



State of the Art en el tratamiento antifúngico

## La descripción de un nuevo mecanismo de acción de un antifúngico clásico abre nuevas perspectivas en el tratamiento de estas infecciones

- El Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, un referente en la investigación sobre antifúngicos, organizó una jornada para analizar los últimos avances en esta área farmacológica

**9 de mayo de 2013.-** El hallazgo y descripción de un mecanismo de acción de un fármaco clásico en la lucha antifúngica ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de este tipo de infecciones, frecuentes en pacientes inmunodeprimidos y en determinados tipos de pacientes hospitalizados. El Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (CNM-ISCIII) ha organizado una jornada para presentar estos últimos avances.

El encuentro, apoyado por la compañía farmacéutica Gilead, revisó las aplicaciones de los fármacos antifúngicos haciendo especial hincapié en la formulación liposomal de anfotericina B. También se analizaron los mecanismos de acción de estos fármacos y se presentó la descripción de un nuevo mecanismo de acción apenas conocido hasta la fecha (estudio AMPHORES). La presentación reunió a profesionales y expertos de diferentes centros sanitarios.

El doctor Manuel Cuenca Estrella, Director del CNM, destacó la labor del centro en la prevención e investigación epidemiológica y señaló la importancia de avanzar en el estudio de las infecciones fúngicas en España.

Por su parte, el doctor Oscar Zaragoza, investigador titular del CNM e investigador principal del estudio AMPHORES, señaló que: “existe un gran número de especies que pueden causar estas enfermedades y no todas ellas deben tratarse de la misma manera ya que su perfil de sensibilidad a los fármacos puede variar.

Las resistencias antifúngicas no son frecuentes sin embargo la ausencia de métodos para un diagnóstico precoz o la administración de un tratamiento inadecuado convierten la lucha antifúngica en una batalla con reglas propias donde muchas veces se recurre a los fármacos existentes como medida profiláctica o empírica, lo que provoca efectos secundarios y aumenta innecesariamente el gasto farmacéutico.

Esta manera de actuar puede conllevar también un aumento en la incidencia de hongos con resistencia intrínseca e incluso, en ocasiones, de hongos que pueden ser resistentes a varias familias de antifúngicos.”

El Dr. Zaragoza presentó las líneas básicas del Proyecto AMPHORES y su estado actual. AMPHORES es un proyecto diseñado para analizar mecanismos de acción adicionales de la anfotericina B. Este fármaco tiene un efecto fungicida al actuar en la membrana de las células fúngicas, pero ya desde su comercialización en la década de los años 50 del siglo pasado, se sospechaba de la existencia de efectos adicionales asociados al aumento del estrés celular y a la acumulación de radicales libres dentro de la célula.

### **Acumulación de radicales libres**

“El objeto del Proyecto AMPHORES, sus siglas en inglés, es investigar la producción de radicales libres cuando las células fúngicas se exponen a anfotericina B. El estudio se realizó en una gran variedad de levaduras patógenas para determinar si este mecanismo es universal y si ocurre de la misma manera en diferentes hongos patógenos”, explicó el Dr. Zaragoza.

Los hallazgos del estudio han demostrado que anfotericina B produce una gran acumulación de radicales libres en las células fúngicas, ya que activa todo el mecanismo del estrés oxidativo celular, lo que acaba dañando la integridad de las proteínas y causando la muerte de la célula fúngica.

Este hallazgo tiene una gran relevancia y explicaría porque la anfotericina es el fármaco antifúngico más potente así como la baja tasa de resistencia detectada en clínica. Un hallazgo adicional del estudio ha sido demostrar que el mecanismo de resistencia más habitual en cepas con resistencia a este fármaco es el aumento de las enzimas y sistemas que depuran y disminuyen la acumulación de los radicales libres.

Otro de los expertos asistentes a la reunión, la doctora Jill Adler-Moore, profesora del Instituto Tecnológico de California indicó en su presentación que la inclusión hace años de la anfotericina B en liposomas disminuyó significativamente su toxicidad, ya que permite que sea captada únicamente por las células fúngicas. Se destacó asimismo que la descripción exhaustiva de este novedoso mecanismo explicaría la mayor eficacia de la presentación liposomal, ya que esta se acumula en el interior de las células fúngicas. Los hallazgos del estudio AMPHORES prueban definitivamente los efectos intracelulares del fármaco

Por su parte el doctor José María Aguado, Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario 12 de Octubre, abordó las implicaciones prácticas de este descubrimiento señalando que este efecto intracelular de la anfotericina B liposomal permite recomendar tratamientos combinados con fármacos que tengan su diana en otros partes de la célula como la pared o la membrana celular. El Dr. Aguado indicó también que este efecto adicional sobre las células fúngicas permite explicar la escasez de resistencias frente a este fármaco, que parece ser capaz de atacar diferentes partes de la célula fúngica.