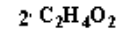
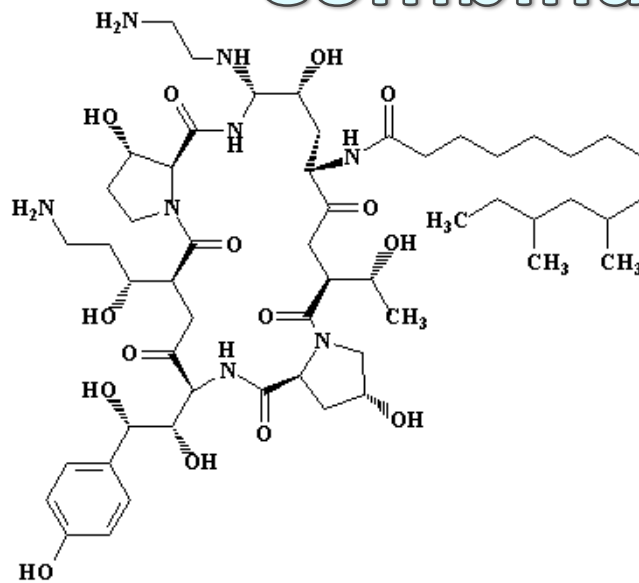
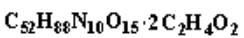


Antifúngicos

Mecanismos de acción y resistencia

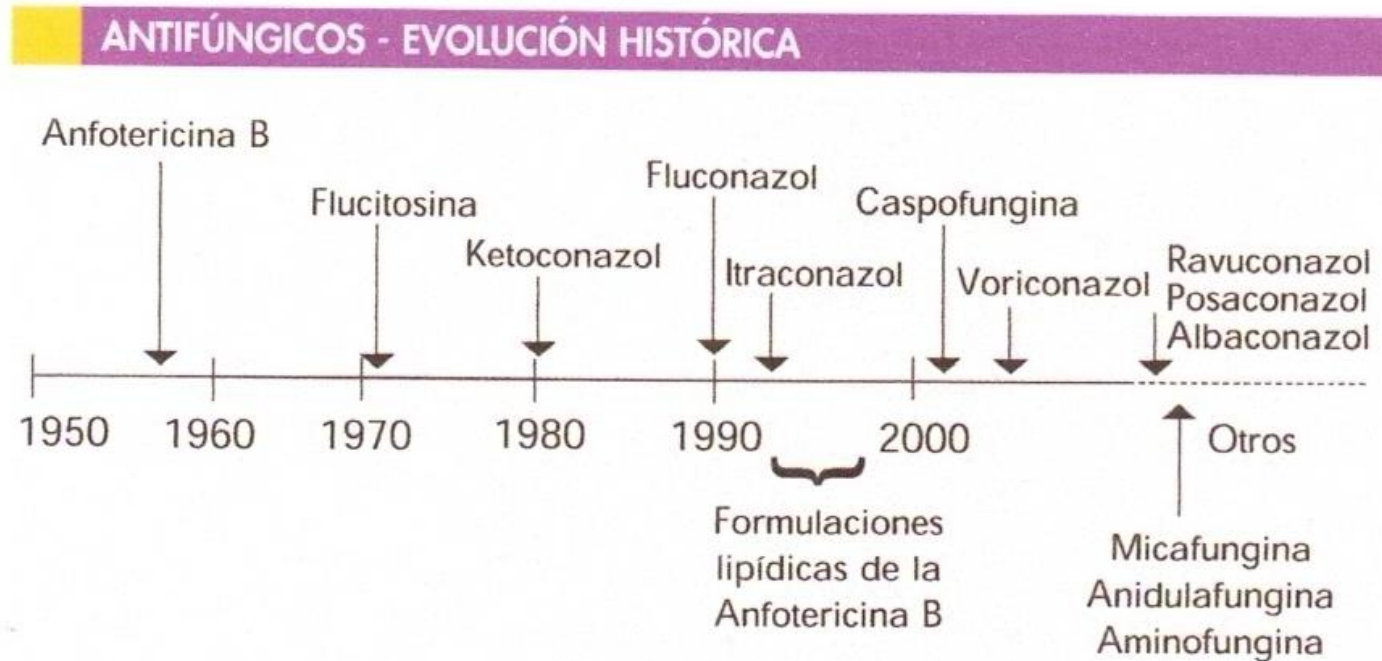
Combinaciones

Caspofungin acetate

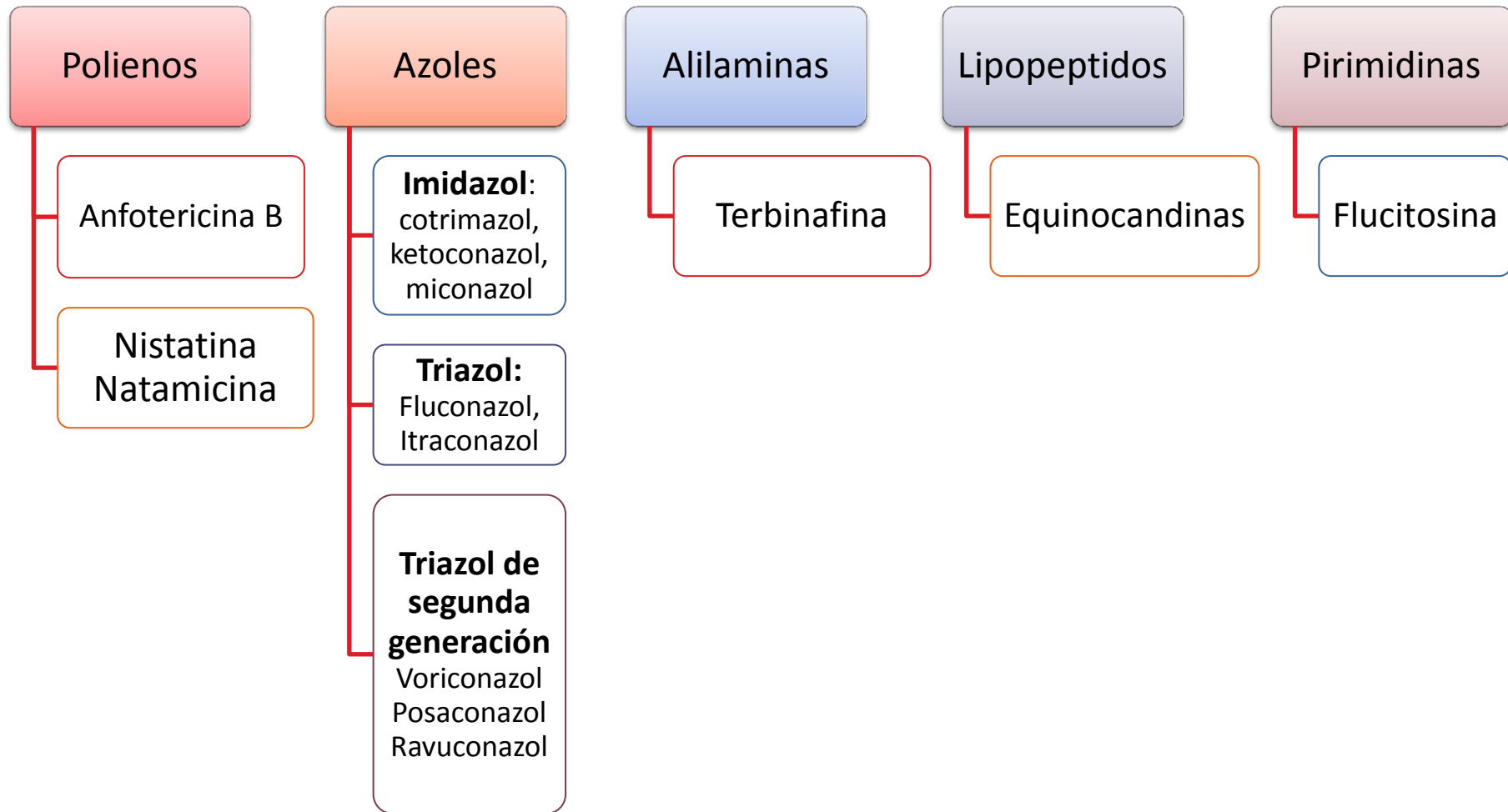


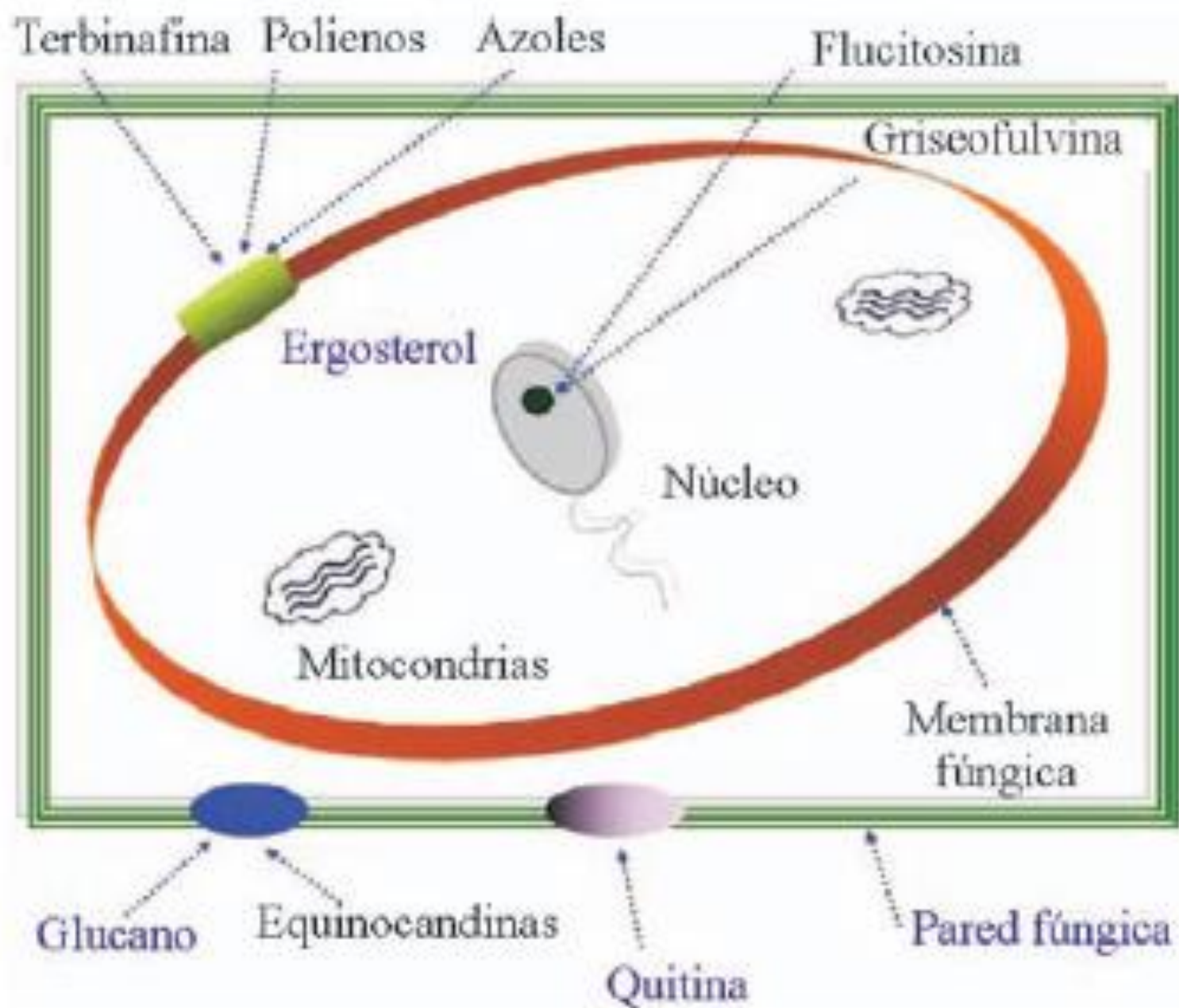
Dra Gabriela M. Santiso
 Microbiología I
 Medicina USAL

Evolución de los antifúngicos

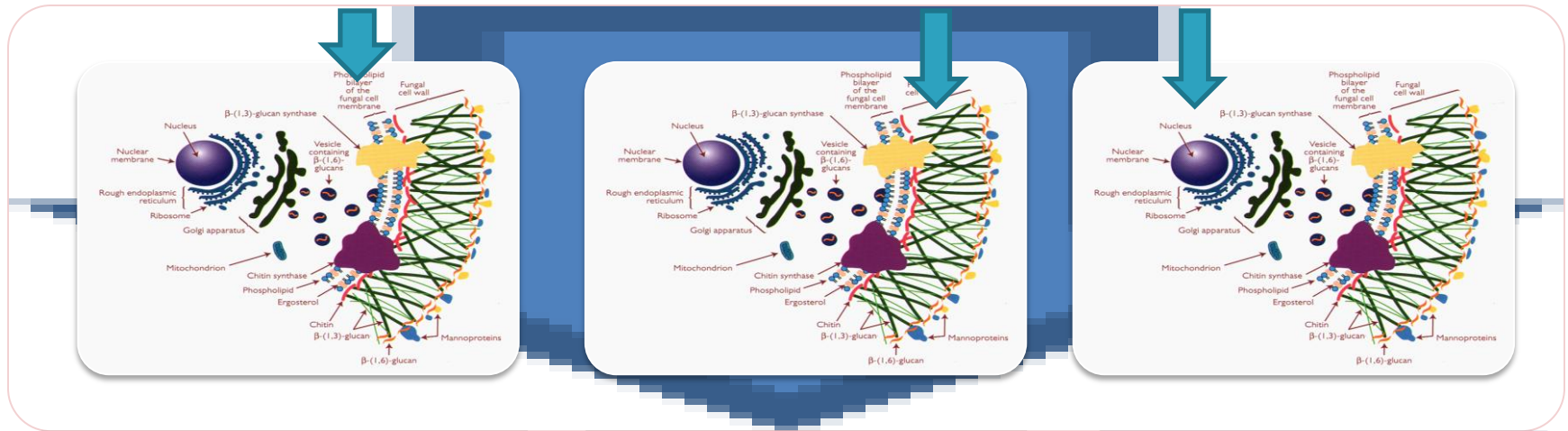


Clasificación de los ATF por su estructura:





Los actuales ATF se pueden dividir en tres grupos de acuerdo a su mecanismo de acción:



Actúan sobre membrana plasmática inhibiendo síntesis de ergosterol o desestabilizandola

AZOLES

POLIENOS

ALILAMINAS

Actúan sobre la pared celular bloqueando síntesis de glucano:

NEUMOCANDINAS

EQUINOCANDINAS

Actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos:

5-FLUOROCITOCINA

POLIENOS

Mecanismo de acción

- Se unen a **ERGOSTEROL** de manera irreversible: formación de un gran poro: pérdida de iones y azúcares y bloqueo de la ATPasa de la membrana con daño oxidativo sobre esta

POLIENOS

Activo frente

- *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*
Candida spp *Coccidioides* spp *Cryptococcus neoformans*
Histoplasma capsulatum *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tambien
frente

- *Absidia* spp. *Mucor* spp.
- *Rhizopus* spp.
- especies sensibles de los géneros:
- *Conidiobolus*, *Basidiobolus* y *Sporothrix*.

- Desarrollo de resistencia poco frecuente, se han reportado algunos casos en especies de:
- *Candida* como *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica* o *C. tropicalis*; *Pseudallescheria boydii* y algunas cepas de *Fusarium* y *Trichosporon*

Para reducir los efectos toxicos se han desarrollado nuevas formas farmacéuticas con la misma eficacia

La nefrotoxicidad es el principal inconveniente de la anfotericina B y se atribuye a la utilización de desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente.

anfotericina B en complejos lipídicos

- (complejo lipídico) [ABCL] es una formulación de anfotericina B asociada a B

Anfotericina B en dispersión coloidal

- asociada a discos de sulfato de colesterol

Anfotericina B liposomal

- [ABL] es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B compuesta por pequeñas vesículas (60 a 70 nm) dispuestas en organización unilamelar.

RESISTENCIA A POLIENOS

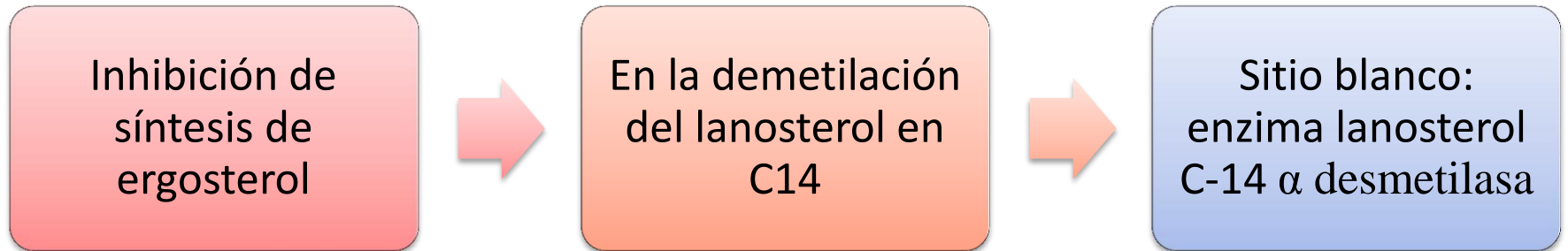
Sustitución del **ERGOSTEROL** por precursores cercanos al lanosterol

Base Molecular: Mutaciones de genes POL1 a POL5: aumentan actividad de catalasa y reducen daño oxidativo de la membrana.

Defectos de genes ERG2 y 3: disminuyen presencia de ergosterol o lo sustituyen por otros esteroides demetilados

La resistencia secundaria es escasa dado que la modificación de la membrana para defenderse del AMB la hacen menos virulenta y disminuyen su tasa de crecimiento

AZOLES: mecanismo de acción



AZOLES

Los azoles tienen un anillo con átomos de N libres unidos mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos

- La naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico y la toxicidad

En función del número de nitrógenos que posee el anillo se dividen en:

- Imidazoles: Miconazol y ketoconazol
- Triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol.

Actividad fungistática

AZOLES

MECANISMO DE RESISTENCIA

Perdida de afinidad de 14α DM: mutación de ERG 11

Superproducción de 14α DM: mutación de ERG 11 (en levaduras)

Expulsión del AZOL al exterior por sistema de transporte activo: MSF(gen MDR: Multidrug efflux transporter1)y ABC:ATP-binding cassette (ABC) transporter(gen CDR1 a 5)

En hongos filamentosos como *Aspergillus*, la resistencia a azoles está primariamente asociada a mutaciones de gen Cyp51A,

FLUCONAZOL: activo frente

- *Candida spp*,
- Se describe resistencia de *C glabrata*
- Resistencia intrínseca frente a *C. krusei*.
- Tiene buena actividad frente a *Coccidioides sp*, y *P. brasiliensis*.
- Carece de efecto frente a *Aspergillus.*, *Fusarium*, *Scedosporium* y *Penicillium*.

ITRACONAZOL

- Tratamiento de micosis superficiales y profundas, endémicas (paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis), es activo frente a: *C. neoformas*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffe*
- No es activo frente a zigomicetos ni a *Fusarium*

Derivados del fluconazol

- Voriconazol y ravuconazol

Derivados del itraconazol

- Posaconazol

Voriconazol

- Activo frente: *Aspergillus* spp.
- Todas las especies de *Candida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis* y *C. tropicalis*
- Activo frente: *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*.
- Es inactivo frente a *Zygomycetes*.
- Está disponible para administración oral e intravenosa

INDICACIONES

- Aspergilosis invasora
- Tratamiento de rescate en infecciones por *Pseudallescheria boydii* y *Fusarium* sp en pacientes que no toleraron o refractarios a otros agentes antifúngicos

Posaconazol

- Activo contra: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides* y hongos dematiáceos; *zygomycetes* y hongos del orden *Mucorales*.
- Está indicado como terapia de salvataje en micosis con mala respuesta a otros antimicóticos: (*S. apiospermum*); en infecciones graves del sistema nervioso central por *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Scedosporium*, *Aspergillus*, *Coccidioides*
- Resultados favorables (a pesar de la baja concentración que alcanza en el LCR), cromoblastomycosis, micetomas maduromicóticos, feohifomicosis y fusariosis
- Vía oral, endovenosa

Alilaminas

Inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, disminuyen la concentración de ergosterol, aumentando los niveles de escualeno.



aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática, se altera la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo.

Terbinafina

- Indicada en tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris; pitiriasis versicolor y onicomycosis.
- Alto margen de seguridad en el hombre porque no inhibe el sistema del citocromo P-450
- Presenta un menor potencial de interacción con otras drogas.comparada con los azólicos, con mínimos efectos adversos moderados, transitorios, y se manifiestan a nivel gastrointestinal o cutáneo (exantema o urticaria).

EQUINOCANDINAS

Mecanismo de acción

- Inhiben la B glucanosintetasa  Inhibición de la síntesis de Glucano

Mecanismo de resistencia

- Mutaciones de Gen GNS1, FKS1 que codifica para la subunidad mayor de la enzima blanco de estos antifúngicos (1,3- β -D glucan sintetasa) y RHO 1
- En *Candida*: mutación del CDR2p: activa sistema ABC y elimina activamente el ATF

Caspofungina

Candidiasis orofaríngea y esofágicas que no responden al fluconazol

Terapia de rescate en adultos con aspergilosis invasora refractaria a tratamiento antifúngico convencional

Profilaxis antifúngica de pacientes oncohematológicos o receptores de trasplantes

Irritación local en el sitio de infusión

Fiebre, cefalea, flebitis, rash y elevación transitoria de enzimas hepáticas

Micafungina

Candidiasis esofágica,
Candidemia y candidiasis
invasora

Aspergillus fumigatus, *A. flavus*,
A. niger y *A. terreus* 60% de
éxito en enfermedad pulmonar
invasora

Actividad contra hongos
dimorfos: (*Histoplasma capsulatum*,
Blastomyces dermatitidis y
Coccidioides immitis) en especial
frente a sus formas miceliales
(exp in vitro)

Resultados y eficacia
comparable a las otras drogas,
con la ventaja de una mayor
seguridad respecto de la
anfotericina B

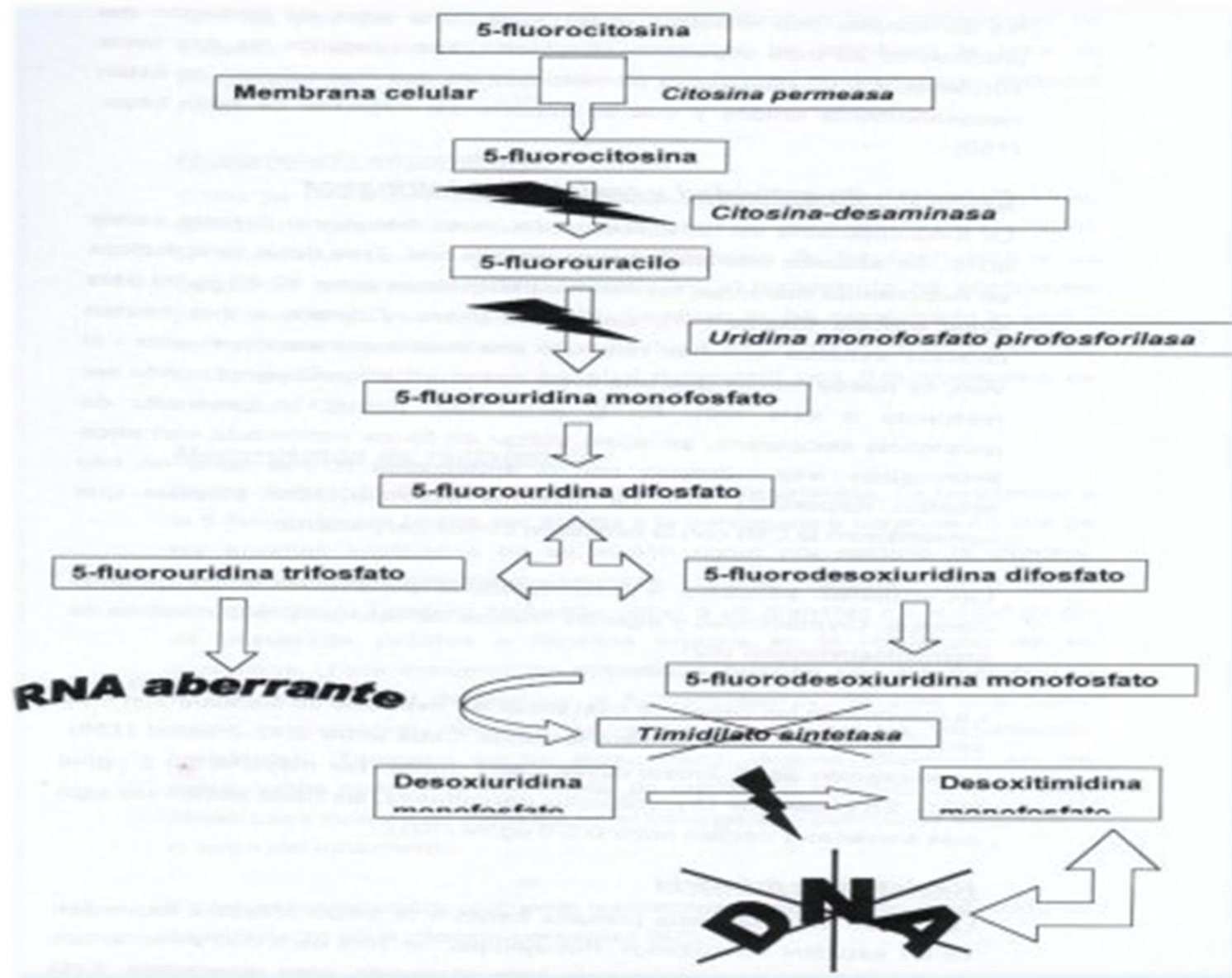
Anidulafungina

Potente actividad frente a
Candida spp., *Aspergillus*
Pneumocystis jirovecii

En modelos animales ha sido muy activa en candidiasis esofágica por cepas de *Candida* resistentes a los azoles, incluso superior a la anfotericina B, debido a sus elevadas concentraciones en saliva

Candidiasis invasora

Flucitosina: mecanismo de acción



5-Fluorocitosina

Pirimidinas fluoradas

Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula

- El espectro antifúngico es reducido.
- Es activo frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*
- Cepas de *Aspergillus*, *Penicillium* y zigomicetos pueden ser sensibles

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.

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.

Griseofulvina

- Detiene el crecimiento de la célula en la fase de mitosis.
- Actividad sobre dermatofitos
- Es activa frente a *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.
- Indicada en las tineas del cuero cabelludo el cuerpo, las palmas, las plantas las uñas.
- Comparado con el itraconazol y la terbinafina, es menos eficaz.
- Las ventajas de estos nuevos agentes sobre la griseofulvina son la reducida toxicidad, la mayor eficacia y un tratamiento más corto

Cuándo realizar pruebas de sensibilidad?

En caso de micosis invasoras

- Si la cepa es resistente \Rightarrow correlación con fracaso terapéutico. La inversa puede no cumplirse

Candidiasis orofaríngeas y vaginales que no responden al tratamiento

Para conocer prevalencia de cepas resistentes en la institución

En caso de patógenos emergentes

METODOS PARA REALIZAR PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ATF

Documentos que estandarizan estas pruebas para levaduras

CLSI M27-A3

- estándar para levaduras por método de dilución en caldo

CLSI M44-A

- estándar para levaduras por difusión con discos

EUCAST documento EDef 7.2

- Estándar para levaduras por método de dilución en caldo

CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Documentos que estandarizan las pruebas de sensibilidad para hongos filamentosos

CLSI M38-A2

- estándar para hongos filamentosos por método de dilución en caldo

CLSI M 51-A

- estándar para hongos filamentosos por difusión con discos

EUCAST E. DEF 9.1

- estándar para hongos filamentosos que producen conidios por método de dilución en caldo

CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CIM Y CEM

◎ **CIM**: concentración inhibitoria mínima

◎ **CEM**: concentración efectiva mínima

↳ Es un parámetro que se utiliza en hongos filamentosos → es la más baja concentración de fármacos capaz de producir un crecimiento de hifas aberrante (se expresa en $\mu\text{g/ml}$ al igual que la CMI) → Permite mejorar la interpretación de la CMI de *Aspergillus* a **equinocandinas**

ECV: valor de corte epidemiológico

CBP: punto de corte clínico

ECV: se usa para detectar aislamientos con sensibilidad disminuida para el antifúngico probado en comparación con la distribución de cepas salvajes (sin ningún mecanismo de resistencia). Abarca el 95% de los aislamientos salvajes. Basado en la distribución de CIM.

- **No se usa como punto de corte clínico, pero sirve para detectar aislamientos que podrían presentar mecanismos de resistencia adquirida**

CBP: punto de corte clínico, basado en la respuesta *in vitro* de un microorganismo frente a un antimicrobiano a niveles que se alcanzan en suero o tejidos con las dosis habitualmente prescritas, (evolución clínica y microbiológica), Pk/Pd, estudios animales

RESISTENCIA

Concepto clínico

- Un microorganismo es resistente a un antimicrobiano cuando continúa creciendo y produciendo síntomas a pesar de que la concentración del fármaco es máxima en el lugar de la infección

Concepto microbiológico

- una cepa es resistente a un antimicrobiano cuando su CIM es más elevada que la habitual para esa especie

Clasificación de la resistencia

INTRINSECA

- Cuando ningún miembro de una especie es sensible a un antifúngico. Ej.: *C. krusei* y *A. fumigatus* y fluconazol


PRIMARIA

- Cuando un aislamiento perteneciente a una especie normalmente sensible a un antifúngico, posee resistencia natural al mismo. Ej.: *C. albicans* y 5FC

SECUNDARIA

- Cuando un aislamiento previamente sensible adquiere resistencia al fármaco tras haber entrado en contacto con él. Ej.: *C. albicans* y fluconazol

Asociaciones de ATF



Ampliar espectro de acción
Reducir la dosis
Acortar tiempo de tratamiento
Evitar aparición de resistencia
Sumar o potenciar efecto ATF

Patrón habitual de S en levaduras

Patrón habitual de sensibilidad						
Levaduras						
	AMB	5-FC	FZ	ITR	VOR	CAS
C alb	S	S	S	S	S	S
C tro	S	S	S/↓	S/↓	S	S
C par	S	S	S	S	S	S-R
C gla	I	S	SDD-R	SDD	S	S
C kru	I-R	I-R	R	SDD-R	S	S
C lus	S	R	S	SDD	S	S

Javier Pemán

Unidad de Micología
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Palma de Mallorca, 11 febrero 2010

Patrón habitual de S en hongos filamentosos

	AMB	ITR	VOR	POS	CAS
A fum	S	S	S	S	S
A terr	R	S	S	S	S
F sol	R	R	S	S	R
S api	R	R	S	S	S
S pro	R	R	R	R	R
Zygom	S	R	R	S	R