

Revisión

Manuel Cuenca-Estrella

Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias

Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III

RESUMEN

La existencia de diferentes alternativas terapéuticas ha modificado el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas. Las indicaciones de los antifúngicos varían según la especie causante y su perfil de sensibilidad. Por ello, el conocimiento del mecanismo de acción, de la sensibilidad y de los mecanismos de resistencia a los diferentes antifúngicos es imprescindible en la práctica clínica diaria. Anfotericina B sigue siendo el antifúngico con mayor espectro de actividad, es un compuesto fungicida y apenas se han descrito microorganismos resistentes. Los triazoles también muestran un espectro amplio, aunque su uso masivo en algunas indicaciones ha hecho que aparezcan cepas y especies de levaduras resistentes a fluconazol y de hongos filamentosos resistentes a itraconazol. Las equinocandinas tienen efectos fungicidas en levaduras y fungistáticos en hongos filamentosos, y la resistencia secundaria a estos antifúngicos es poco común.

PALABRAS CLAVE: anfotericina B, equinocandinas, azoles

Antifungal agents in the treatment of systemic infections: Relevance of mechanism of action, activity profile and resistances

ABSTRACT

The availability of different therapeutic alternatives has modified the treatment of systemic fungal infections. The recommendations of antifungal therapy vary according to species which causes the mycosis and its susceptibility. Consequently, the knowledge of action mechanism, activity profile and resistances to antifungal agents are essential for

the clinical practice. Amphotericin B is the antifungal agent exhibiting the broadest spectrum of activity, it is a fungicidal drug and resistances have been hardly ever described. The triazoles compounds also have a broad spectrum, but their massive use for some therapeutic indications has led to emergence of strains and species of yeasts with resistance to fluconazole and of filamentous fungi itraconazole resistant. The echinocandins exhibit fungicidal effects for yeasts and a fungistatic activity against moulds, and secondary resistance to these agents is uncommon.

KEYWORDS: amphotericin B, echinocandins, azole agents

INTRODUCCIÓN

La aparición de nuevos antifúngicos en los últimos años ha modificado profundamente el campo de la micología médica. Hasta finales del siglo XX, no existían muchas alternativas terapéuticas para tratar una infección fúngica sistémica. Anfotericina B deoxicolato, fluorocitosina y azoles como miconazol y ketoconazol se empleaban en las micosis sistémicas, mostrando una eficacia reducida ya que su toxicidad limitaba la cantidad de fármaco que podía administrarse a los enfermos. Por ello, en las últimas dos décadas se han desarrollado nuevos fármacos y nuevas formulaciones de antifúngicos, más eficaces y de menor toxicidad, que han permitido mejorar el pronóstico de los enfermos con micosis invasoras¹.

Hasta el año 1990, anfotericina B convencional era el fármaco de referencia en el tratamiento de las micosis profundas. Comercializado en 1957, su actividad fungicida y su amplio espectro de acción que incluye la mayor parte de las especies patógenas para el ser humano, le convirtió en la principal, sino única, alternativa en el tratamiento de las micosis profundas. En el año 1964 apareció la fluorocitosina, fármaco activo sólo frente a levaduras y con un mecanismo de acción que favorece el desarrollo de resistencias, por lo que pronto fue relegado a un papel secundario, en tratamientos combinados que solían incluir anfotericina B. Al iniciarse la década de los 80 del siglo XX, se comercializaron ketoconazol y miconazol, fármacos activos frente a levaduras y algunas

Correspondencia:
Servicio de Micología, Centro Nacional de
Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra.
Majadahonda-Pozuelo Km. 2. 28220
Majadahonda (Madrid), España.
Tfno: + 34-91-8223726.
Fax: + 34-91-5097966.

E-mail: mcuenca-estrella@isciii.es

especies de hongos miceliales, pero que por eficacia, toxicidad y propiedades farmacocinéticas aportaron poco a los fármacos ya existentes. Debe indicarse que durante estas décadas se descubrieron y desarrollaron decenas de moléculas antifúngicas, polienos e imidazoles principalmente, pero que por toxicidad o por inadecuadas propiedades farmacológicas no llegaron a comercializarse o sólo lo hicieron en presentaciones tópicas para tratar tiñas y otras dermatomycosis^{2,3}.

A principios de los años 90 se produjo una auténtica revolución. En primer lugar aparecieron las formulaciones lipídicas de anfotericina B, nueva presentación de este polieno, que manteniendo su efecto y espectro de actividad, reduce el efecto tóxico de la formulación convencional, que había sido el principal inconveniente de la anfotericina B convencional. En esos mismos años se comercializan fluconazol e itraconazol, primeros azoles de la familia de los triazoles que empezaron a utilizarse en el tratamiento de la candidiasis profunda y de otras infecciones fúngicas. Fluconazol fue el primer antifúngico sistémico con toxicidad reducida y con un excelente perfil farmacocinético, lo que supuso un cambio trascendental al disponer de una nueva alternativa terapéutica con formulaciones oral e intravenosa, que eran muy bien toleradas por lo enfermos^{1,4}.

En la primera década del siglo XXI se han comercializado dos nuevos triazoles de uso sistémico, voriconazol y posaconazol, así como tres moléculas pertenecientes a una nueva clase de antifúngicos, las candinas, con un mecanismo de acción novedoso y un buen perfil de seguridad^{5,6}.

Actualmente, se dispone de una decena de fármacos para tratar las infecciones fúngicas invasoras. Ante esta abundancia de alternativas, la mayor parte de los de los prescriptores de antifúngicos reconocen tener dudas sobre las propiedades microbiológicas de estos fármacos^{7,8}. Las cuestiones más habituales son las relacionadas con el mecanismo de acción, el espectro de actividad y las resistencias a los antifúngicos. En este texto se revisan y actualizan estos puntos, que deben ser tomados en cuenta a la hora de tratar un paciente con una infección fúngica. También se incluye un breve apartado sobre los antifúngicos que se encuentran en desarrollo en la actualidad y que pueden ser comercializados en los próximos años.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

Polienos

Los polienos son moléculas macrólidas con cadenas insaturadas con una gran actividad antifúngica. Existen cientos de compuestos de esta clase cuyas características son una escasa biodisponibilidad digestiva, una baja solubilidad en agua y su toxicidad, lo que obligó a detener el desarrollo de casi todas estas moléculas, a excepción de anfotericina B y de nistatina⁹⁻¹². Nistatina en su formulación convencional produce unos efectos tóxicos tan graves que no puede emplearse en infusión parenteral y sólo se emplea en forma de ungüentos o

soluciones en infecciones superficiales. Anfotericina B se licenció como fármaco de uso clínico a pesar de su toxicidad y escasa solubilidad, siendo el primer y casi único tratamiento eficaz de las infecciones fúngicas sistémicas a mediados del siglo XX.

Sin embargo, las formulaciones lipídicas de los polienos consiguieron reducir significativamente la toxicidad de estos fármacos y aumentar la dosis que puede administrarse (hasta 10 mg/kg/d en la liposómica)¹³, sin que aparezcan efectos adversos graves. Se han comercializado tres presentaciones lipídicas con anfotericina B y una con nistatina, AmBisome®, anfotericina B liposómica (Gilead Sciences), Abelcet®, anfotericina B en complejo lipídico (Elan), Amphocil® o Amphotec®, anfotericina B en dispersión coloidal (Alza Pharmaceuticals) y Nyotran®, nistatina liposómica (Aronex Pharmaceuticals). De todas ellas, la presentación que tiene un uso más extendido es anfotericina B liposómica, ya que muestra un menor porcentaje de efectos relacionados con la infusión y de nefrotoxicidad¹⁴. Las otras presentaciones lipídicas producen también una menor toxicidad renal, pero siguen mostrando efectos relacionados con la infusión del fármaco, similares a los de la formulación convencional.

Los polienos se unen a todos los esteroides, aunque muestran una mayor afinidad por el ergosterol que forma parte de la membrana fúngica. La unión con los esteroides de membrana genera la formación de canales por los que la célula fúngica pierde iones y moléculas. También se une con esteroides intracelulares causando daños celulares, principalmente en las vías de la respiración celular y, además, tiene efectos inmunomoduladores, ya que puede activar algunas funciones de los linfocitos, como la secreción de linfocinas. Anfotericina B es un fármaco fungicida tanto para levaduras como para hongos miceliales (tabla 1).

Fluorocitosina

Fluorocitosina es el único antifúngico de uso clínico perteneciente a la clase de las pirimidinas. Fue comercializado como un fármaco de amplio espectro aunque su limitada actividad fue reduciendo su uso y en la actualidad apenas se utiliza^{10,15}. Es un fármaco fungistático que penetra en el interior de la célula fúngica tras contactar con una enzima de membrana llamada citosina permeasa. En el interior de la célula, la fluorocitosina es desaminada a 5-fluoruracilo, tras lo que se producen varias modificaciones que acaban por generar ácido 5-fluoruradílico, el cual se incorpora a la cadena de ARN, lo que ocasiona la producción de ARN aberrante y la inhibición celular (tabla 1).

Azoles

Los azoles constituyeron uno de los principales avances terapéuticos de la micología. Son moléculas sintéticas con un anillo de cinco carbonos unido a una cadena alifática con un grupo fenilo. Existen dos familias de azoles que se distinguen por las moléculas de nitrógeno que contiene el anillo azólico, dos en el caso de los imidazoles y tres en el de los triazoles. La actividad antifúngica de estos fármacos reside en la capacidad de unirse con el grupo hemo, que forma parte de muchas de las

Tabla 1		Mecanismo y tipo de acción de los antifúngicos utilizados en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas e incluidos en el texto		
Clase	Antifúngico	Mecanismo de acción	Actividad	
			<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
Polienos	Anfotericina B liposomal	Alteración de la propiedades de barrera de la membrana celular y efectos sobre vías de oxidación intracelulares	Fungicida	Fungicida
	Anfotericina B en complejo lipídico			
	Nistatina			
	Nistatina liposomal			
Pirimidinas	Fluorocitosina	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Fungistática	-
Azoles, imidazoles	Miconazol	Inhibición de la síntesis de ergosterol al interactuar con la 14-alfa-demetilasa	Fungistática	-
	Ketoconazol			
Azoles, triazoles	Fluconazol	Inhibición de la síntesis de ergosterol al interactuar con la 14-alfa-demetilasa. Tienen una afinidad superior a la de los imidazoles por las enzimas fúngicas	Fungistática	Fungicida*
	Itraconazol			
	Voriconazol			
	Posaconazol			
Equinocandinas	Caspofungina	Inhibición de la síntesis de glucano al interactuar con la 1,3-beta-glucanosintetasa	Fungicida	Fungistática
	Anidulafungina			
	Micafungina			

*Excepto fluconazol que no es activo frente a *Aspergillus* spp.

enzimas implicadas en la síntesis de ergosterol, particularmente la 14-alfa demetilasa. Esta unión bloquea la síntesis de ergosterol, acumulándose esteroides 14-alfa metilo, lo que inhibe el crecimiento de la célula fúngica (tabla 1). Los triazoles como fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol muestran una afinidad cientos de veces superior por las enzimas fúngicas que por las enzimas humanas, de ahí que muestren mucha menos toxicidad que los imidazoles, por lo que pueden administrarse a dosis más elevadas.

Equinocandinas

Las equinocandinas es una familia de fármacos pertenecientes a la clase de las candinas. Su desarrollo se inició en 1974, aunque la aprobación para ser utilizadas en humanos no llegó hasta el año 2001, fecha en la que se licenció el primer fármaco de esta clase, caspofungina. En la actualidad disponemos, además de caspofungina, de otras dos equinocandinas con indicaciones clínicas, micafungina y anidulafungina¹⁶. La principal novedad de estos antifúngicos es su mecanismo de acción, ya que actúan sobre la 1,3-beta-glucano sintetasa, enzima necesaria para la formación de polímeros de 1,3-beta-glucano, uno de los componentes de la pared fúngica. La inhibición de esta enzima reduce la síntesis del glucano, lo que causa inestabilidad osmótica en la célula fúngica y su posterior muerte (tabla 1).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Polienos

La mayor parte de los nuevos antifúngicos comercializados tienen un espectro de actividad muy amplio, pero debe indicarse que anfotericina B (tabla 2) sigue siendo el antifúngico con mayor espectro. Muestra actividad frente a levaduras, hongos filamentosos y hongos patógenos primarios como *Histoplasma capsulatum*. A pesar de su amplio uso, pocas especies muestran resistencia intrínseca y sólo excepcionalmente se desarrolla resistencia secundaria. Se han descrito algunas especies resistentes como *Aspergillus terreus*, *Trichosporon asahii*, *Scedosporium* spp., *Paecilomyces lilacinus* y cepas de *Fusarium* spp.¹⁷.

Fluorocitosina

Su espectro de acción se reduce a las levaduras ya que no tiene actividad frente a hongos filamentosos (tabla 2). Existen algunas cepas de *Candida* spp. y de *Cryptococcus* spp. que muestran resistencia primaria. Asimismo, cuando se utiliza en monoterapia, genera resistencia secundaria con facilidad¹⁸. Por ello, en la actualidad sólo se recomienda su utilización en algunas terapias combinadas. La combinación de anfotericina B y fluorocitosina es el tratamiento de elección de la criptococosis en enfermos con SIDA. También puede emplearse

Tabla 2

Espectro de actividad de los antifúngicos frente a las especies patógenas más habituales. (S: sensible; I: intermedio; R: resistente)

Especies	Antifúngicos						
	ANF	FC	FLC	ITC	VRC	POS	EQUIN
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S-I
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida glabrata</i>	S	S	I-R	S-I-R*	S-I-R*	S-I-R*	S
<i>Candida krusei</i>	S	R	R	S-I-R**	S-I-R**	S-I-R**	S
<i>Candida guilliermondii</i>	S	S	I-R	S	S	S	S-I
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Cryptococcus</i> spp.	S	S-I	S-I-R**	S	S	S	R
<i>Trichosporon</i> spp.	S-I-R**	R	I-R	S-I-R**	S-I-R**	S-I-R**	R
Hongos endémicos ¹	S	I-R	S	S	S	S	S-I
<i>Aspergillus fumigatus</i>	S	R	R	S	S	S	S
<i>Aspergillus flavus</i>	S	R	R	S	S	S	S
<i>Aspergillus terreus</i>	I-R	R	R	S	S	S	S
<i>Aspergillus niger</i>	S	R	R	S-I-R**	S	S	S
<i>Fusarium</i> spp.	S-I-R**	R	R	R	S-I-R**	S-I-R**	R
<i>Scedosporium</i> spp.	S-I-R**	R	R	R	S-I-R**	S-I-R**	R
Mucorales	S-I-R**	R	R	R	R	S-I-R**	R

ANF: anfotericina B; FC: fluorocitosina; FLC: fluconazol; ITC: itraconazol; VRC: voriconazol; POS: posaconazol; EQUIN: equinocandinas (casporfungina, anidulafungina y micafungina)

*: Las cepas sensibles desarrollan resistencia con facilidad

** : Se han descrito cepas sensibles, intermedias y resistentes

¹ *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*

en infecciones del tracto urinario y en endocarditis por *Candida*, en combinación con otros antifúngicos¹⁵.

Azoles

El perfil de actividad de los azoles es amplio, aunque depende de cada fármaco (tabla 2). Los imidazoles muestran actividad frente a levaduras, dermatofitos, hongos patógenos primarios y algunos hongos miceliales. Tienen una toxicidad significativamente superior a la de los triazoles, lo que ha hecho que casi hayan desaparecido de la práctica clínica hospitalaria. En cuanto a los triazoles, fluconazol tiene actividad frente a levaduras y hongos patógenos primarios, aunque es inactivo frente a los hongos filamentosos. Además algunas levaduras como *Candida krusei* muestran resistencia intrínseca y es frecuente que aparezcan resistencias secundarias en tratamientos prolongados con el fármaco. Su excelente perfil farmacocinético y su escasa toxicidad han hecho que se utilice masivamente en algunos grupos de enfermos y parece que su difusión ha producido el desplazamiento de cepas sensibles, que han sido sustituidas por otras más resistentes como *C. glabrata*. Aun así, sigue siendo el tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis diseminada en enfermos sin neutropenia. No

obstante, el tratamiento inicial de las infecciones por *Candida* debe basarse en la epidemiología de cada hospital. En centros donde la resistencia a fluconazol sea escasa (<10-15%), puede emplearse este fármaco en enfermos estables^{1,4,19,20}.

Itraconazol tiene un espectro de acción más amplio que fluconazol, ya que es activo frente a levaduras, hongos endémicos, *Aspergillus* y otros hongos miceliales. Hasta la aparición de la solución oral y de la presentación parenteral, itraconazol se administraba en cápsulas orales, cuya absorción es muy limitada, por lo que apenas se ha utilizado en el tratamiento de micosis sistémicas. Debe indicarse, que la mayoría de las levaduras resistentes a fluconazol acaban desarrollando resistencia cruzada a itraconazol. En los últimos años se han descrito cepas de *Aspergillus* resistentes a este fármaco. No son frecuentes, aunque en algunos países como Holanda y Reino Unido, se ha encontrado resistencia in vitro a itraconazol en más del 10% de las cepas clínicas de *A. fumigatus*^{21,22}.

Voriconazol fue desarrollado a partir de fluconazol con la intención de ampliar su espectro de acción. Su actividad in vitro es parecida a la de itraconazol, con un efecto fungicida adicional frente a la mayor parte de las cepas de *Aspergillus*.

Debe indicarse que se ha observado que los organismos resistentes a fluconazol, en especial *C. glabrata*, pueden desarrollar resistencia cruzada a voriconazol^{17,23}. Su utilización masiva en el tratamiento de la aspergilosis puede haber producido un desplazamiento de especies sensibles como *Aspergillus*, por otras con resistencia intrínseca a voriconazol como los Mucorales. Varios trabajos han comunicado un aumento de prevalencia de la mucormicosis que podría estar relacionado con la utilización de este fármaco^{24,25}.

Posaconazol es el último triazol comercializado hasta la fecha y es el azol de espectro más amplio, con actividad frente a levaduras y muchos hongos filamentosos, incluyendo los Mucorales¹⁷. Sólo se ha comercializado una solución oral, aunque la formulación intravenosa ya se encuentra en fase de desarrollo clínico. No existen muchos datos sobre las resistencias a este azol, pero se han comunicado resistencia cruzada en algunas cepas de *Candida* y *Aspergillus* con resistencia a otros azoles^{17,23}.

Equinocandinas

Las tres equinocandinas tienen actividad *in vitro* frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* y los hongos dimórficos. Son inactivas frente a aquellas especies que tienen 1,6-beta glucano en su pared como *Cryptococcus* spp., otros Basidiomycetos y los Mucorales (tabla 2). También son inactivas frente a *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.²³. Son moléculas de gran tamaño por lo que no se absorben por vía oral y sólo existen formulaciones parenterales.

El acetato de caspofungina es un lipopéptido semi-sintético sintetizado a partir de la fermentación de la *Glaea lozoyensis*, un hongo aislado en la cuenca del río Lozoya, en Madrid. Anidulafungina fue la segunda equinocandina comercializada en España y es un derivado lipopeptídico semisintético obtenido a partir de *Aspergillus nidulans*. Micafungina es un derivado semisintético del hongo *Coleophoma empetri*¹.

Los tres fármacos muestran menos actividad *in vitro* frente a *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* que frente a otras especies de *Candida*, aunque no se conoce la trascendencia clínica de este fenómeno. Se han detectado cepas de *Candida* spp. con mutaciones en el gen que codifica la beta-glucano sintetasa que generan resistencia cruzada a toda la familia farmacológica²⁶.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS

El incremento de la prevalencia de las infecciones fúngicas observado en las últimas décadas ha producido un aumento en la utilización de fármacos antifúngicos. La extensión del uso de un antimicrobiano siempre origina, como efecto colateral, la aparición de microorganismos resistentes y los fármacos antifúngicos no son una excepción. En los últimos años se han descrito resistencias a estos compuestos si bien debe resaltarse que no son frecuentes en la práctica clínica. No obstante, la detección de resistencias a los antifúngicos se ha convertido en

una técnica rutinaria en muchos laboratorios asistenciales y los avances tecnológicos han permitido que se realicen estudios para conocer la prevalencia de los mecanismos moleculares por los que se producen las resistencias.

En el campo de la micología, la resistencia se define de forma similar que en otras áreas de la microbiología. No obstante, las micosis sistémicas son infecciones oportunistas que se producen en enfermos con factores predisponentes, por lo que son difíciles de tratar independientemente de que la cepa causante sea sensible o no a los antifúngicos. Además, los antifúngicos muestran un margen terapéutico corto, al tener efectos tóxicos en células humanas e interaccionar con varias familias farmacológicas, lo que influye sobre su dosificación y perfil farmacocinético. Otro aspecto que debe destacarse es que determinadas características de las especies fúngicas como la capacidad de desarrollar filamentos o de formar *biofilms*, películas compuestas por células y detritus, también pueden influir en la respuesta, ya que algunos antifúngicos pueden tener menor actividad frente a las hifas o dificultades para penetrar en los *biofilms*. Por todo lo anterior, la susceptibilidad de la cepa a los antifúngicos y la presencia de mecanismos de resistencia deben considerarse como dos variables más dentro del conjunto de aspectos que son determinantes a la hora de predecir la respuesta al tratamiento¹⁹.

No obstante, desde que existen métodos estandarizados para realizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, así como técnicas para detectar los mecanismos moleculares de resistencia, y gracias a la aparición de nuevos antifúngicos y de nuevas presentaciones, la detección de microorganismos resistentes *in vitro* y de sus mecanismos de resistencia puede ayudar a elegir la mejor alternativa terapéutica. En los siguientes párrafos se incluye una breve revisión sobre los mecanismos de resistencia descritos para las diferentes clases de antifúngicos utilizados en las micosis sistémicas.

Resistencia a los polienos

La resistencia a anfotericina B es poco frecuente, aunque se ha detectado cepas de levaduras y de hongos filamentosos con mecanismos de resistencia. Estos mecanismos son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana o un aumento de los fosfolípidos que reduce la interacción del fármaco con los esteroides. Estas alteraciones se han asociado con mutaciones en los genes ERG2 ó ERG3, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol¹.

En los últimos años, se han propuesto otros mecanismos de resistencia a anfotericina B relacionados con el efecto oxidativo que presenta el polieno en el interior celular. *A. terreus* y otros hongos filamentosos que muestran resistencia a anfotericina B tienen un aumento en la actividad de su catalasa, lo que podría colaborar a reducir el daño oxidativo originado por este antifúngico²⁷.

Resistencia a la fluorocitosina

La resistencia intrínseca a la fluorocitosina aparece con frecuencia en levaduras y en casi todas las especies de hongos

miceliales. Ésta suele deberse a mutaciones en el gen que codifica la citosina deaminasa, enzima que convierte el antifúngico en fluorouracilo. La resistencia secundaria se desarrolla con facilidad y casi invariablemente si se emplea este antifúngico en monoterapia. Este fenómeno se produce por mutaciones en los genes que regulan la fosforilación de los productos derivados de la fluorocitosina¹⁸.

Resistencia a los azoles

La resistencia a los azoles es la cuestión que suscita mayor interés en la actualidad. La resistencia a fluconazol en levaduras, a itraconazol en *Aspergillus*, así como el aumento en la prevalencia de especies resistentes a voriconazol como los Mucorales se consideran los problemas más importantes dentro de la resistencia a los antifúngicos.

La diana de estos fármacos es la 14-alfa lanosterol demetilasa, producto del gen ERG11 en levaduras, conocido como CYP51 en hongos miceliales. Se han descrito alteraciones del ERG11 relacionadas con la resistencia, como mutaciones puntuales, sobreexpresión del gen, amplificación genética debida a la duplicación cromosómica, conversión genética y recombinación mitótica. Entre estos, el mecanismo más frecuente son las mutaciones puntuales que producen una enzima alterada, con un descenso en la afinidad por los azoles. Se han publicado decenas de mutaciones de este tipo en *Candida*²⁸. En hongos filamentosos también se ha encontrado varios mecanismos de resistencia, siendo también más habituales las mutaciones puntuales y la sobreexpresión o amplificación genética. En *Aspergillus* spp. se han descrito dos genes que codifican la 14-alfa lanosterol demetilasa, CYP51A y CYP51B, lo que complica el estudio de las resistencias^{22,29,30}.

No obstante, el mecanismo de resistencia que se detecta con mayor frecuencia en cepas clínicas de levaduras y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles. Esta reducción puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o mucho más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol por incremento en el número y en la actividad de las bombas de flujo o transportadores. Es un mecanismo de resistencia secundaria que se debe a la sobreexpresión de los genes que los regulan. Existen dos tipos de bombas, transportadores ABC (ATP binding cassette) y los MFS (major facilitators superfamily). Los transportadores ABC se asocian con la expulsión de todos los azoles. Los MFS parece que sólo se relacionan con la resistencia a fluconazol^{31,32}.

En *C. albicans* y otras especies de levaduras como *C. glabrata* se han descrito hasta diez genes diferentes relacionados con la producción de los transportadores ABC, llamados CDR1-CDR10. La resistencia a azoles se ha observado en cepas con aumento en la expresión de los genes CDR1 y CDR2. Las bombas MFS, codificadas por los genes MDR, emplean el gradiente de protones como fuente de energía, en lugar del ATP, y se han asociado con resistencia secundaria al fluconazol y quizá al voriconazol^{28,32}.

La resistencia a fluconazol entre las cepas causantes de candidiasis sistémicas sigue siendo poco frecuente en nuestro

país (<10%)³³, aunque en otros países puede alcanzar hasta un 30%, por ello deben realizarse estudios epidemiológicos periódicos para detectar cambios con trascendencia terapéutica, como incrementos en la prevalencia de *C. glabrata*, *C. krusei* o de levaduras emergentes que pueden ser resistentes a los azoles^{19,34,35}.

En el caso de los hongos filamentosos, la resistencia a itraconazol es infrecuente con menos de un 10% de prevalencia en *A. fumigatus*. No obstante, en algunos países como Holanda e Inglaterra se han comunicado porcentajes por encima del 10%, resistencia que suele ser cruzada a otros azoles como voriconazol y posaconazol^{21,36,37}. Esta resistencia podría estar relacionada con la utilización de plaguicidas en agricultura, con un mecanismo similar al de los azoles³⁸.

Resistencia a las equinocandinas

Se han descrito resistencias intrínsecas a esta familia de antifúngicos en especies que tienen 1,6-beta glucano en su pared, como *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp. y otras especies, particularmente de *Basidiomycota* y *Zygomycota*. Asimismo, se han descrito mutaciones y sustituciones de aminoácidos en dos regiones (FKS1 y 2) del gen *Fks1*, que codifica la subunidad mayor de la glucano-sintetasa. Estas mutaciones generan resistencia a las tres equinocandinas y se han asociado a fracasos terapéuticos. Su prevalencia es baja, aunque podría ser la causa de la menor susceptibilidad de *C. parapsilosis*, ya que se ha descrito un cambio de esta clase (alanina por prolina) en la región *Fks1* en todas las cepas de esta especie^{39,42}.

ANTIFÚNGICOS EN DESARROLLO

Aunque se hayan comercializado varios antifúngicos en los últimos años que han modificado significativamente el tratamiento de las micosis sistémicas, se siguen buscando nuevas moléculas que permitan aumentar las alternativas terapéuticas.

Isavuconazol es un nuevo triazol que se encuentra fase de desarrollo clínico. Tiene un perfil de actividad parecido a voriconazol, con actividad adicional frente algunas especies de Mucorales. Se está evaluando en el tratamiento de la candidiasis, de la aspergilosis y de otras micosis. Existe una formulación oral y otra parenteral y si se confirman los resultados preliminares de los estudios que están en marcha, este fármaco podría comercializarse en 2014^{43,44}.

Otras clases y familias farmacológicas están en fase de desarrollo preclínico. Las aminocandinas, desarrolladas a partir de otras candinas, tienen mayor potencia in vitro que las equinocandinas y, quizá, mejor perfil farmacocinético. Las sordarinas y las azasordarinas son derivados de sustancias naturales obtenidas del hongo *Graphium putredinis*. Inhiben el factor de elongación proteico número 2, lo que apoya su desarrollo al aportar un nuevo mecanismo de acción^{45,46}.

Por último, en los últimos años se ha propuesto utilizar la inmunoterapia como tratamiento coadyuvante en las infecciones fúngicas sistémicas. Un anticuerpo monoclonal

recombinante dirigido a la proteína 90 de *C. albicans*, llamado Efungumab (Mycrograb)⁴⁷, ha demostrado utilidad en combinación con anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis sistémica. Este anticuerpo aun no ha comercializado por problemas relacionados con su síntesis, pero es posible que esté disponible en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifungals for systemic use. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(6):353-62.
- Chapman SW, Sullivan DC, Cleary JD. In search of the holy grail of antifungal therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2008; 119:197-215.
- Carrillo-Munoz AJ, Peman J, Gobernado M. New antifungal drugs. Present and future. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12(3):181-204.
- Gomez-Lopez A, Zaragoza O, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Pharmacotherapy of yeast infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(16):2801-16.
- Barberan J, Mensa J, Farinas C, Llinares P, Serrano R, Menendez R et al. Recommendations of antifungal treatment in patients with low grade immunosuppression. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21(2):127-42.
- Romero M, Canton E, Peman J, Gobernado M. Antifungal inhibitors of glucan synthesis. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18(4):281-99.
- Camara RL, Mensa J, Carreras E, Cuenca EM, Garcia Rodriguez JA, Gobernado M et al. Antifungal prophylaxis in oncohematologic patients: Literature review and recommendations. *Med Clin (Barc)* 2010; 134(5):222-33.
- Mensa J, De La CR, Carreras E, Cuenca EM, Garcia Rodriguez JA, Gobernado M et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. *Med Clin (Barc)* 2009; 132(13):507-21.
- Gavalda J, Ruiz I. Guidelines for the treatment of infection due to *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(10):571-8.
- Gavalda J, Ruiz I. Guidelines for the treatment of invasive fungal infection. Invasive fungal infection by *Candida* spp. Invasive Fungal Infection Study Group (MICOMED) and Infection in Transplantation Study Group (GESITRA) of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(9):498-508.
- Pachon J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano dL-N, Parra-Ruiz J et al. Treatment of invasive fungal infections. 2005. Andalusian Infectious Disease Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(4):254-63.
- Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs* 2008; 68(14):1941-62.
- Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(12):3487-96.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1155-63.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):503-35.
- Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(6):889-91.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(3):917-21.
- Cuenca-Estrella M, Diaz-Guerra TM, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL. Flucytosine primary resistance in *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(4):276-9.
- Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(3):267-76.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2472-82.
- Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med* 2008; 5(11):e219.
- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. *Aspergillus* as a Human Pathogen: an Evolutionary Perspective. In: Baquero F, Nombela C, Cassell GH, Gutierrez-Fuentes JA, editors. *Evolutionary Biology of Bacterial and Fungal Pathogens*. Washington, DC: ASM Press, 2008: 591-602.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Monzon A, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL. Analysis of the Activity Profile in vitro of Micafungin against Spanish Clinical Isolates of Common and Emerging Species of Yeasts and Moulds. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2192-5.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5):634-53.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50(8):1091-100.
- Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2009; 144(5):629-41.
- Blum G, Perkhofer S, Haas H, Schrettl M, Wurzner R, Dierich MP et al. Potential basis for amphotericin B resistance in *Aspergillus te-*

- rreus*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(4):1553-55.
28. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002; 2(2):73-85.
 29. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Cuenca-Estrella M, Sanglard D. Probing the role of point mutations in the *cyp51A* gene from *Aspergillus fumigatus* in the model yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Med Mycol 2010 (en prensa).
 30. Mellado E, Diaz-Guerra TM, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. Identification of two different 14- α sterol demethylase-related genes (*cyp51A* and *cyp51B*) in *Aspergillus fumigatus* and other *Aspergillus* species. J Clin Microbiol 2001; 39(7):2431-8.
 31. Denning DW, Hope WW. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. Trends Microbiol 2010; 18(5):195-204.
 32. Morschhauser J. Regulation of multidrug resistance in pathogenic fungi. Fungal Genet Biol 2010; 47(2):94-106.
 33. Cisterna R, Ezepeleta G, Telleria O, Guinea J, Regueiro B, Garcia-Rodriguez J et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. J Clin Microbiol 2010; 48(11):4200-6.
 34. Cendejas-Bueno E, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Identification of pathogenic rare yeast species in clinical samples: comparison between phenotypical and molecular methods. J Clin Microbiol 2010; 48(5):1895-9.
 35. Cuesta I, Bielza C, Cuenca-Estrella M, Larranaga P, Rodriguez-Tudela JL. Evaluation by data mining techniques of fluconazole breakpoints established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and comparison with those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(4):1541-6.
 36. Rodriguez-Tudela JL, Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Monzon A, Cuenca-Estrella M. Epidemiological cut-offs and cross-resistance to azole drugs in *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(7):2468-72.
 37. Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C, Rodriguez-Tudela JL, Johansen HK, Arendrup MC. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(11):4545-9.
 38. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? Lancet Infect Dis 2009; 9(12):789-95.
 39. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Flörl C, Lopez AG, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(1):426-39.
 40. Garcia-Effron G, Park S, Perlin DS. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of *fkf1* mutant glucan synthases for *Candida albicans*: implications for interpretive breakpoints. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(1):112-22.
 41. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in *Fks1p* in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(7):2305-12.
 42. Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3- β -D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(9):3690-9.
 43. Perkhöfer S, Lechner V, Lass-Flörl C. In vitro activity of Isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(4):1645-7.
 44. Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. Curr Opin Investig Drugs 2010; 11(2):165-74.
 45. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. J Antimicrob Chemother 2008; 61 Suppl 1:i19-i30.
 46. Ghannoum MA, Kim HG, Long L. Efficacy of aminocandin in the treatment of immunocompetent mice with haematogenously disseminated fluconazole-resistant candidiasis. J Antimicrob Chemother 2007; 59(3):556-9.
 47. Pahl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der HB, Spronk P et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2006; 42(10):1404-13.