro* sino también la resistencia clínica, ya que el tratamiento depende no sólo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antifúngico sino de otros factores como la penetración y distribución del fármaco, su naturaleza fungistática o fungicida, su mecanismo de acción y la interacción con otros fármacos, así como del estado del sistema inmunitario del paciente, del lugar de la infección y del potencial incumplimiento terapéutico (fig. 1)<sup>5</sup>.

El desarrollo de moléculas con actividad antifúngica se ha producido mucho más lentamente que el de antibacterianos, y aunque el número de antifúngicos ha ido aumentando en las últimas décadas (fig. 2), la mayoría pertenece a un grupo limitado de familias que comparten mecanismos de acción y, por tanto, de resistencia<sup>6</sup>.

## Resistencia a los antifúngicos en las micosis superficiales

La resistencia a los antifúngicos en pacientes con micosis superficiales es actualmente un fenómeno infrecuente, pero tuvo una gran importancia hace una década en pacientes con sida y candidiasis superficiales tratados profilácticamente con azoles<sup>7</sup>. La candidiasis orofaríngea, con una complicación esofágica habitual, era la infección oportunista más frecuente en las personas infectadas por el VIH y afectaba a la práctica totalidad de los pacientes<sup>8</sup>. El fluconazol fue el fármaco de elección para el tratamiento y profilaxis de la candidiasis orofaríngea, y se describió hasta un 41% de resistencias al fluconazol en los aislamientos clínicos de estos pacientes<sup>7</sup>. Dado que algunas especies del género *Candida*, como *C. krusei* y *C. glabrata*, son menos sensibles al fluconazol que *C. albicans*, se observó un aumento de la incidencia de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* en muestras orofaríngeas de pacientes colonizados y con candidiasis orofaríngea tratados con fluconazol<sup>9</sup>. La introducción de la terapia antirretroviral de alta actividad ha pro-

Financiación del proyecto PI030662/2003: Fondo de Investigación Sanitaria, y proyectos G03/075, subproyecto «Infección y trasplante. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos (RESITRA)» y C03/10, subproyecto «Utilidad de la serología anti-*Candida* y de la detección de galactomanano en el diagnóstico y la definición de grupos de riesgo de infecciones invasoras por *Candida* y/o *Aspergillus* en pacientes con neoplasias hematológicas» del Fondo de Investigación Sanitaria (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa), Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dr. J. Pontón.  
Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología.  
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.  
Apartado 699. 48080 Bilbao. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: jose.ponton@ehu.es

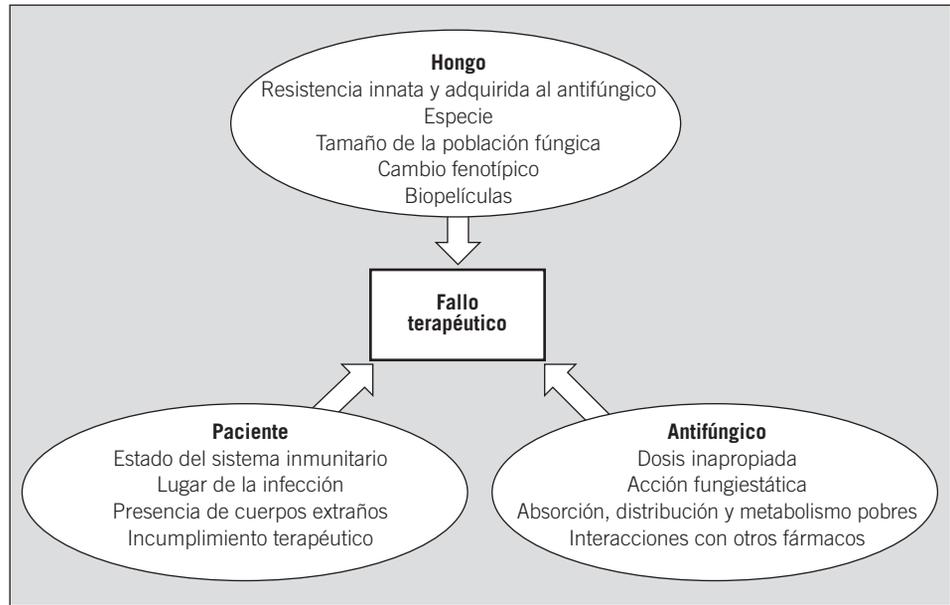


Fig. 1. El fracaso terapéutico en las micosis

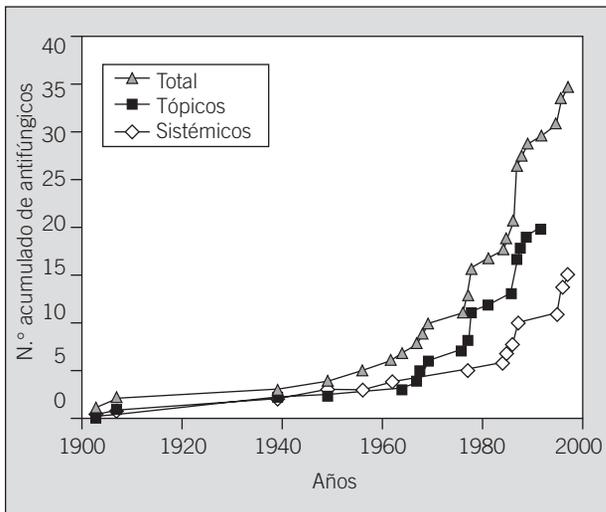


Fig. 2. Evolución del número de antifúngicos.

ducido una disminución en la frecuencia de las candidiasis y de la resistencia al fluconazol en los pacientes infectados por el VIH<sup>10</sup>.

La candidiasis vulvovaginal es una presentación frecuente en mujeres en edad reproductora que suele tratarse con azoles. A pesar de la frecuencia en su presentación y del amplio uso de antifúngicos azólicos, no se ha observado un aumento en la resistencia a estos antifúngicos<sup>11</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las vulvovaginitis recurrentes son un problema médico importante y que las infecciones producidas por *C. glabrata* y otras especies diferentes de *C. albicans* menos sensibles al fluconazol están aumentando en frecuencia.

#### Resistencia a los antifúngicos en las micosis sistémicas

Dado que la candidiasis sistémica es la micosis invasora más importante, la profilaxis y el tratamiento con fluconazol

de un gran número de pacientes también ha aumentado las resistencias a este antifúngico y el aislamiento de especies diferentes de *C. albicans*<sup>12</sup>. Sin embargo, el aislamiento de *C. krusei*, especie resistente al fluconazol, en hemocultivos continúa siendo infrecuente.

La resistencia a los polienos ha surgido en paralelo al aumento de infecciones fúngicas causadas por hongos emergentes como *Trichosporon asahii*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Aspergillus terreus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis* y *Scedosporium*<sup>13</sup>. Muchos de estos hongos presentan una resistencia primaria a la amfotericina B y pueden causar infecciones sistémicas que presentan una alta mortalidad<sup>5</sup>.

#### Mecanismos de acción y resistencia

##### Griseofulvina

Fue el primer fármaco con actividad específica para los hongos. Su espectro de acción se reduce casi exclusivamente a los dermatófitos. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud pero se cree que interfiere con el ensamblaje de los microtúbulos<sup>14</sup>.

##### Flucitosina

La flucitosina o 5-fluorocitosina es un antifúngico que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos en la célula fúngica. Para ejercer su acción, este antifúngico debe ser tomado por la célula fúngica para convertirlo en 5-fluorouracilo, que se incorpora al ARN y afecta a la timidilato sintasa. Su espectro de acción se reduce a los géneros *Candida* y *Cryptococcus*, levaduras que poseen la citosina permeasa necesaria para internalizar el fármaco, y la uracil fosforribosil transferasa para convertir el 5-fluorouracilo en un sustrato apropiado para la síntesis de los ácidos nucleicos.

La resistencia a este antifúngico se creía bastante común, pero estudios recientes obtenidos con la metodología propuesta por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de EE.UU. han observado que el 8% de los aislamientos de *Candida* procedentes de hemocultivos obtenidos en hospitales estadounidenses son resistentes a la flucitosina, mientras que el porcentaje observado en Eu-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800613>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800613>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)