



Antifúngicos y resistencia.

Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Pfaller MA. *Am J Med* 2012; 125 (1 Suppl): S3-13. Review.

Este artículo escrito por Michael A. Pfaller es muy interesante porque resume los cambios que se han observado en el último tiempo en la resistencia a moléculas antifúngicas de diferentes especies y el papel de las pruebas de susceptibilidad antifúngica en la detección de resistencia adquirida.

La resistencia antifúngica continúa creciendo y evolucionando a pesar de la aparición de nuevos fármacos, haciendo más complicado el manejo de los pacientes con infección fúngica invasora. Actualmente, hay disponibles dos estándares para la determinación de resistencia antifúngica; el "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) en Estados Unidos y el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) en Europa, cuya mayor utilidad es permitir la detección de resistencia. De esta manera, una optimización de los métodos para la detección de resistencia asociada a la caracterización de mecanismos de resistencia, permite mejorar la eficacia de la terapia antifúngica. A su vez, los estudios de vigilancia local y regional son fundamentales para realizar un seguimiento de las tendencias en resistencia. Esta revisión analiza las definiciones de resistencia en hongos, los métodos de susceptibilidad antifúngica, los mecanismos de resistencia y la epidemiología y consecuencias de la resistencia.

Resistencia antifúngica (definiciones): *Resistencia microbiológica:* se define como el crecimiento del microorganismo infectante o el patógeno es inhibido por una concentración del agente antimicrobiano más alta que el rango observado para cepas silvestres. *Resistencia clínica:* el microorganismo infectante es inhibido por una concentración de agente antimicrobiano que se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica (no inhibido con las concentraciones alcanzadas con dosis normales de antifúngico).

Métodos para la detección de resistencia: Los métodos disponibles son los estándares CLSI y EUCAST. Ambos son similares; utilizan la microdilución en caldo, aunque difieren en el tamaño del inóculo y en los puntos de corte para interpretar la susceptibilidad. Ambos estándares han sido armonizados para ser concordantes en la medición de CIMs de azoles y equinocandinas contra *Candida*. Ambos métodos permiten discriminar cepas susceptibles silvestres (que no han adquirido resistencia) y cepas resistentes (que exhiben mecanismos de resistencia intrínseca o adquirida). Además el CLSI ha estandarizado la medición de susceptibilidad mediante difusión en disco, existiendo puntos de corte para fluconazol y voriconazol contra *Candida*. Los métodos comerciales validados contra el método CLSI y aprobados por la FDA son Sensititre YesOne colorimetric plate®, Vitek 2 yeast susceptibility test® y Etest®. Los dos últimos se utilizan en Chile.

Puntos de corte: Tanto CLSI como EUCAST han establecido puntos de corte clínicos (en base a distribuciones de las CIMs, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, mecanismos de resistencia y respuesta clínica) y epidemiológicos (*epidemiologic cutoff values* o ECVs). Los puntos de corte clínicos deben seleccionarse para optimizar la detección de cepas no silvestres y deberían ser especie específicos. Los ECVs son más sensibles para identificar cepas con resistencia adquirida y representan el límite alto de la distribución de las CIMs de las cepas silvestres.

Mecanismos de resistencia: Los mecanismos de resistencia antifúngica pueden ser primarios y secundarios y dependen de las características intrínsecas o adquiridas de los patógenos fúngicos. Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a azoles, siendo el más común la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes *MDR* o *CDR*, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen *ERG11*). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de *ERG11*, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo). La resistencia adquirida de especies de *Candida* a equinocandinas es típicamente mediada por mutaciones en los genes *FKS* que codifican para la subunidad mayor de la enzima blanco de estos antifúngicos (1,3-β-D glucan sintetasa). En hongos filamentosos como *Aspergillus*, la resistencia a azoles está primariamente asociada a mutaciones de gen *Cyp51A*, mientras que la resistencia a equinocandinas a mutaciones en el gen *FKS1*.

Epidemiología de la resistencia antifúngica: La candidemia por *Candida glabrata* está siendo cada vez más común y los aislados de esta especie están aumentando su resistencia, tanto a azoles como a equinocandinas, lo cual requiere una continua atención. Las tasas de resistencia a azoles en *Aspergillus fumigatus*, aún son bajas, pero hay casos descritos de multi-resistencia a azoles en Europa.

La importancia de este artículo, que además incluye dos casos clínicos de resistencia (uno de multi-resistencia en una cepa de *C. glabrata* y otro de resistencia a azoles de una cepa de *Aspergillus* aislada de sistema nervioso central), es que entrega una alerta acerca del incremento de la resistencia en hongos, de la importancia de vigilar esa resistencia y de contar con métodos estandarizados que discriminen entre cepas silvestres y aquellas que han adquirido resistencia, utilizando puntos de corte fundamentalmente epidemiológicos (ECVs).

Cecilia Tapia

Programa de Microbiología y Micología
Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile