



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E  
INMUNOLOGÍA

# MICROBIOLOGIA I

## ANTIFUNGICOS

Teórico 18

Dra Maria Teresa Mujica

# Bibliografía

MICOLOGÍA CLINICA: UNA VISION ACTUAL Editorial Eudeba,  
2016

MICROBIOLOGÍA MÉDICA. Murray y col. Elsevier. 5ªEd.  
Barcelona, 2006.

MICROBIOLOGÍA MÉDICA. Murray PR y col. Ed. Elsevier,  
Barcelona, 2009

MICOLOGÍA MÉDICA (ILUSTRADA). Arenas, Roberto.  
Mc Graw Hill. 3º Ed. México, 2008.

MICOLOGÍA MÉDICA (ILUSTRADA). Arenas, Roberto.  
Mc Graw Hill. 4º Ed. México, 2011.

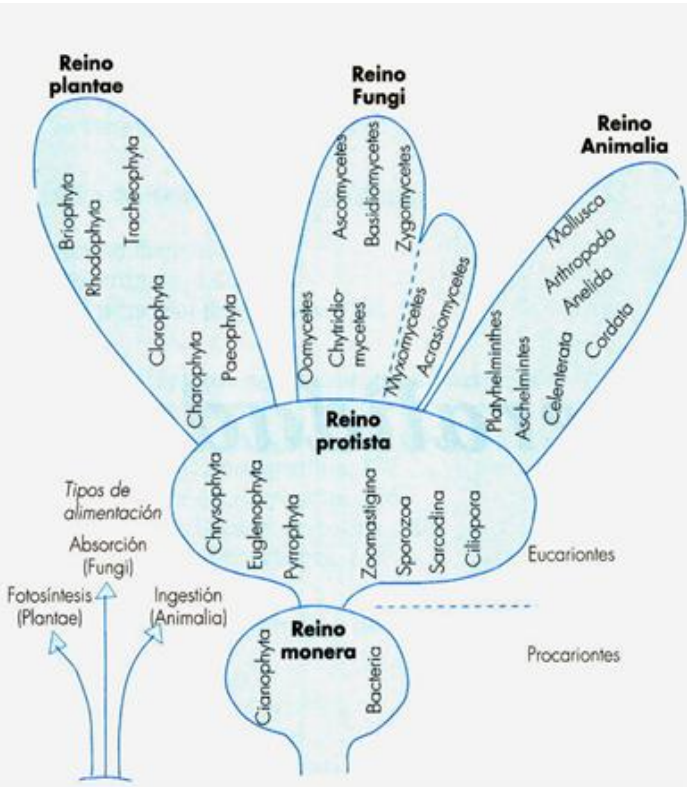
MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA. Bonifaz, Alexandro. Mc  
Graw Hill. 3º Ed. México, 2010.

La clase contiene información que completa la de los textos

# Objetivos

- Conocer los distintos antifúngicos (ATF) y sus los mecanismos de acción sobre la célula fúngica.
- Comprender los mecanismos de la adquisición de la resistencia a los ATF.
- Conocer los métodos de determinación de la susceptibilidad a los antifúngicos.

# La célula fúngica

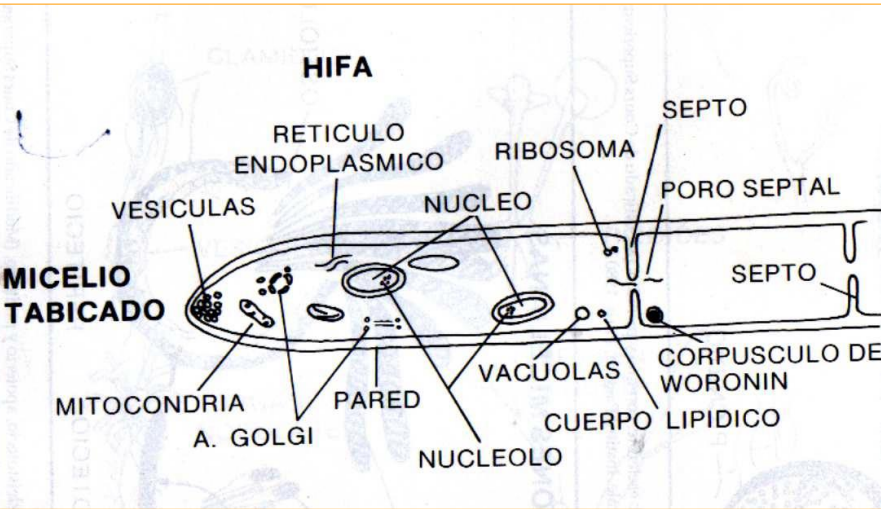


- ❖ Hongos son eucariotas
- ❖ Unicelular o multicelular (levaduras miceliales)
- ❖ Distinguidos de otros reinos

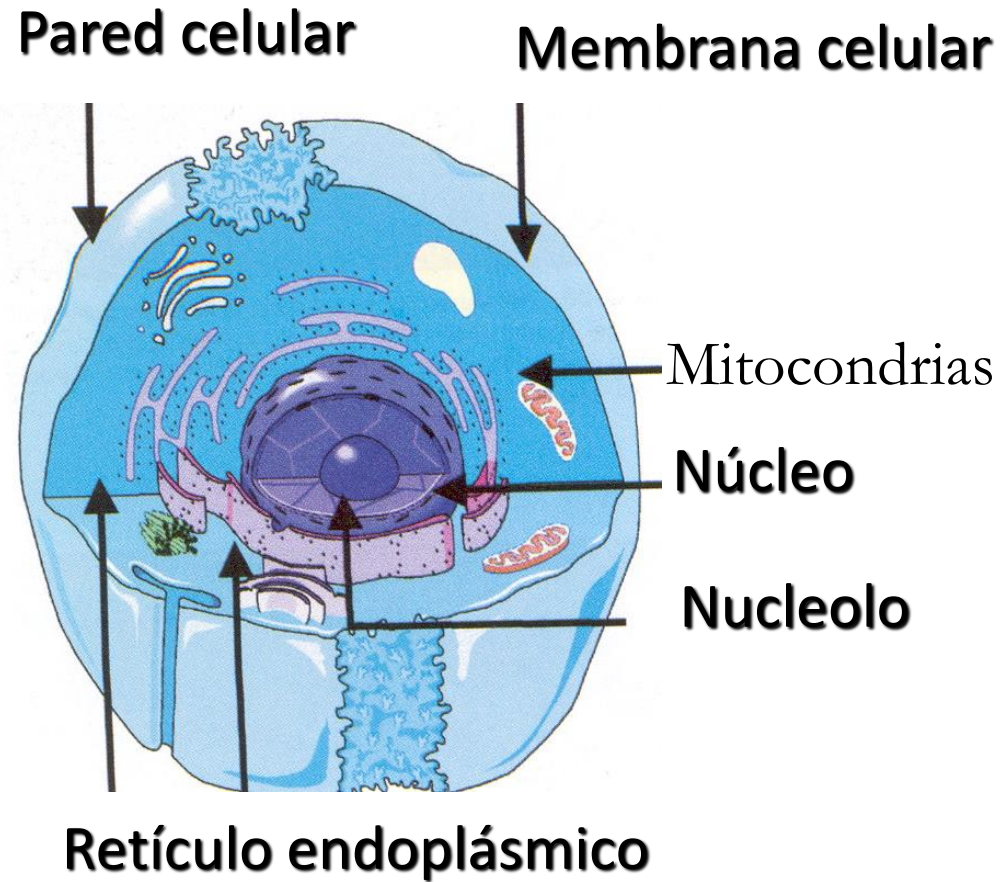
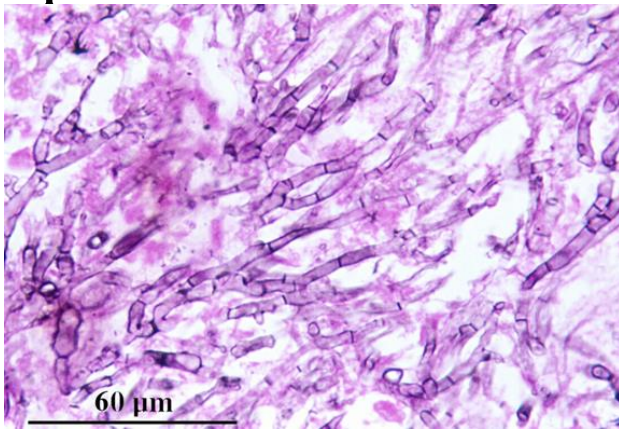
- Organización estructural
- Nutrición: absorción de nutrientes previa degradación de biopolímeros.
- Crecimiento
- Reproducción (esporas o conidios)



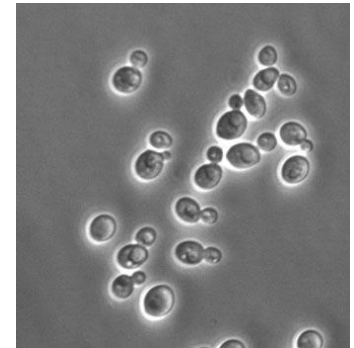
# Célula Fúngica



Hongos pluricelulares



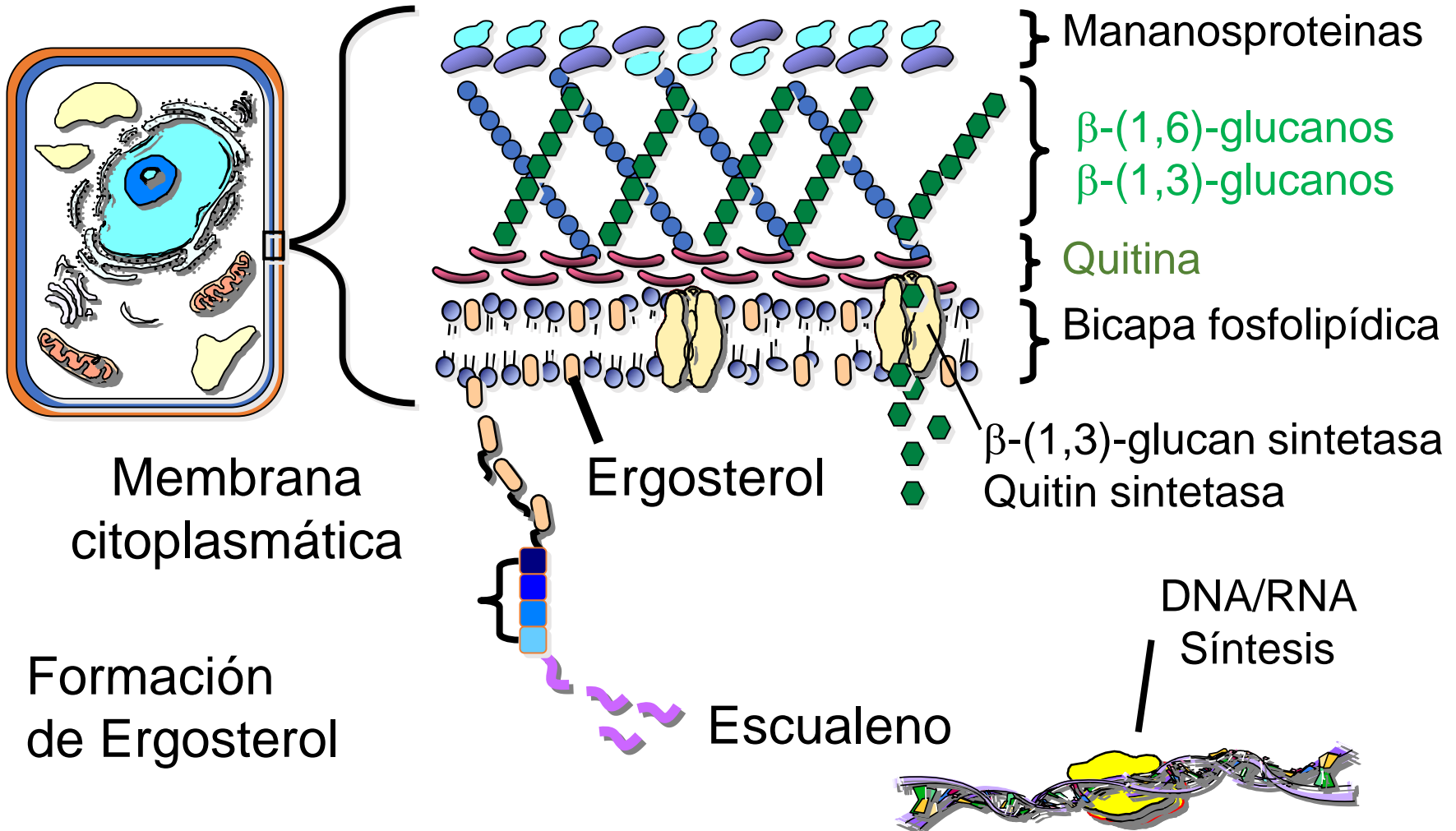
Hongos unicelulares





# Célula fúngica

Pared: **estructura fibrilar** y **capa amorfa**

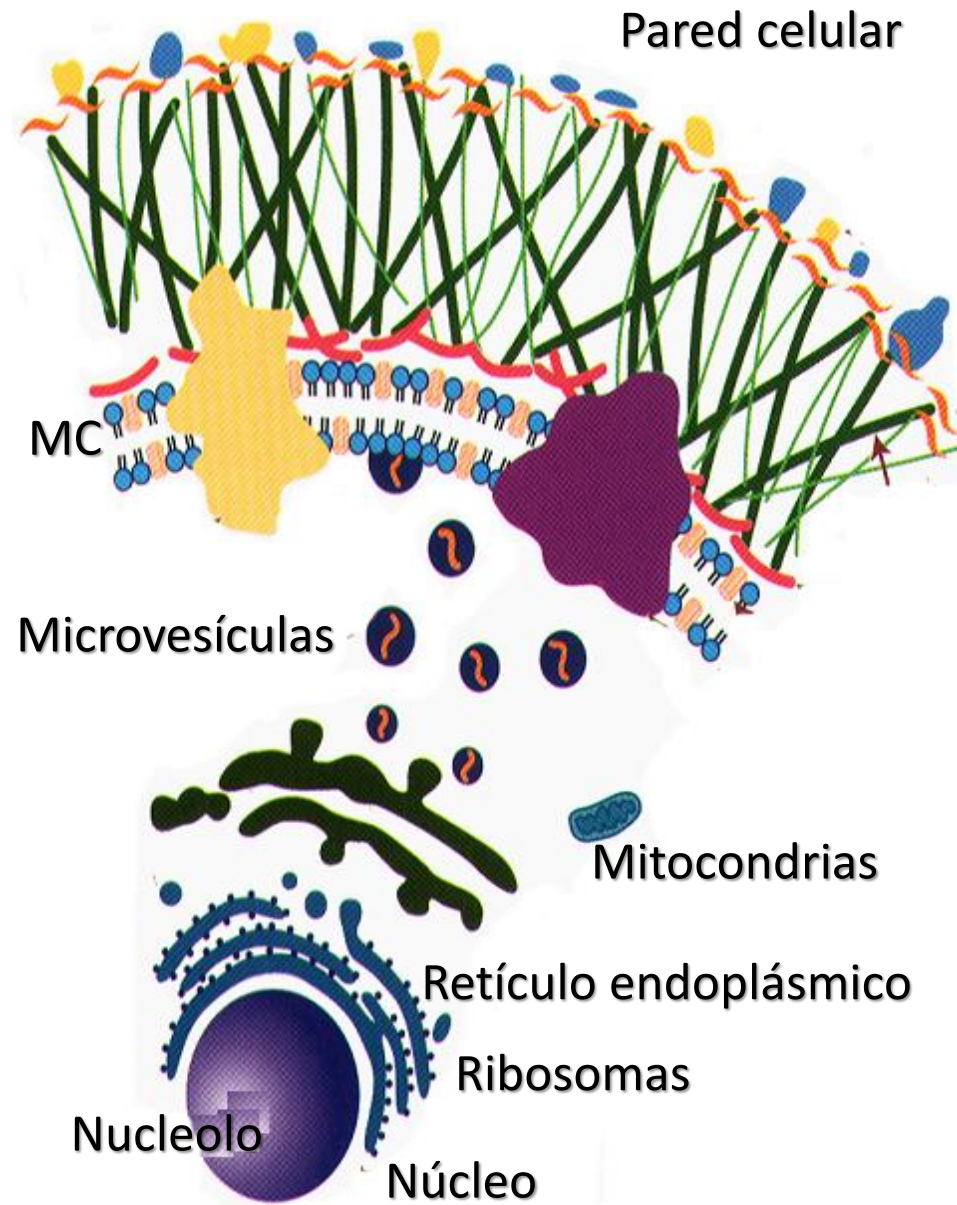


# Citoplasma

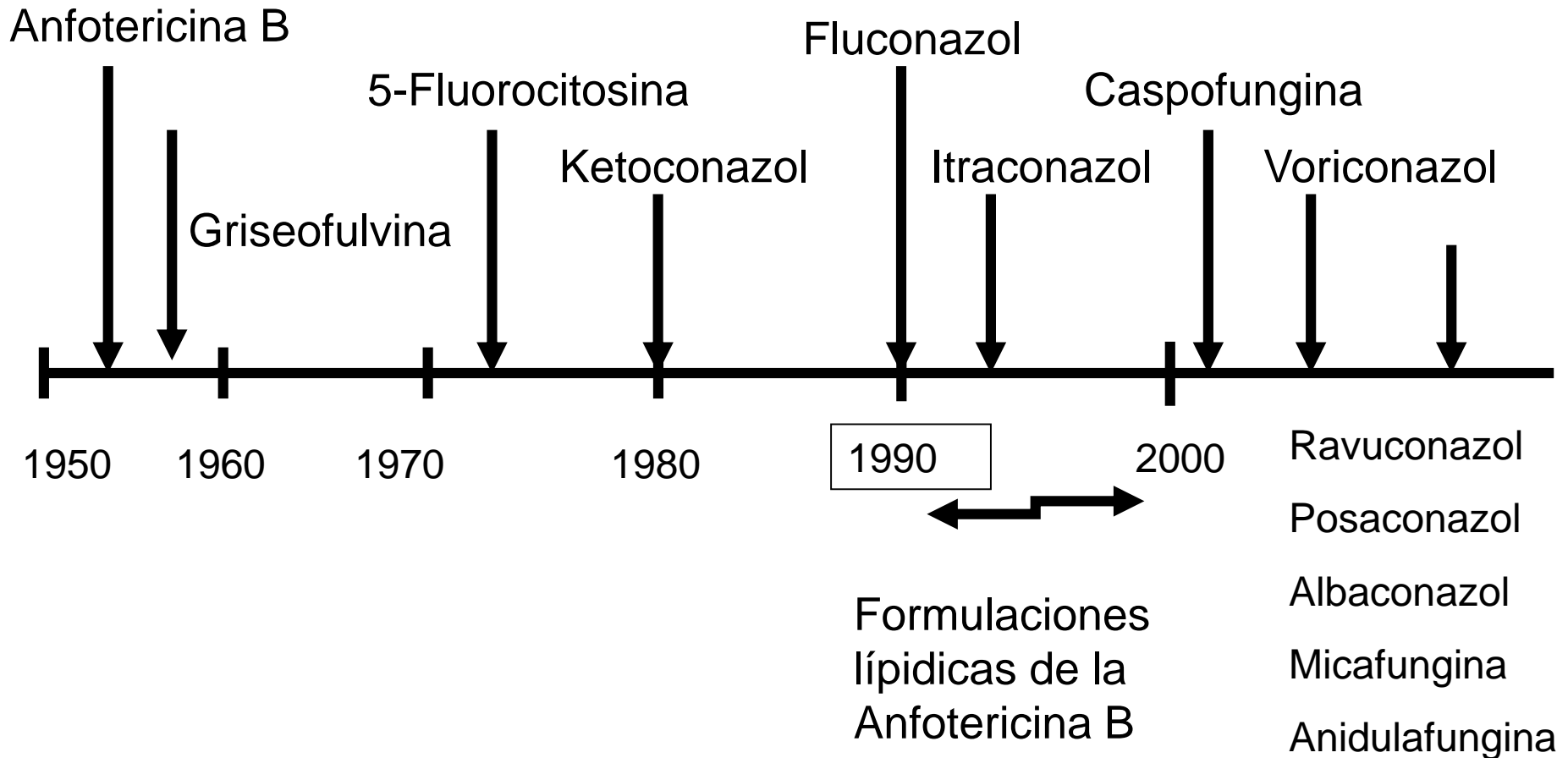
## Citoesqueleto:

microtúbulos ( $\beta$  tubulina ) y  
microfilamentos (actina)

Circulación de las organelas y  
separación de los cromosomas  
en la división celular



# Antifúngico- evolución histórica





# Clasificación de los antifúngicos

Los antimicóticos incluye una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La clasificación se realiza según criterios convencionales de acuerdo a su:

Estructura: polienos, azoles, alilaminas, entre otros.

Origen: sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química.

Espectro de acción: amplio o restringido    Sitio de acción: membrana celular, pared fúngica, ARN

# Drogas antifúngicas: estructura y clasificación

## ➤ Polienos

Anfotericina B desoxicolato y formulaciones lipídicas Nistatina  
– Natamicina

## ➤ Azoles

Imidazoles: Ketoconazol, miconazol  
Triazoles : fluconazol- itraconazol-  
voriconazol- posaconazol y  
ravuconazol

## ➤ Alilaminas

Terbinafina

## ➤ Pirimidinas fluoradas Fluocitocina

## ➤ Lipopéptidos

Candinas: Caspofungina  
Anidulofungina, Micafungina

## ➤ Péptidos nucleósidos

Nikomicina Z

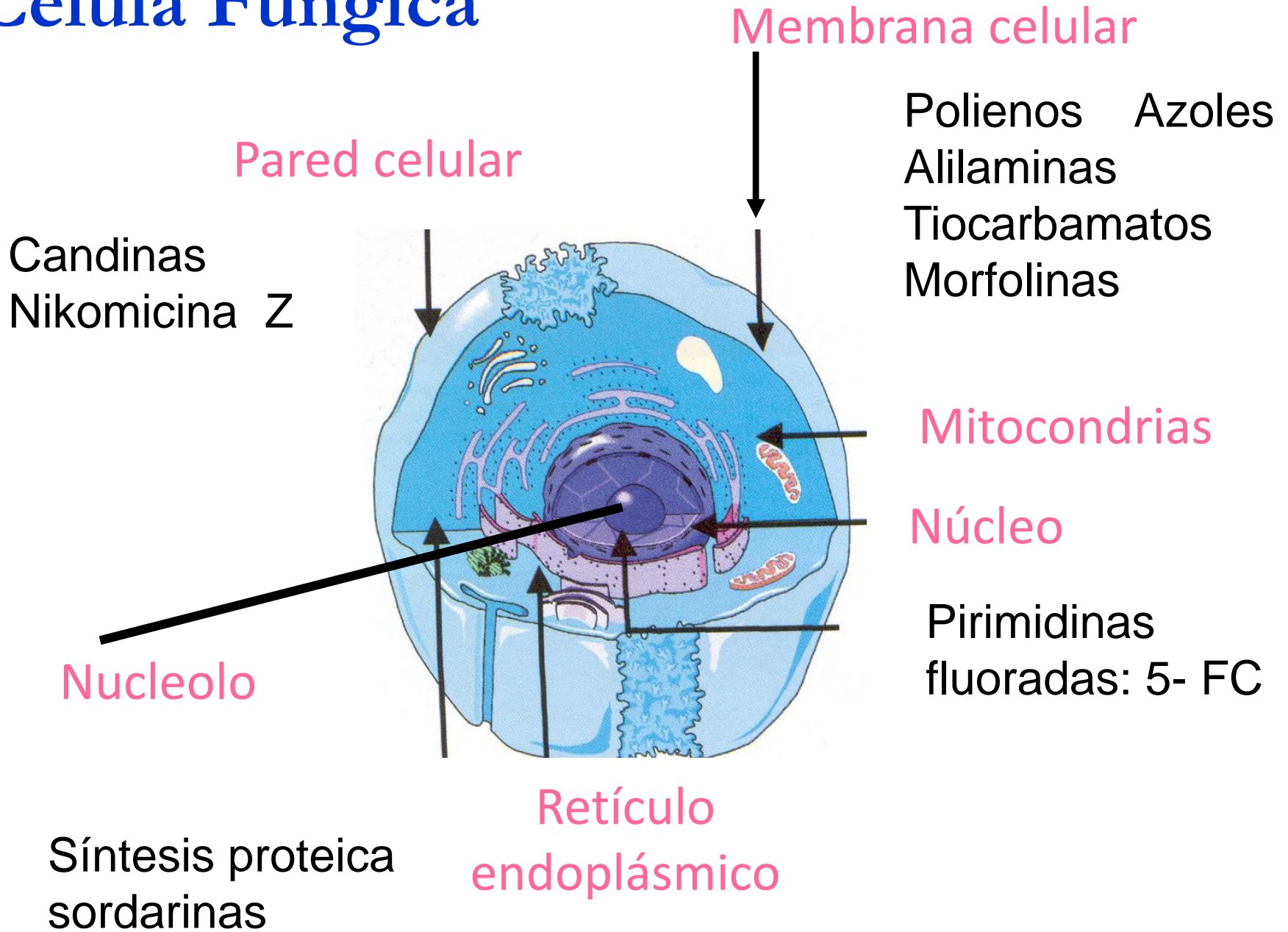
## ➤ Derivados

tetrahidrofuranos Sordarinas  
– azasordarinas

## ➤ Otras

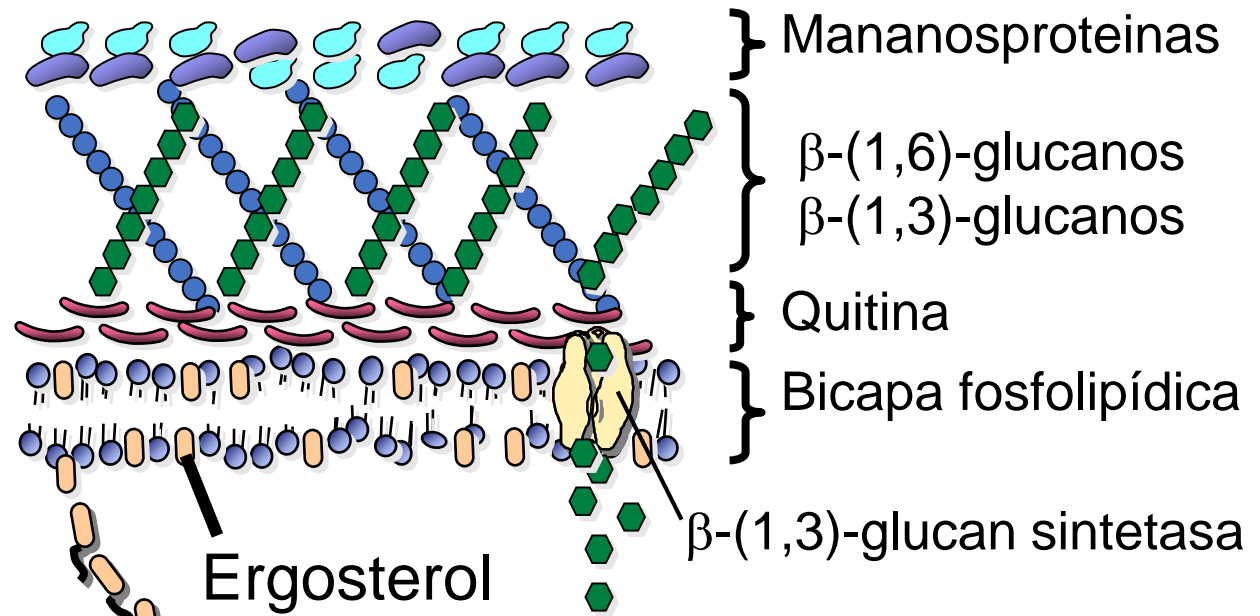
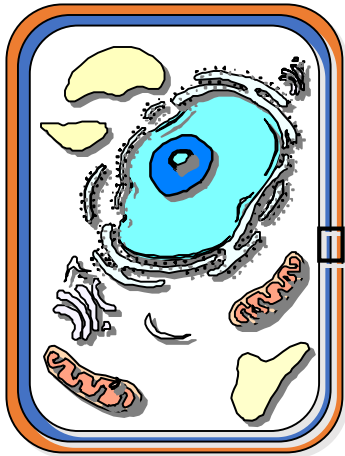
Griseofulvina Tiocarbamatos:  
tolnaftato, Morfolinas: amorolfina

# Célula Fúngica

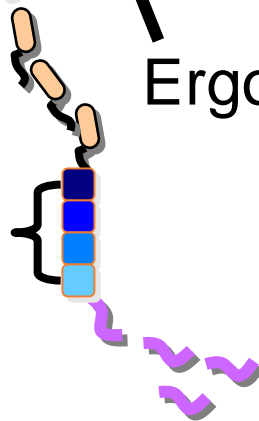


# Membrana celular y Pared

Célula  
fungica



Formación  
de Ergosterol



Escualeno

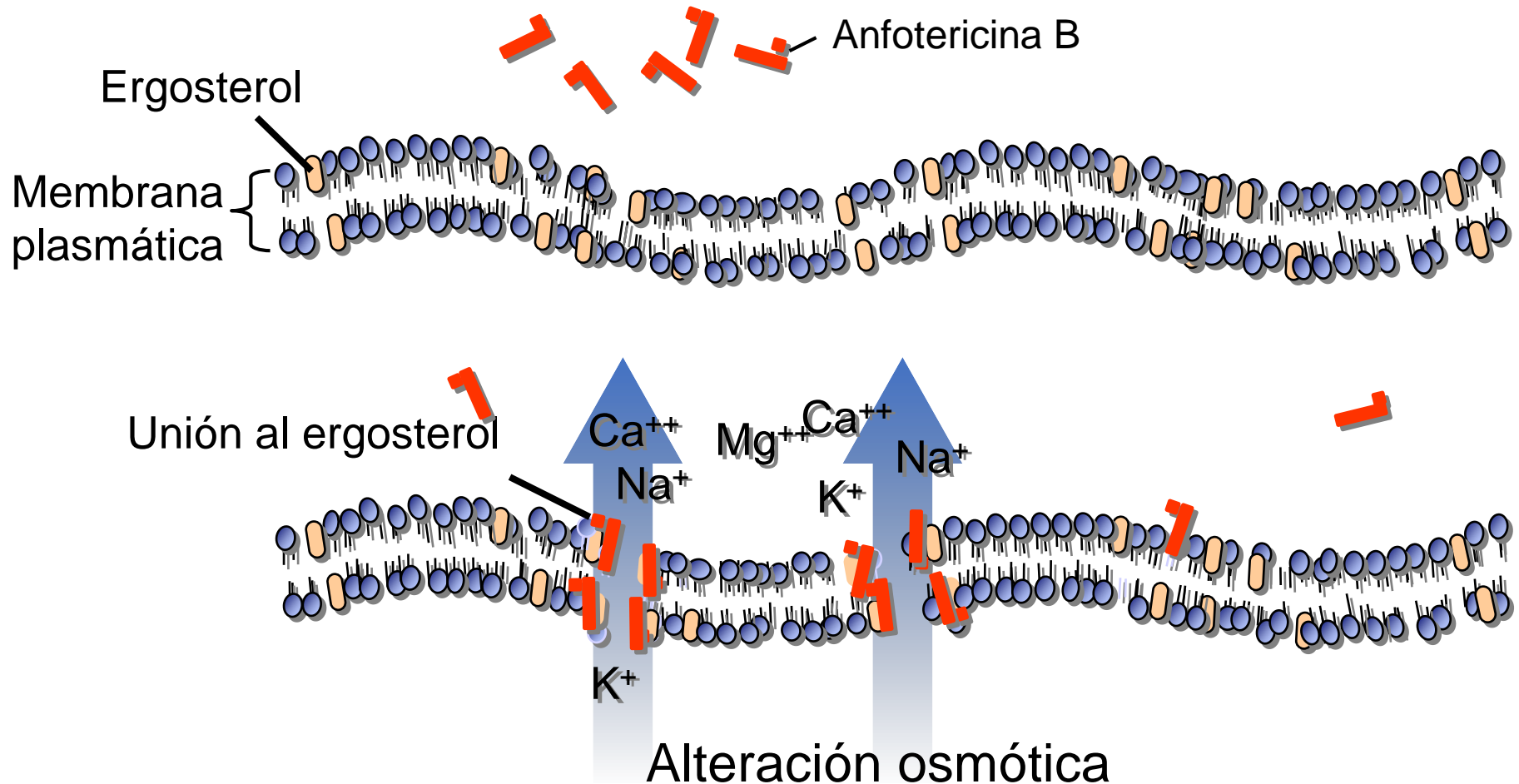
DNA/RNA  
Síntesis







# Mecanismo de acción: Unión al ergosterol y formación de poros transmembrana



## Farmacocinética

- **Baja** absorción por vía oral (5%)
- Vía de administración: **i.v.** lenta.
- Alta unión proteica 90-95%
- Se **fija** a membranas citoplasmáticas, concentra en hígado, pulmón, bazo y **riñones**
- Atraviesa meninges inflamadas y placenta

# Efectos adversos

- Toxicidad dependiente de la dosis.
- Nefrotoxicidad: dosis acumulada máxima: 4-5 g.(adecuada hidratación!!!)



- Smas. de administración: fiebre escalofríos y temblores; cefalea, vómitos, hipotensión. Tromboflebitis y necrosis tisular. Efecto inmunomodulador
- Anemia normocítica normocrómica

# Formulaciones lipídicas de anfotericina B

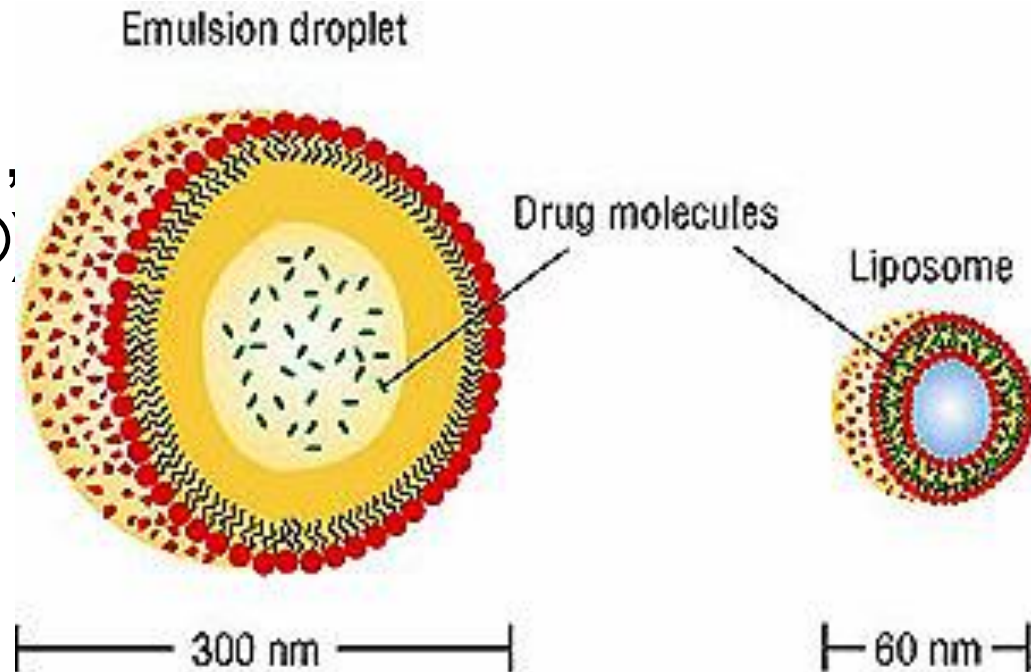
1- Anfotericina B en complejos lipídicos:

L-  $\alpha$ -dimiristofosfatidilcolina; L-  $\alpha$ -dimiristofosfatidilglicerol. (ABLCL, Albecet®)

Mayor tolerancia y menor toxicidad

2- Anfotericina B en dispersión coloidal (ABCD, Amphocil® o Amphotec®)

3- Anfotericina B liposomal (L-AmB, Ambisome®)

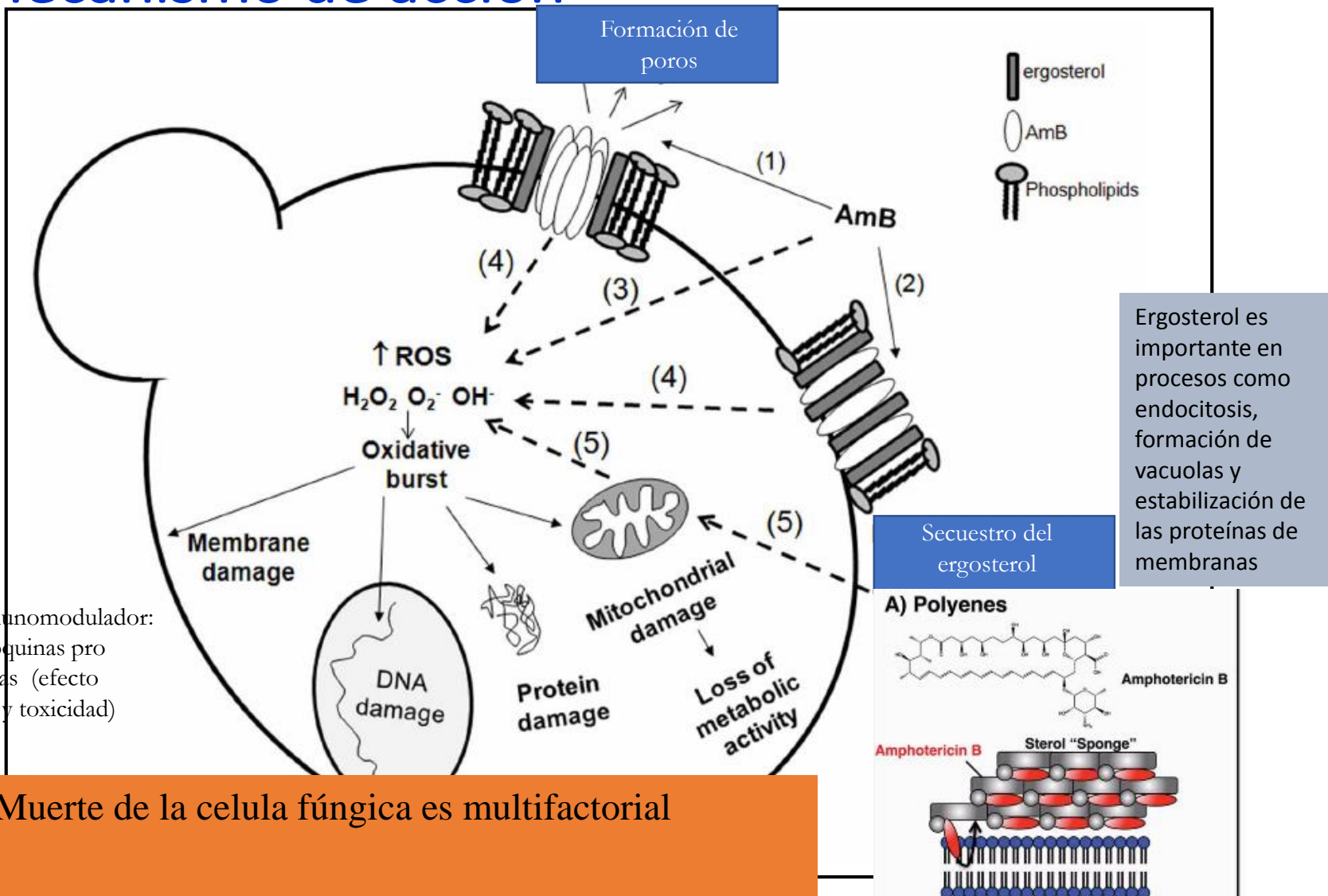


# Propiedades e indicaciones de las formulaciones de Anfotericina B asociadas a lípidos

- Eficacia similar a la Anfotericina B deoxicolato (convencional)
- Menor nefrotoxicidad
- Alto costo
- Indicadas en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas que presentan intolerancia al tratamiento con anfotericina B deoxicolato o ante falla renal preexistente



# Mecanismo de acción



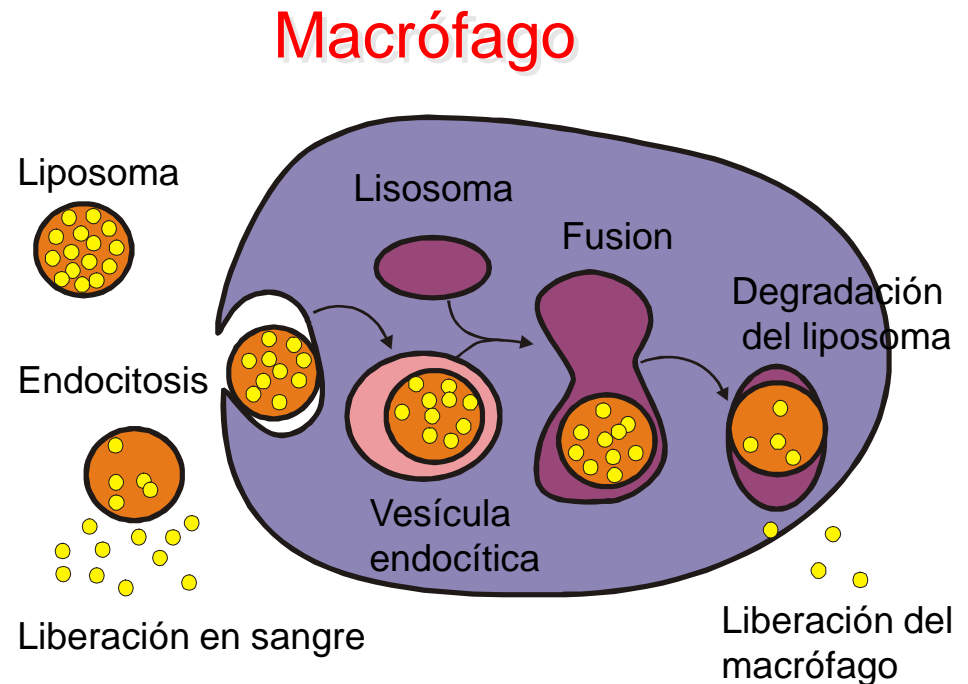
Muerte de la célula fúngica es multifactorial

# Mecanismo de liberación

Mecanismo desconocido

➤ Secuestro selectivo por parte del SRE

➤ Alta fagocitosis y eliminación lenta por parte del macrófago



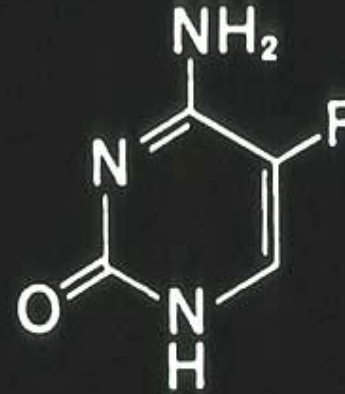
## Mecanismo de Acción

- Pro-droga (derivado fluorado de citosina).
- En el citoplasma de la célula fúngica se transforma en 5- fluoruracilo.
- Alteración de la síntesis de ácidos nucleicos y de síntesis proteica
- Fue utilizada en trat. de candidiasis y criptococosis asociada a AMB

Alta resistencia si se la administra sola

Se absorbe por vía gastrointestinal

# 5-fluorocitosina



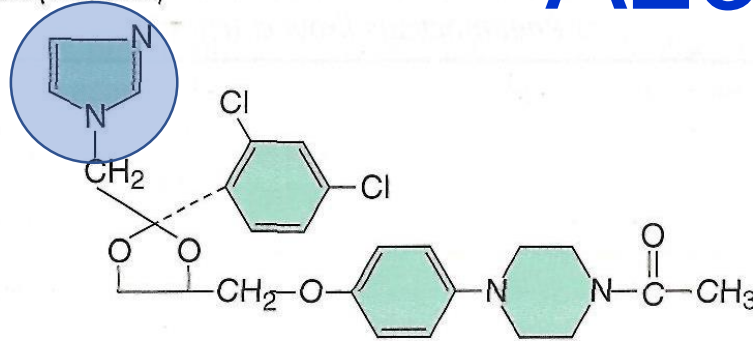
Flucytosine; chemical structure.

Inhibe la timidilato sintasa  
Inhibe la síntesis de DNA

5-fluoro-UTP  
Incorporado en RNA  
Interrumpe la síntesis proteica

# Azólicos

Ketoconazol (imidazol)



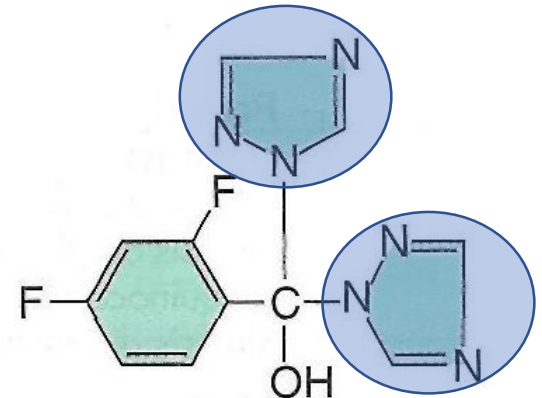
B

Imidazoles: Miconazol, Ketoconazol,

Triazoles: Fluconazol, Itraconazol- (primera generación)

↓ ↓  
Voriconazol, Posaconazol- (segunda generación)

Fluconazol, triazol

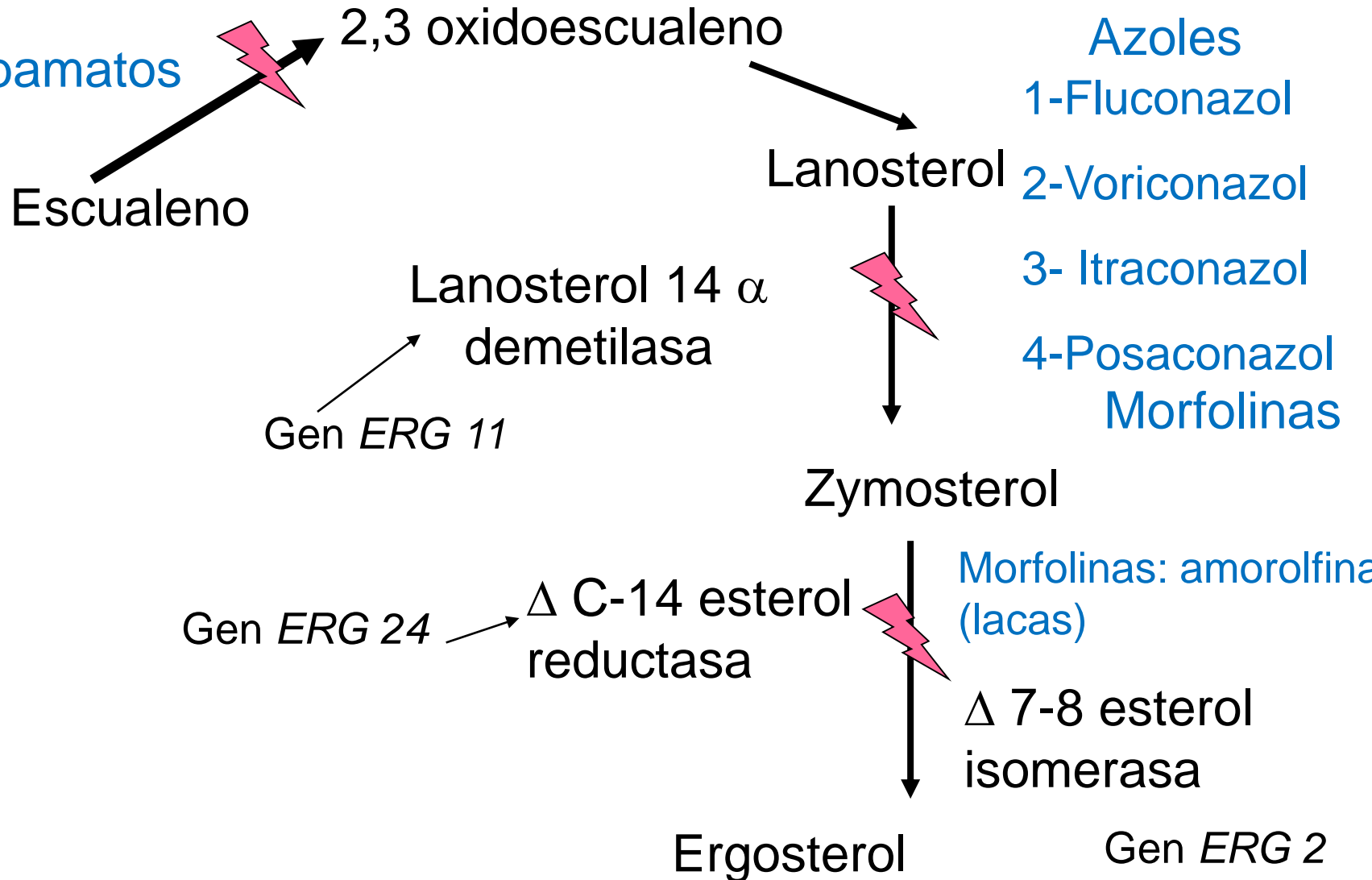




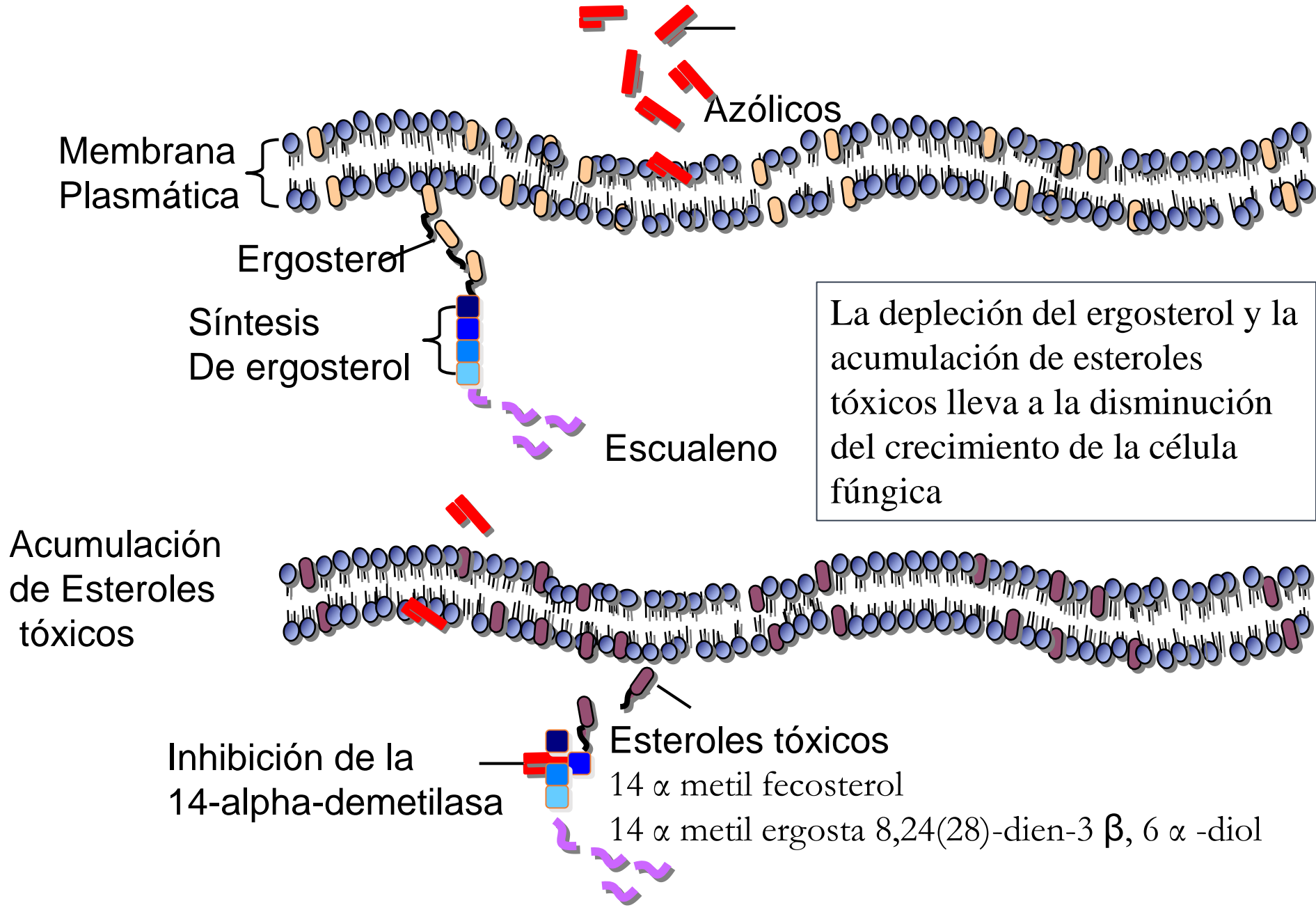
# Síntesis Ergosterol

Gen *ERG 1*  
Alilamidas

Tiocarbamatos



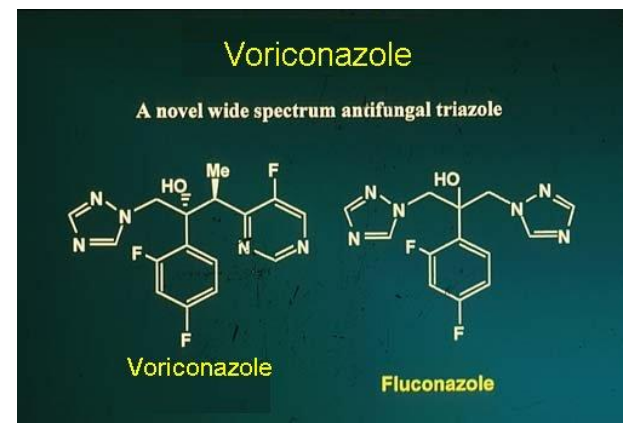
# Azoles: inhibición de la síntesis del ergosterol



# Azólicos

- **Imidazoles:** usados en general para tratar infecciones superficiales.
- 1. **Ketoconazol (1978):** Producto de la síntesis farmacéutica. Usado en formas sistémicas de las micosis.
  - Vía oral, alta fijación a proteínas.
  - Formas tópicas.
- 2. **Miconazol, Sertaconazol, Clotrimazol, Econazol.**
  - Formas tópicas: tratamiento de Micosis superficiales
- **Triazoles:** Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol: son aprobados para el tratamiento de formas sistémicas

Vía oral e IV



# Inhibición de la síntesis del ergosterol

Alilaminas: terbinafina

Tiocarbamatos: tolnaftato

Morfolinas: amorolfina

# Síntesis Ergosterol

Gen *ERG 1*  
Alilaminas

Tiocarbamatos

Gen *ERG 1*  
Escualeno

2,3 oxidoescualeno

Lanosterol

Azoles  
Fluconazol  
Voriconazol  
Itraconazol  
Morfolinas

Lanosterol 14  $\alpha$   
demetilasa  
Gen *ERG 11*

Zymosterol

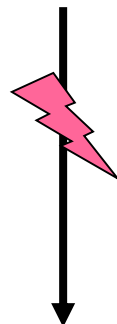
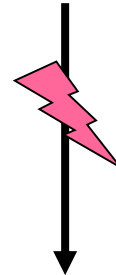
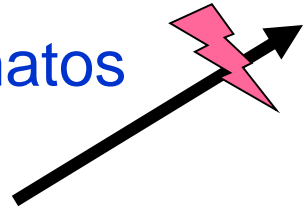
Gen *ERG 24*  $\Delta$  C-14 esterol  
reductasa

Morfolinas

$\Delta$  7-8 esterol  
isomerasa

Ergosterol

Gen *ERG 2*





# Alilaminas

Vía oral



## Mecanismo de Acción Terbinafina

Inhibe la síntesis del ergosterol a nivel de la epoxidación del escualeno

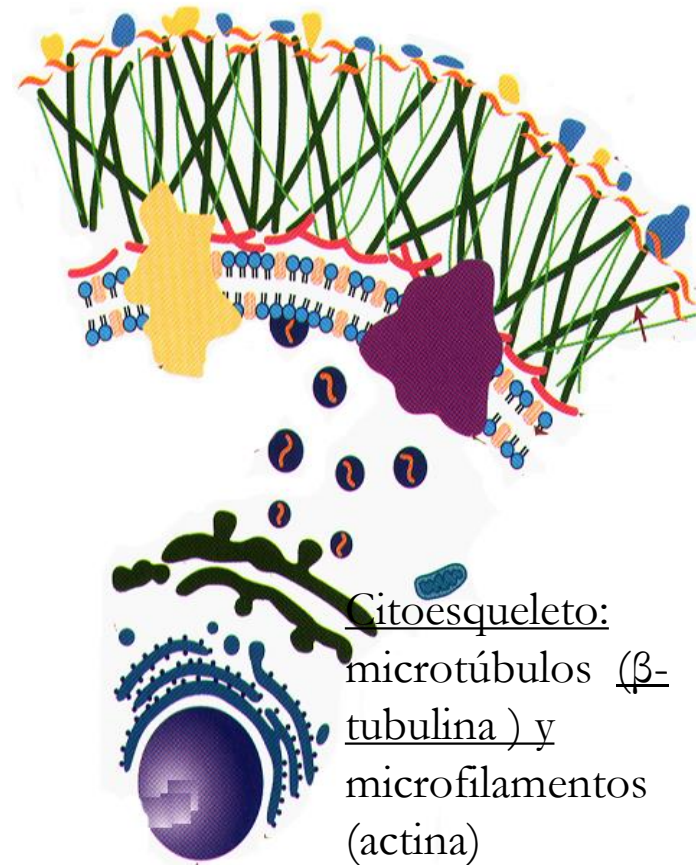
Indicado en las micosis superficiales

Se absorbe por vía digestiva

# Griseofulvina: Metabolito de *Penicillium griseofulvum*

## Mecanismo de acción

- Alteración de los microtúbulos.
- Inhibición de la mitosis y la replicación del DNA
- Alteración de la quitinsintetasa (por inhib. la síntesis proteica)



Circulación de organelas y separación de los cromosomas en la división celular

# Griseofulvina: Metabolito de *Penicillium griseofulvum*



*Tinea capitis* y *tinea corporis* en niños por su menor toxicidad que los azoles

Fungistático para diversas especies de dermatofitos

Se detecta en la piel 4 a 8 hs después de su administración

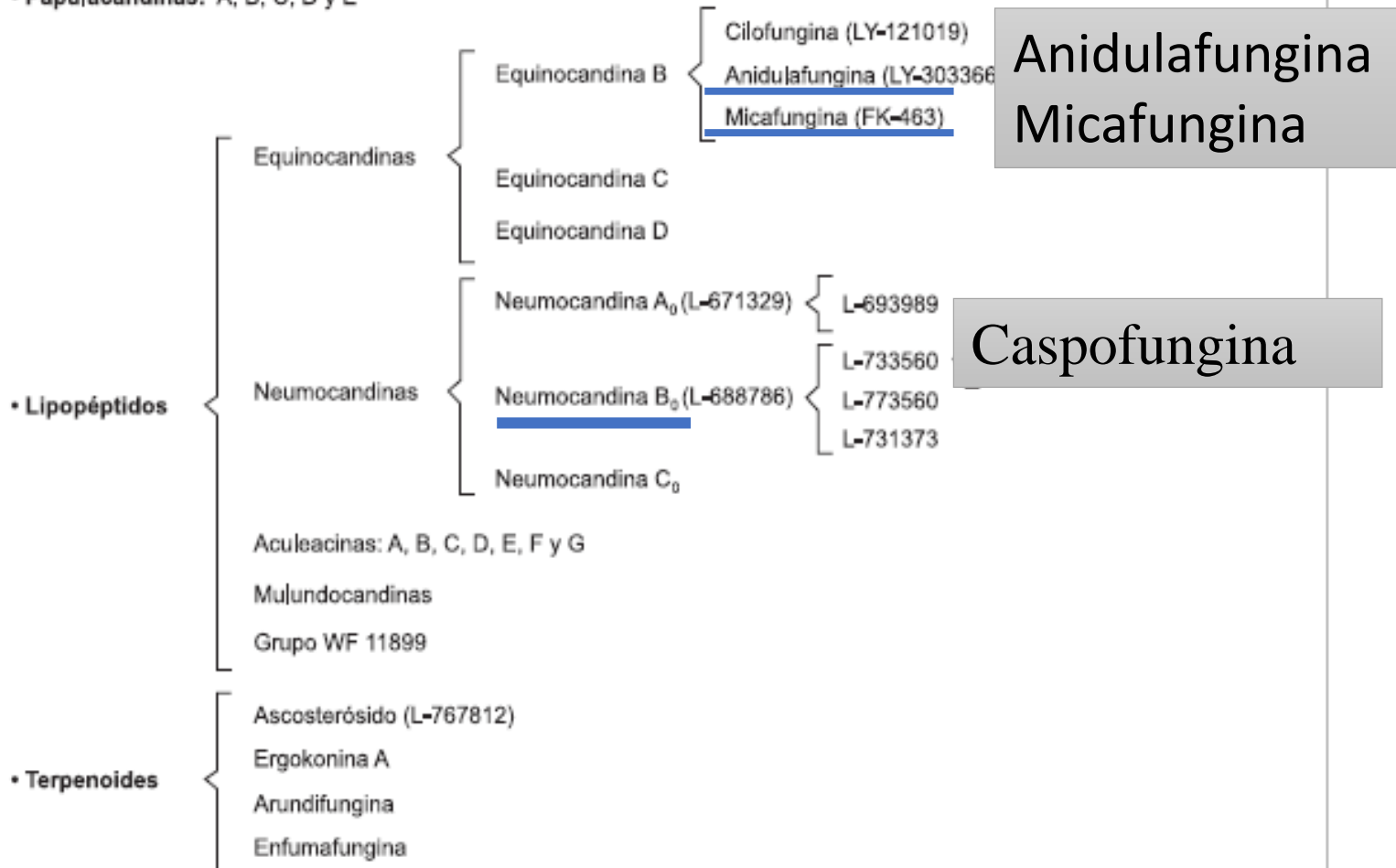
Candinas

# Candinas

## Caspofungina y Micafungina Anidulofungina

Tabla 1. Inhibidores de la síntesis de glucano.

• Papulacandinas: A, B, C, D y E

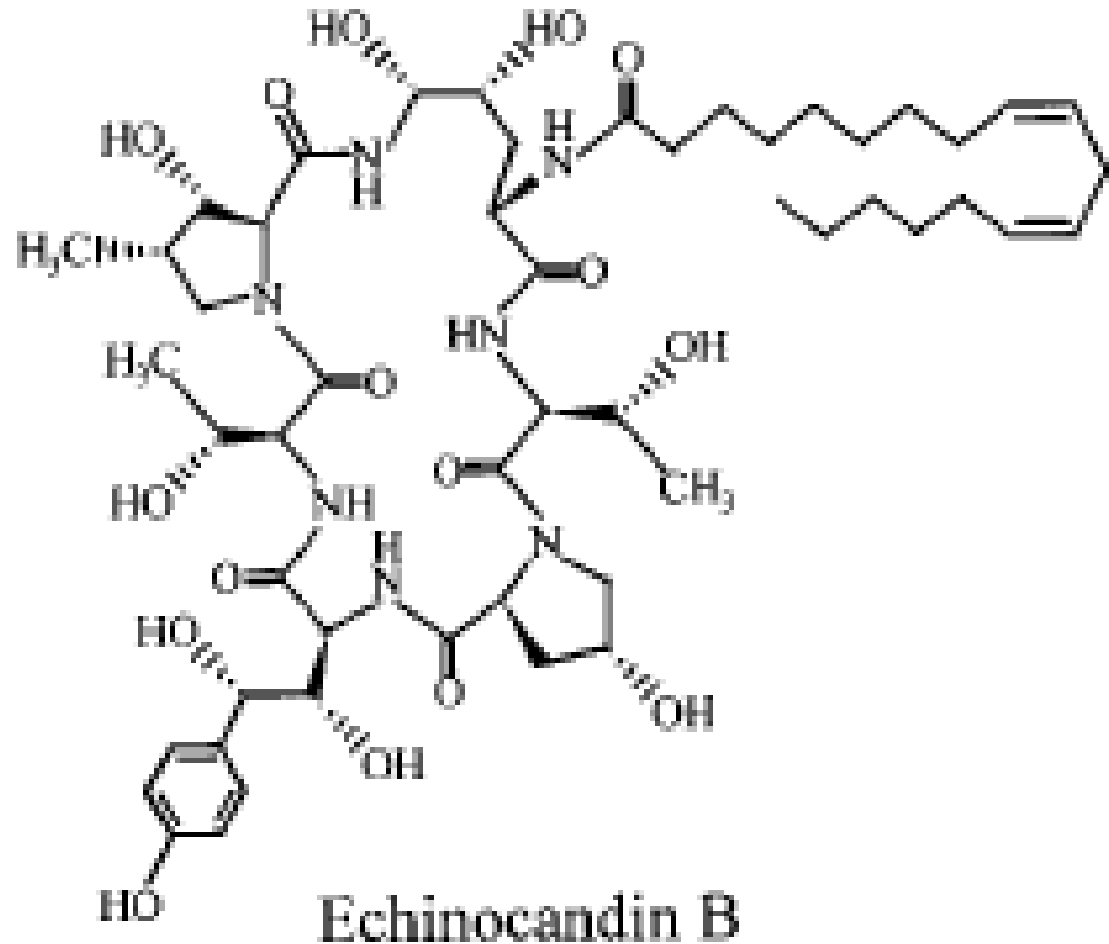


# Caspofungina:

Derivado semisintético del  
*Glarea lozoyensis*

- Inhibición no competitiva de la  $\beta$ -(1-3)D-glucano sintetasa.

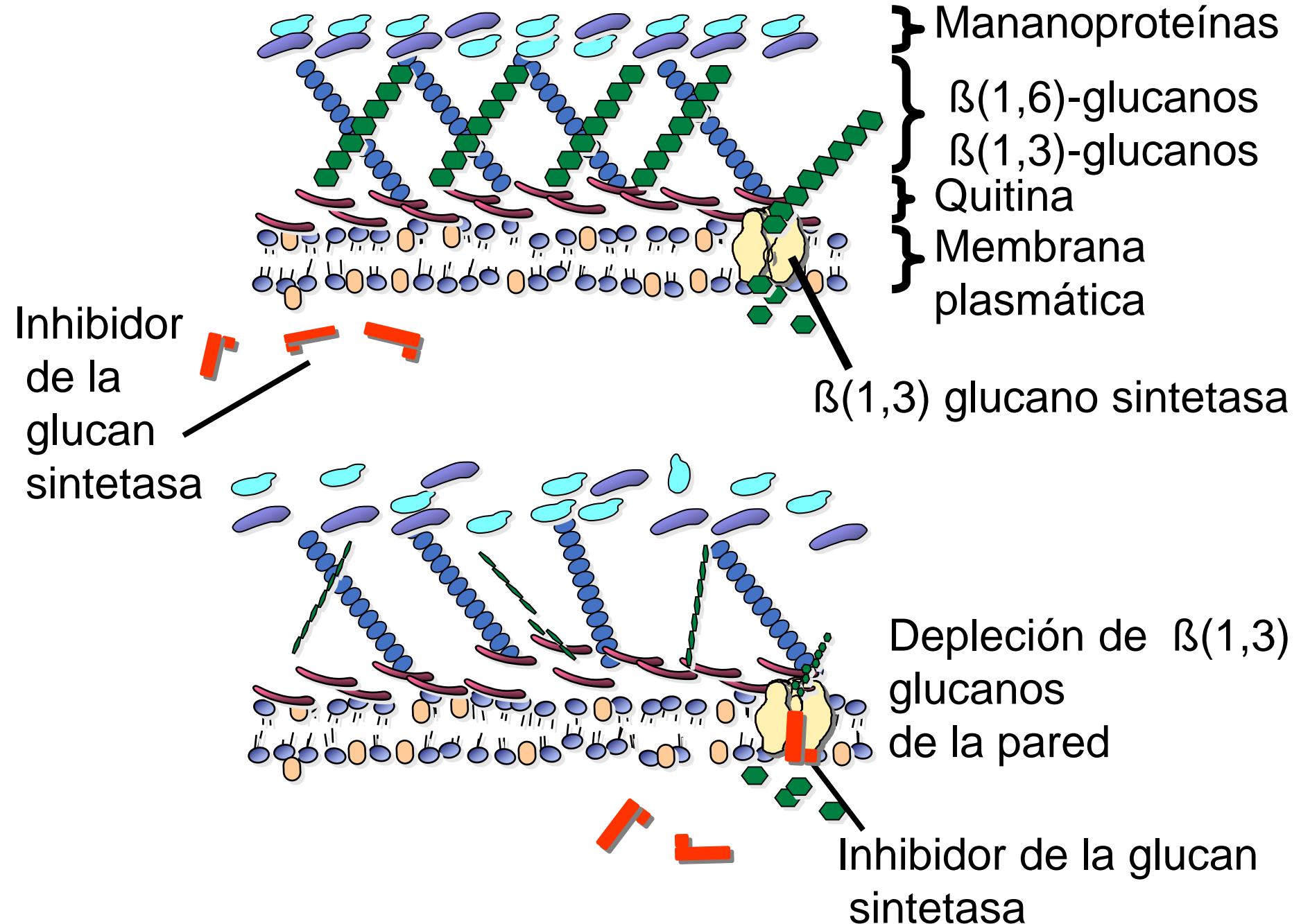
neumocandina



Administración IV

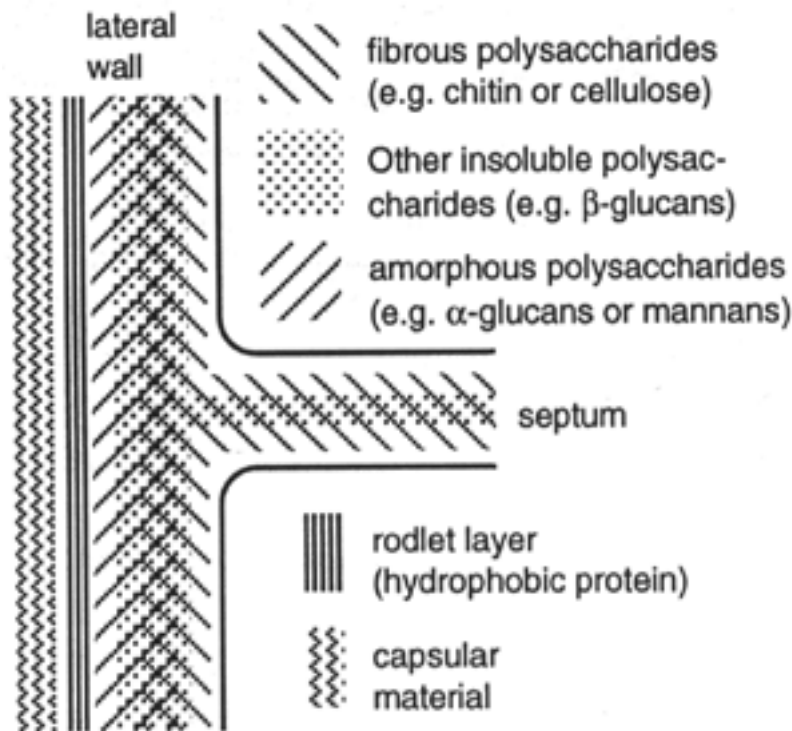


# Mecanismo de acción: Candinas



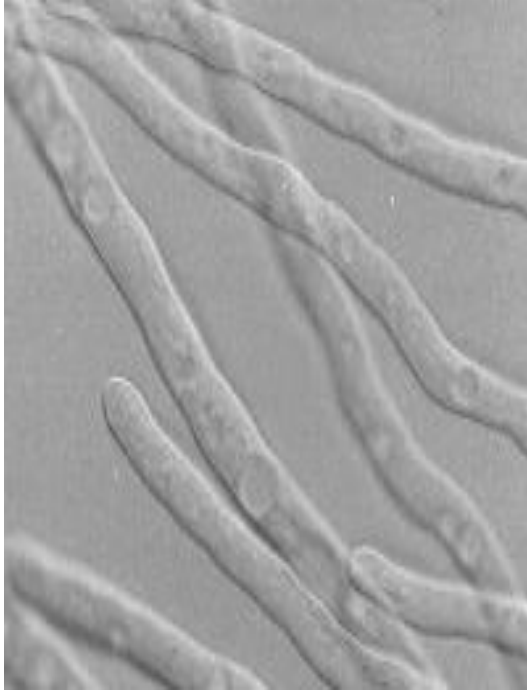
# EQUINOCANDINAS:

## Caspofungina



- Inhibición de síntesis  $\beta$ -(1-3) glucanos (de glucan sintasa )
- Actúa en los puntos de activo crecimiento y de ramificación (sitios de activa síntesis de pared en los micelios)
- En levaduras los brotes fracasan en la separación de la célula madre
- Se producen células osmóticamente sensibles

Solo endovenoso y no concentra en  
LCR

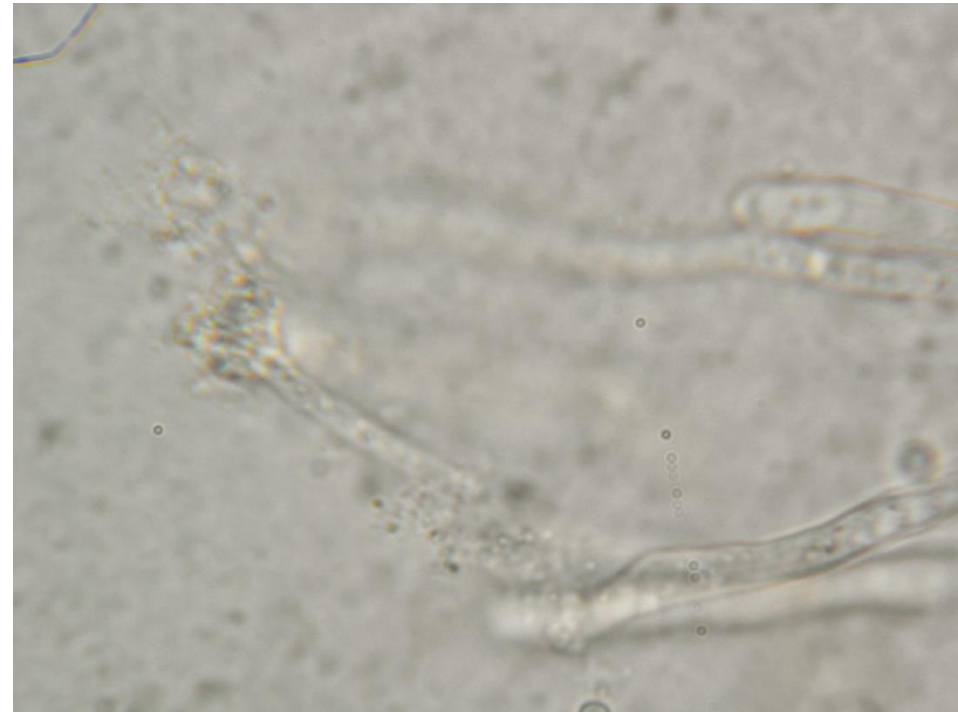


Hifas sanas

Caspofungina sobre hifas  
de *Aspergillus fumigatus*



hifas  
aberrantes



# Antifúngicos sistémicos: Vías de administración

	<b>Oral</b>	<b>IV</b>
<b>Fluconazol</b>	<b>&gt;80 %</b>	<b>Si</b>
<b>Itraconazol</b>	<b>60 a70%</b>	<b>Si*</b>
<b>Voriconazol</b>	<b>&gt; 80%</b>	<b>Si</b>
<b>Posaconazol</b>	<b>&gt;70 %</b>	<b>Si**</b>
<b>Anfotericina B</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>
<b>Caspofungina</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>

\* No disponible en nuestro país

\*\* Recientemente se presentó en nuestro país la formulación IV

# Drogas contra *Pneumocystis jirovecii*

## ➤ Trimetoprima- Sulfametoxazol

Combinación de drogas que actúan en forma secuencial inhibiendo la síntesis del ácido fólico (inhiben la dihidrofolato reductasa y la dihidrofolato sintetasa).


Activo contra bacterias, hongos y *P. jirovecii*

## ➤ Pentamidina

El mecanismo de acción es desconocido: interactúa con los fosfolípidos de membrana, inhibición de ARN y ADN. Inhibición de topoisomerasas.

Indicaciones: *P. jirovecii* (nebulizaciones), tripanosomiasis, leishmaniasis

# Antifúngicos

- Nuevos antifúngicos
- Combinaciones de antifúngico
  - Con antifúngicos: bloqueo de dos o más mecanismos antifúngicos. Sinergia. 
  - Estrategias inmunomoduladoras

## •Combinaciones de Antifúngicos

- Inhibición de distintas enzimas en la misma ruta metabólica (azoles y terbinafina).
- Aumento de la penetración de un compuesto como consecuencia de la acción permeabilizadora de otro en la pared o la membrana celular (AmB y 5-FC).
- Inhibición simultánea de distintas dianas de la célula fúngica (caspofungina y AmB)





# Estrategias Inmunomoduladoras-tratamiento adyuvante en las micosis

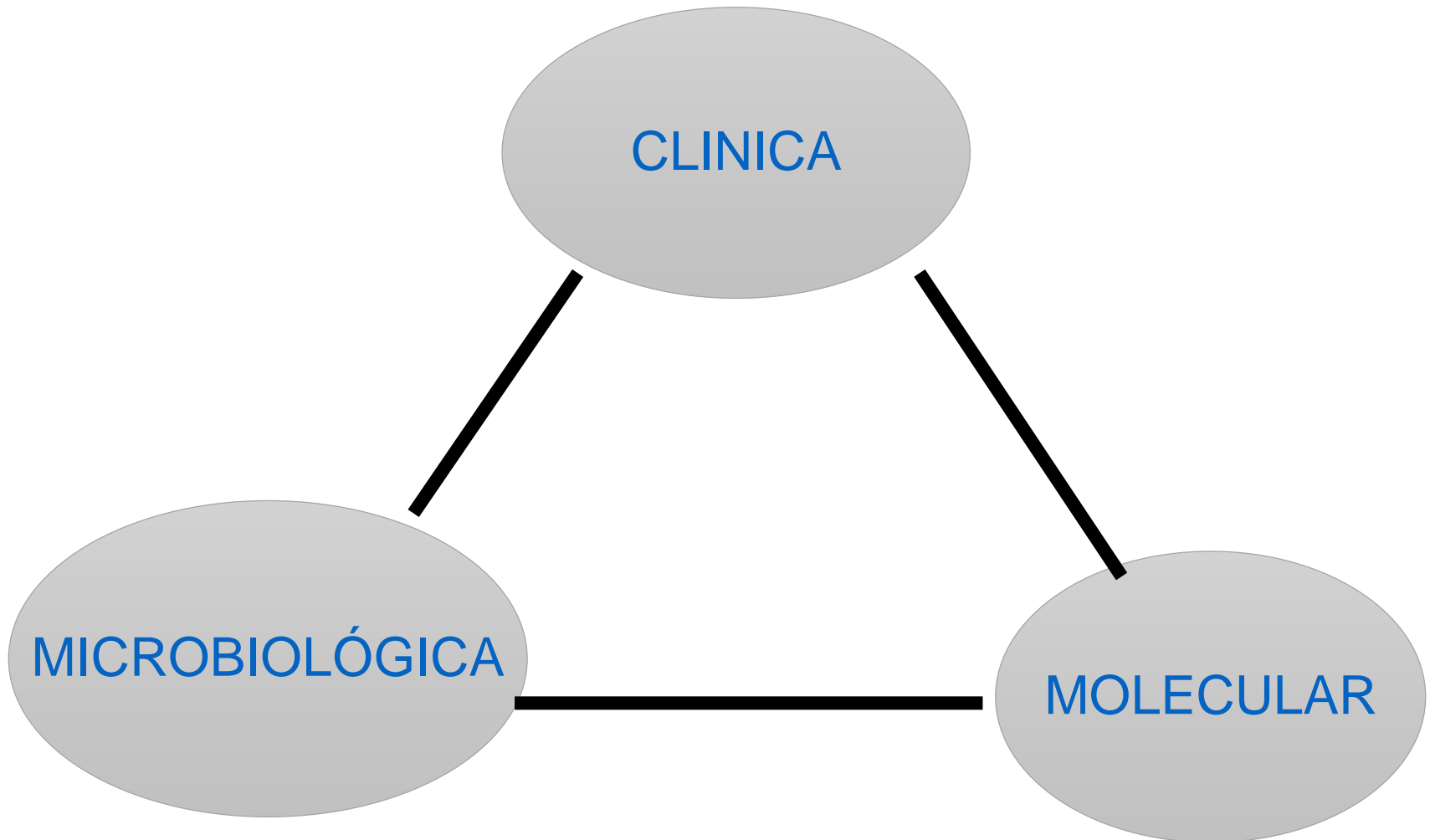
Tratamiento inmuno-modulador	Agente	Mecanismo	Aplicación/micosis	Estado	Ref.
Citocinas	rIFN- $\gamma$	Activación de mecanismos fungicidas en los macrófagos	Se evaluó como terapia adyuvante en la criptococosis meníngea en pacientes VIH+ Micosis invasoras refractarias	Fase II	41,42
	GM-CSF	Acelera la mielopoyesis, aumenta el número de neutrófilos, su acción fagocítica y fungicida. Activa monocitos y macrófagos	Se usó como profilaxis en pacientes neutropénicos oncológicos, y redujo el porcentaje de infecciones fúngicas fatales	Reporte de series de casos Fase III	43 44,45
AcM	18B7	IgG1 de ratón dirigido contra el polisacárido capsular de <i>Cryptococcus neoformans</i> . Aumenta la opsonización, y la eliminación del glucoroxilomanan soluble	Criptococosis meníngea	Fase I y fase preclínica	46,47
	Mycograb	Dirigido contra la HSP90 de <i>Candida</i>	Evaluado en pacientes con candidiasis invasoras	*Retirado en el 2010 de los estudios clínicos	48
Terapia celular	Transferencia adoptiva de LT	Transferencia de clones de LT CD4+ específicos contra Ags de <i>Aspergillus</i> . Producen concentraciones altas de IFN- $\gamma$ y bajas de IL10	Se evaluó en receptores de trasplante de células madre haploidénticas en riesgo de aspergilosis invasoras	Clínico	49
	Granulocitoféresis	Incrementa el número de PMN maduros en circulación	Pacientes neutropénicos oncológicos o con trasplante de células madre hematopoyéticas	Fase I/II	50

AcM: anticuerpos monoclonales; rIFN- $\gamma$  Interferón gamma recombinante, GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocito/macrófago; HSP90: proteína de choque térmico de 90KD; IL: interleucina; LT: linfocitos T; PMN: polimorfonuclear neutrófilo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



➤ Mecanismos de resistencia a los antifúngicos

# RESISTENCIA es..



# Resistencia clínica.

## ■ Huésped

Respuesta immune: inmunidad innata- adaptativa

Sitio de infección: lugar, formación de abscesos,  
presencia de necrosis, pH y anaerobiosis

## ■ Hongo

Tamaño y tipo de inóculo

\*levadura / hifa

Producción de biofilm

Estabilidad genómica

Población “cuello de botella”

## ■ Droga

Dosis

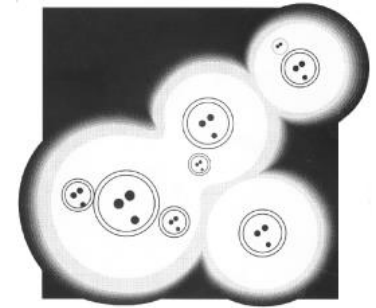
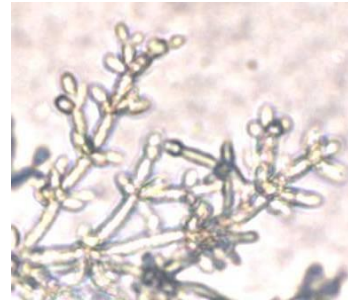
Farmacocinética

Interacciones droga-  
droga

## INTRÍNSECA- NATURAL INSENSIBILIDAD

Ningún miembro de la especie fúngica es sensible.

*Candida krusei* es resistente intrínseca al fluconazol



## PRIMARIA

Una especie normalmente sensible posee una resistencia natural a la droga y NUNCA tuvo contacto con la droga

## SECUNDARIA o ADQUIRIDA

Cepa previamente sensible adquiere resistencia después del tratamiento con el ANTIFÚNGICO

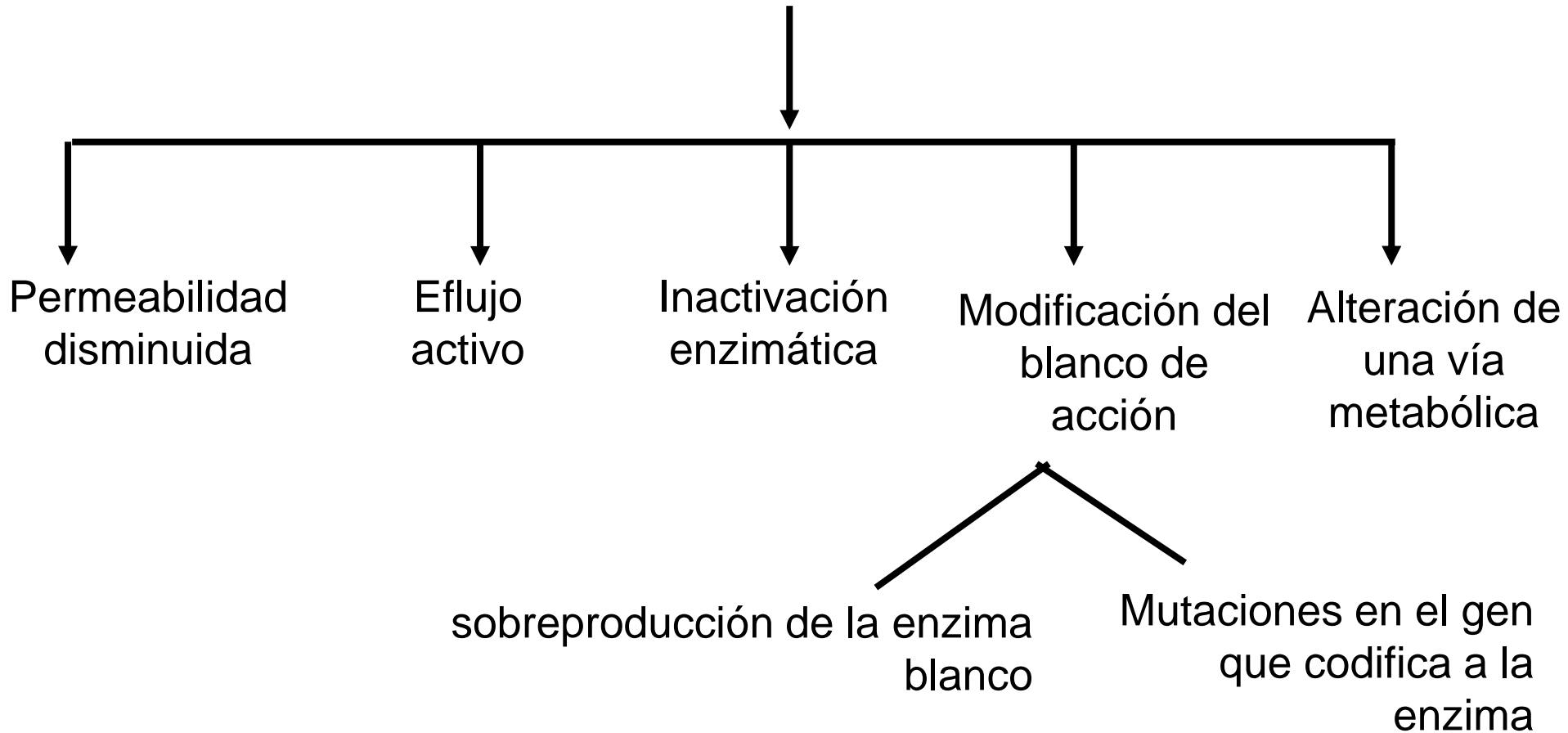




# RESISTENCIA A LOS ANTIFUNGICOS

## MECANISMOS GENERALES DE

## RESISTENCIA



# Síntesis Ergosterol

Gen *ERG 1*  
Alilaminas

Tiocarbamatos

Gen *ERG 1*  
Escualeno

2,3 oxidoescualeno

Lanosterol

Azoles  
Fluconazol  
Voriconazol  
Itraconazol  
Morfolinas

Lanosterol 14  $\alpha$   
demetilasa  
Gen *ERG 11*

Zymosterol

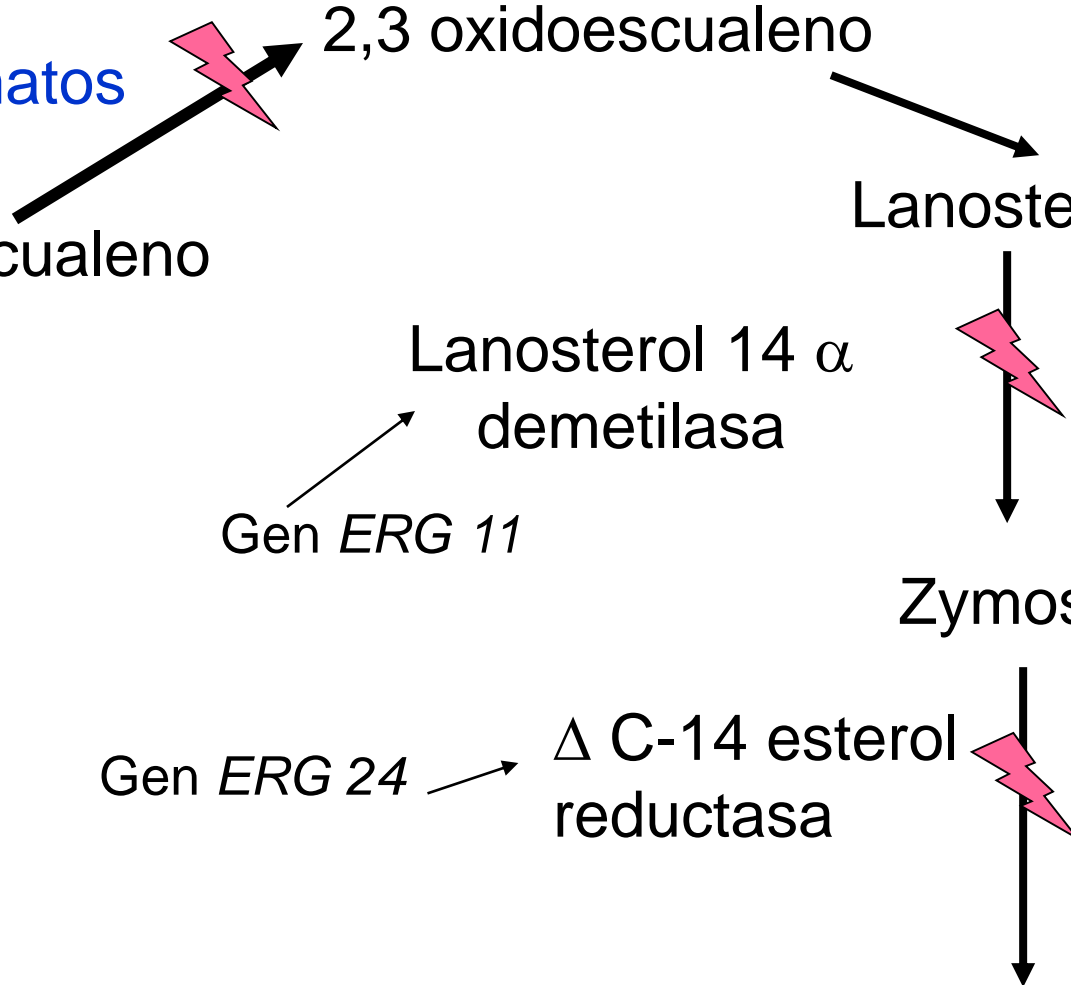
Gen *ERG 24*  $\Delta$  C-14 esterol  
reductasa

Morfolinas

$\Delta$  7-8 esterol  
isomerasa

Ergosterol

Gen *ERG 2*

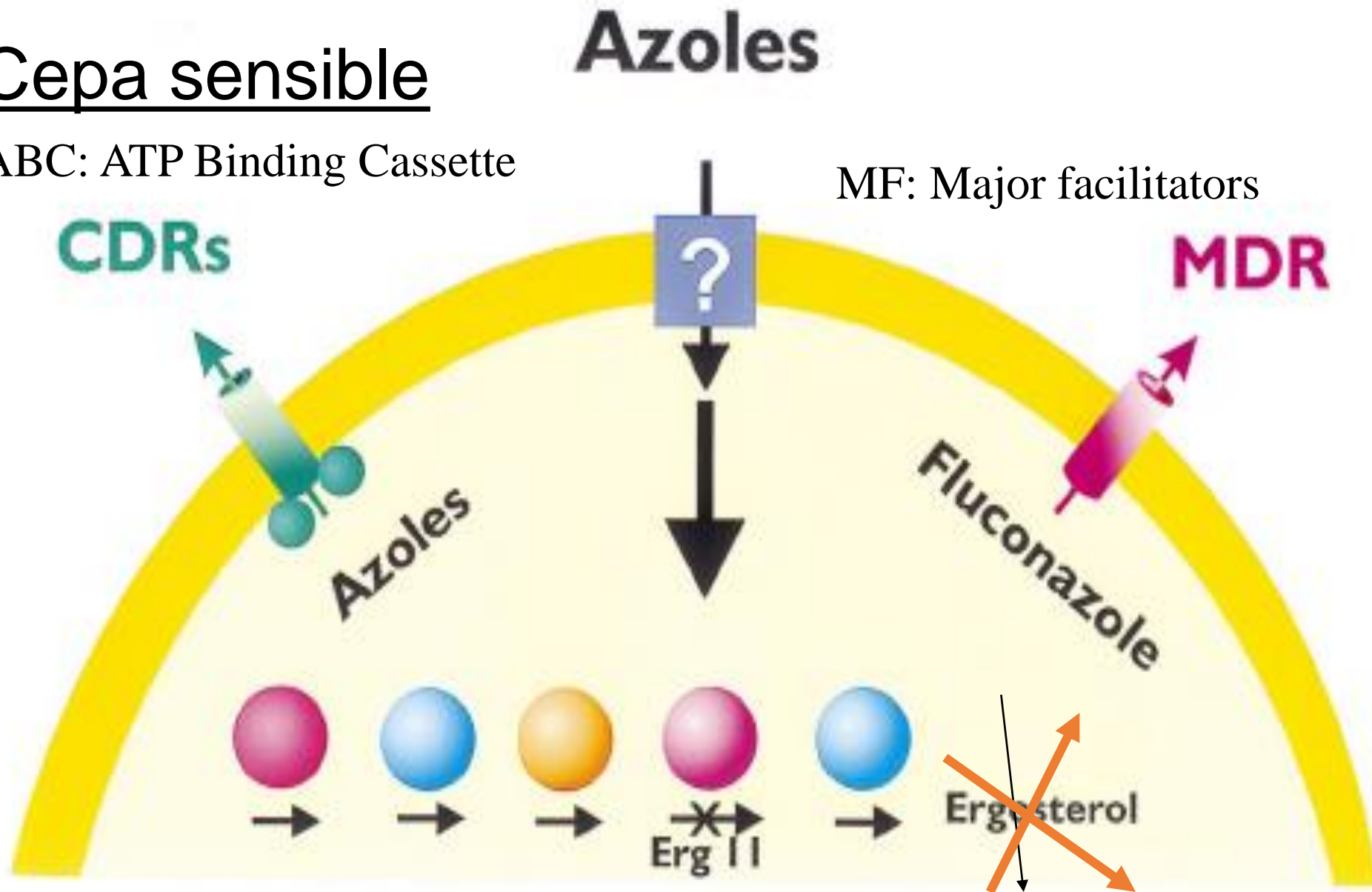


# Mecanismo molecular de la resistencia

## Cepa sensible

ABC: ATP Binding Cassette

MF: Major facilitators





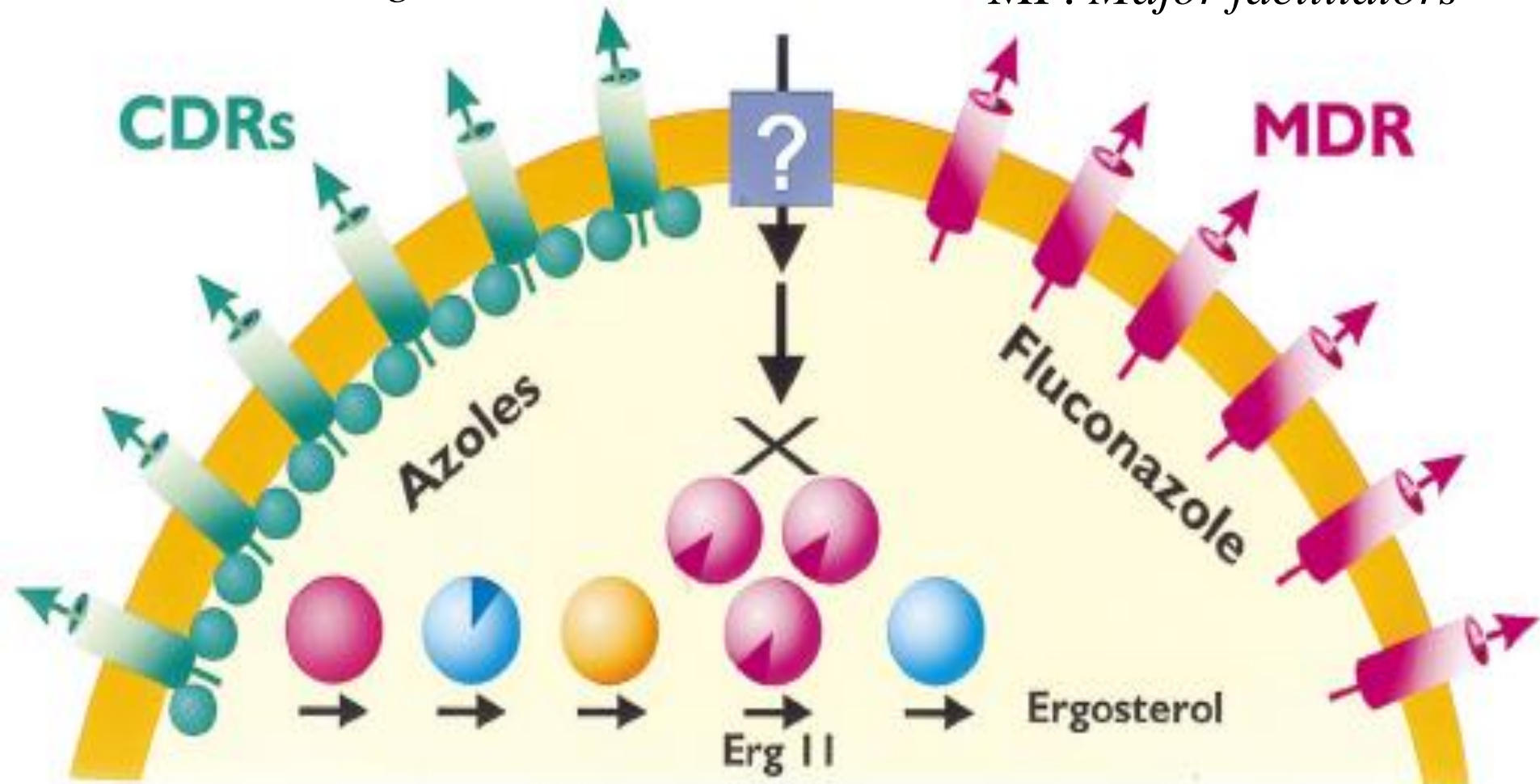
# Mecanismo molecular de la resistencia

## Cepa resistente

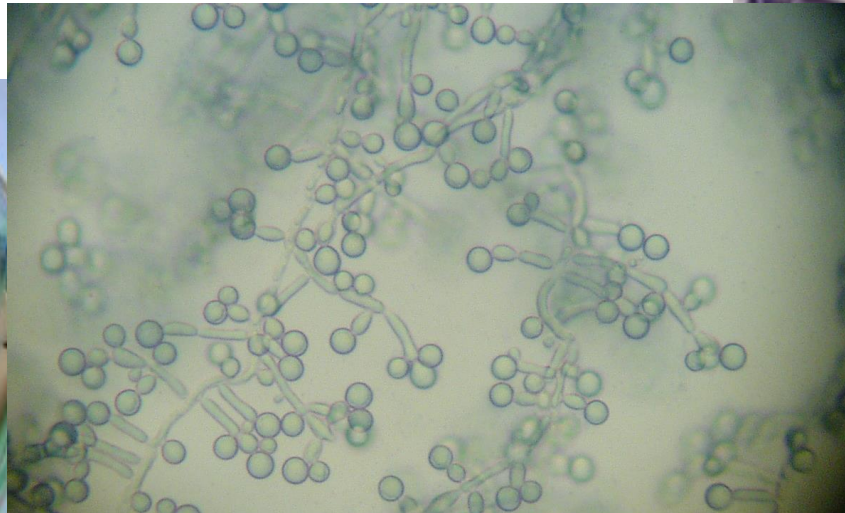
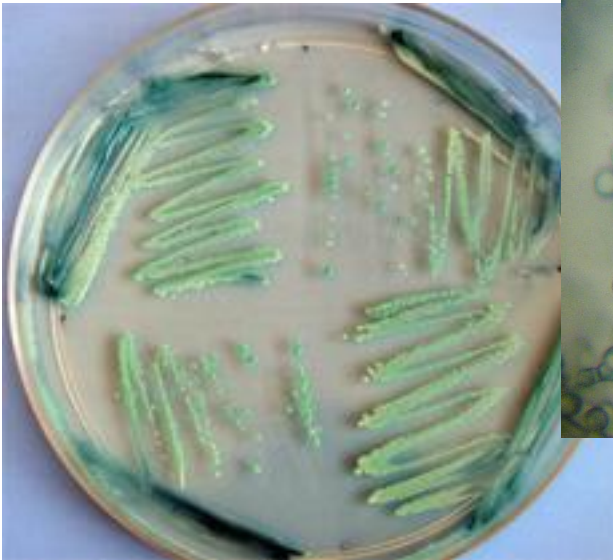
**Azoles**

ABC: *ATP Binding Cassette*

MF: *Major facilitators*



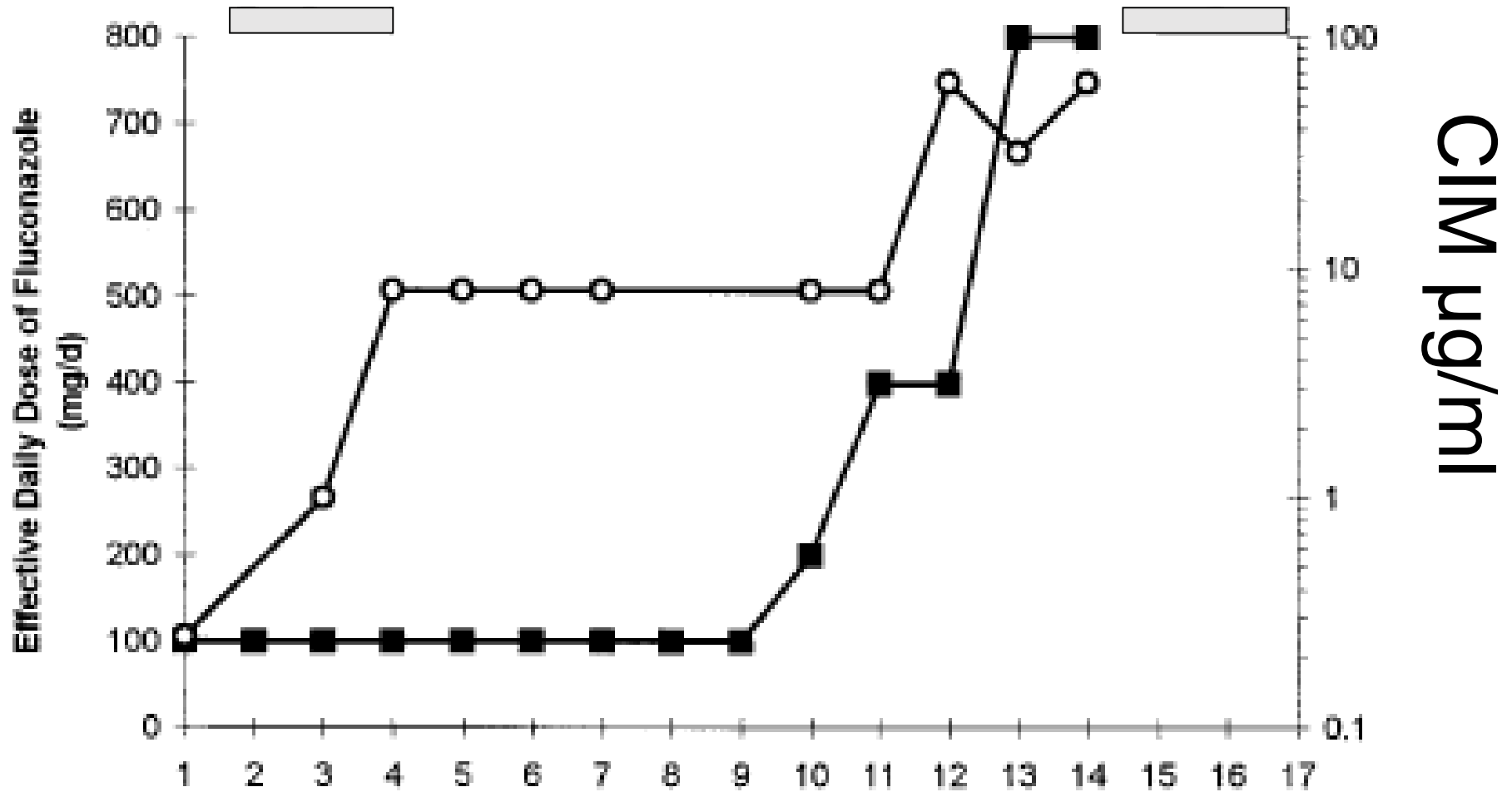
# Candidiasis



*C. albicans*

Incremento de  
MDR m RNA

Incremento de  
CDR m RNA



Combinatoria de Mecanismos: R  
Episodio de candidiasis orofaríngea

# Aspectos Moleculares de la Resistencia a los Azoles

- Mutaciones puntuales del gen ERG11  
⇒ Altera 14  $\alpha$  lanosterol demetilasa
- Sobre-expresión del gen ERG11  
⇒ Incrementa la producción de 14  $\alpha$  lanosterol demetilasa
- Incremento en nivel de mRNA de los genes (CDR1 or MDR1 genes) que codifican para las bombas de eflujos  
⇒ Disminución de la acumulación del azol en la célula fúngica

# Resistencia a Azoles

- Bien conocida particularmente en fluconazol
- Es un problema clínico

## RESISTENCIA AL FLUCONAZOL

INTRINSECA ó *C. krusei*, *C. norvegensis*, *P. jirovecii*

INSENSIBILIDAD *Aspergillus*, *Fusarium*, Mucorales

## PRIMARIA

*C. glabrata*

*C. albicans* ó  
*C. dubliniensis* + Sida

## SECUNDARIA

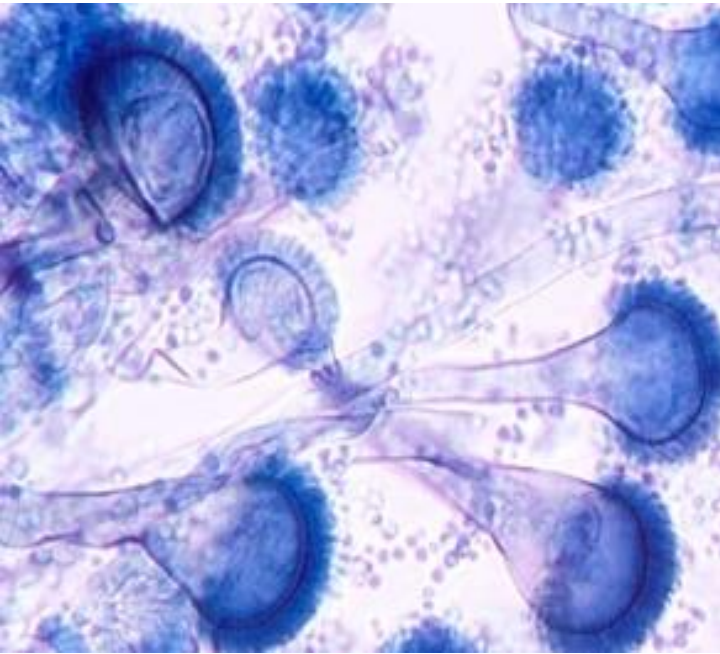
*C. albicans*

*C. dubliniensis*.

Resistencia cruzada con  
fluconazol y otros azoles



## RESISTENCIA A LOS AZOLES



*Aspergillus*

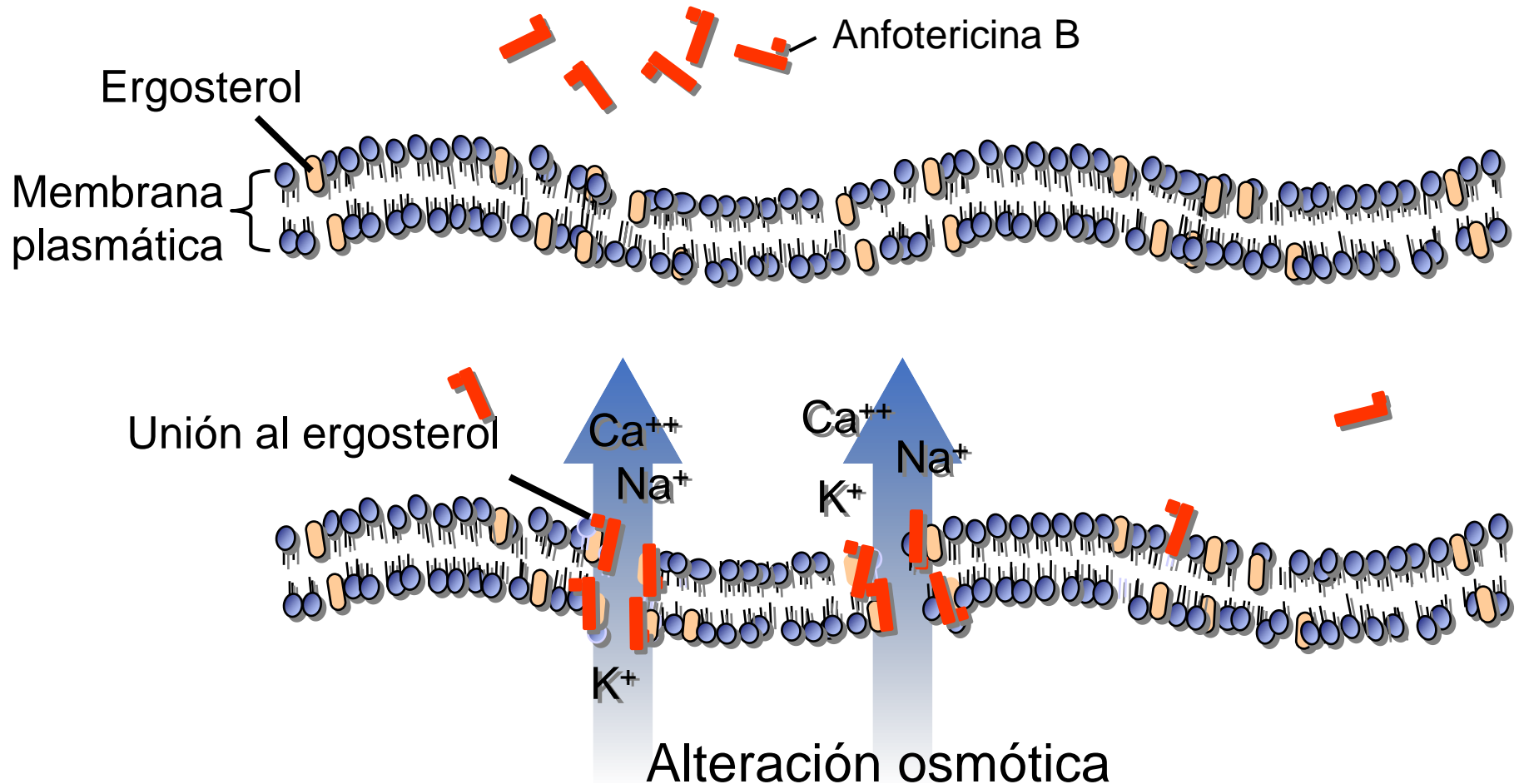
Al Fluconazol es innata

Al Itraconazol

Por sobreexpresión de bombas de eflujos, por modificación de la enzima 14  $\alpha$  lanosterol

demetilasa. (sustituciones en: M220 posición incremento en el MIC a los azoles, G54 R cruzada a Itraconazol y posaconazol )

# Mecanismo de acción: Unión al ergosterol y formación de poros transmembrana: anfotericina B



# Mecanismos de la resistencia a Anfotericina B

- Disminución del contenido del ergosterol en la membrana
- Alteraciones en el contenido de esterol (fecosterol, episterol: de reducida afinidad)
- Alteraciones en la proporción esterol a fosfolípidos
- Reorientación o enmascaramiento del ergosterol
- Previa exposición a azoles



# Resistencia a Anfotericina B

- Existe dificultades técnicas en la detección de la resistencia in vitro
- Resistencia *in vivo* es rara
  - C. lusitaniae*, *C. krusei*
  - C. neoformans* (algunos aislamientos)
  - Trichosporon spp.*
  - A. terreus*
  - S. apiosperma*
  - Fusarium spp.*

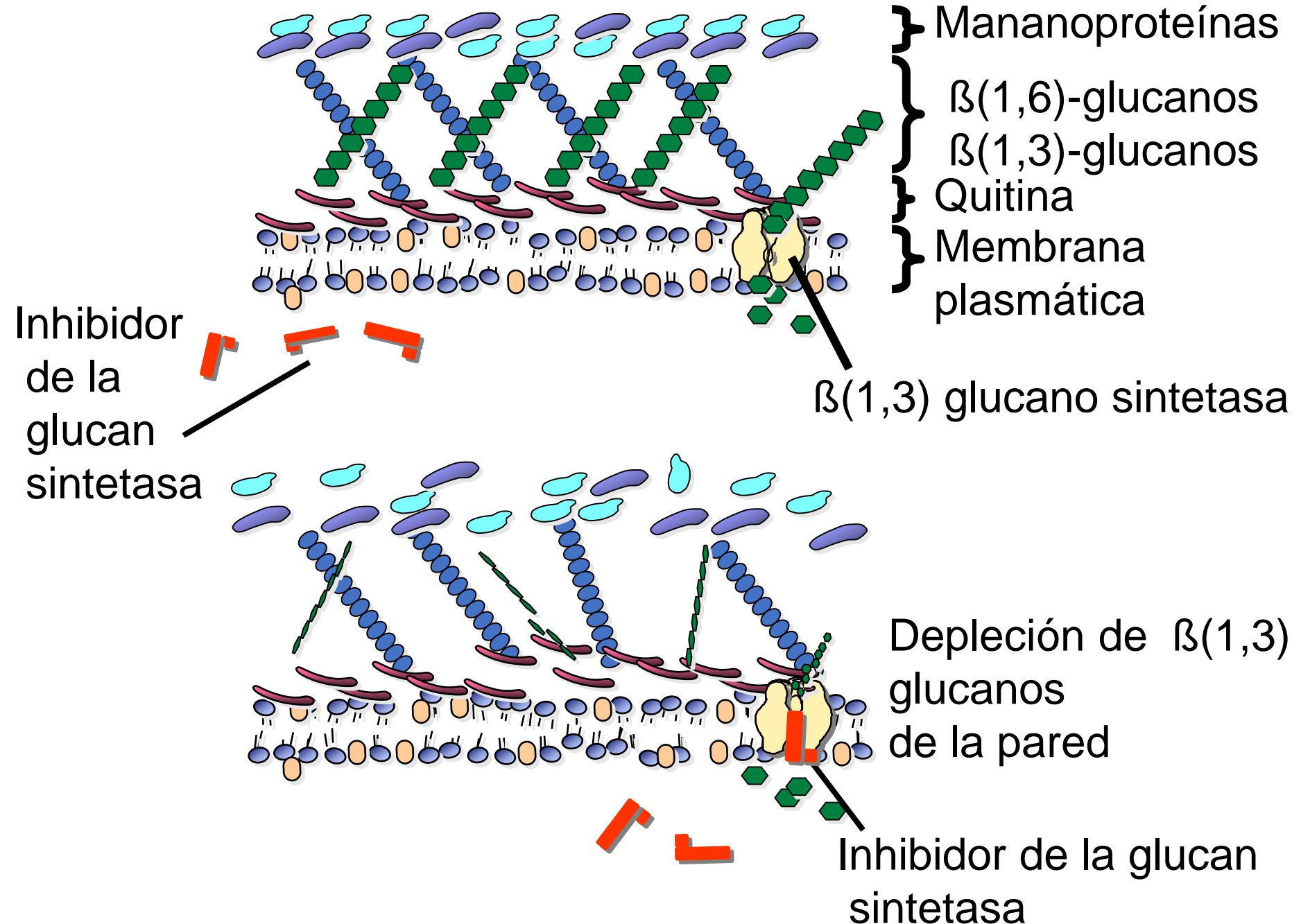
Anfotericina B

Resistencia  
secundaria

...

Es muy baja

# Mecanismo de acción: Candinas



# Resistencia a las equinocandinas

- Mutación en el gen *FSK1*
- Mutación en el gen *FSK2*

Intrínseca o Insensible : *C. neoformans*

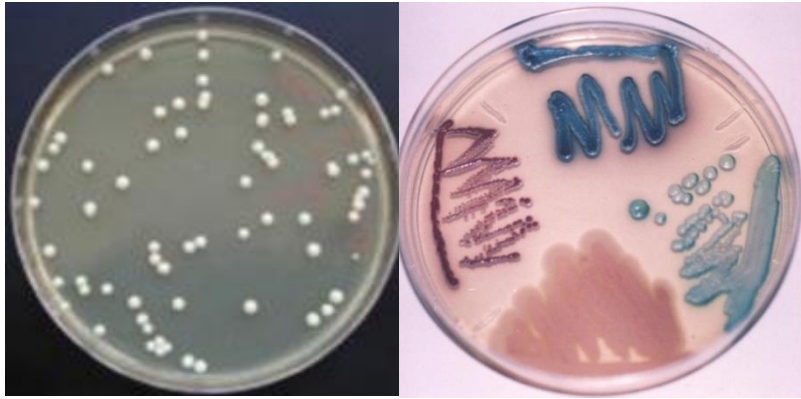
SECUNDARIA

Factor de riesgo común en los aislamientos previa exposición a equinocadina. *C. glabrata*

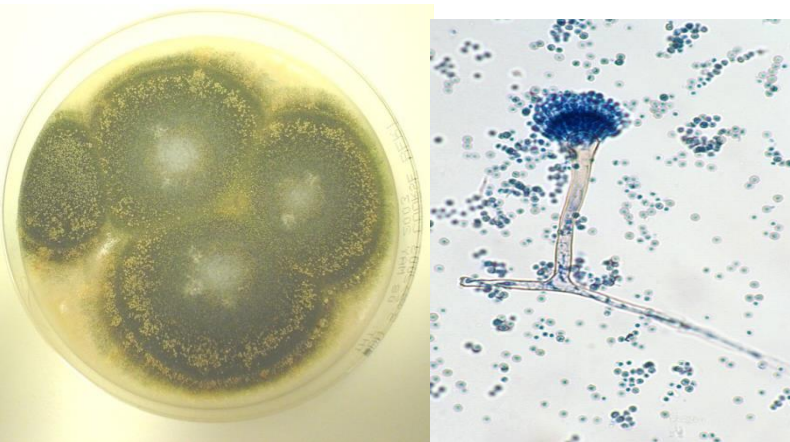
Antimicrob. Agents Chemotherp. 2014 (58) 4690 – 4696

*C. parapsilosis* exhibe valores CIM a equinocandinas elevados pero con respuesta terapéutica

# Métodos de Determinación de Susceptibilidad a los Antifúngicos



➤ Métodos de dilución



➤ Métodos de difusión

COMO DIFERENCIAMOS UN AISLAMIENTO FÚNGICO SUSCEPTIBLE DE UNO RESISTENTE A UN ANTIFÚNGICO ?

# Técnicas para realizar estudios de sensibilidad (*in vitro*)

## Métodos de dilución: CIM

- NCCLS Doc. M27-A3 (CLSI) para levaduras (2008).
- Documento EUCAST para levaduras (2002)
- NCCLS Doc. M38-A para hongos filamentosos (2002).  
CLSI

## Métodos de difusión

- E-test (AB biodisk)
- Tablet as Rosco (Rosco Diagnostica)
- NCCLS M44-A. CLSI

## Métodos colorimétricos

- YeastOne (Trek Diagnostic System)
- Fungitest (Biorad)

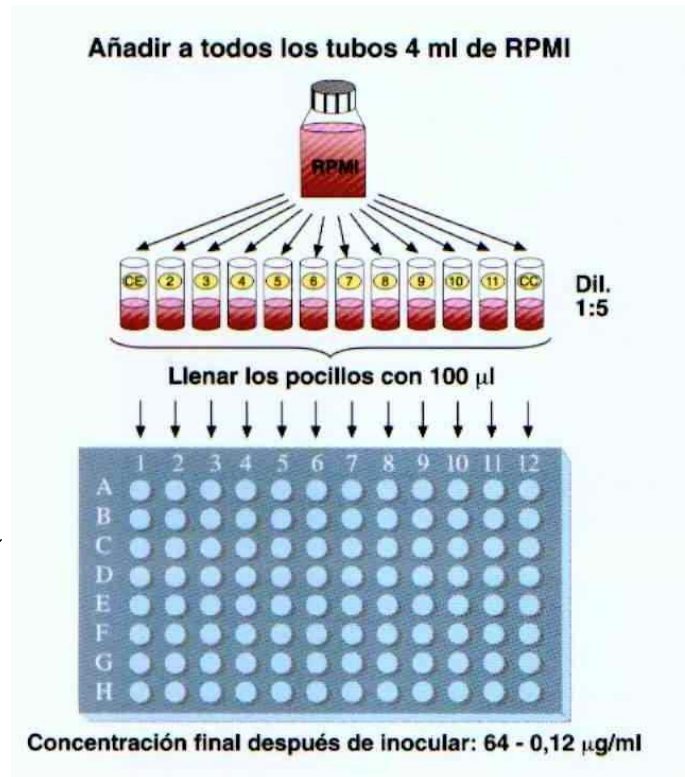
# METODO DE DILUCION

## Método de referencia

### Incubación:

*Candida spp* 24- 48 hs  
a 35°C

*Cryptococcus* 72 hs a  
30°C



11: Control Crecimiento  
(Inóculo)

12: Control de Esterilidad  
(Antifúngico)

## Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Es la menor concentración del ATF en µg/ml capaz de: inhibir el crecimiento o inhibir el desarrollo fúngico al 50% respecto del control de crecimiento.

# Puntos de cortes para pruebas de sensibilidad en levaduras



Antifúngico	S	S-DD	R
Fluconazol <sup>b</sup>	≤2	4	≥ 8
Itraconazol	≤0,125	0,25-0,5	≥ 1
Fluocitosina	≤4	8-16	≥ 32
Anfotericina B	≤1		≥ 2
Voriconazol	≤1	2	≥ 4
Equinocandinas	≤0,25 <sup>c</sup>	0,5	≥ 1

ISBN 1-56238-863-0 (Print)  
 ISBN 1-56238-864-9 (Electronic)  
 ISSN 1558-6502 (Print)  
 ISSN 2162-2914 (Electronic)

M27-S4  
 Vol. 32 No. 17  
 Replaces M27-S3  
 Vol. 28 No. 15

Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement

Volume 32 Number 17

<sup>a</sup>Recomendado por CLSI (Pfaller *et. al*, 2010)

<sup>b</sup>*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. Para *C. glabrata* S-DD ≤32 µg/ml y R ≥ 64 32 µg/ml.

<sup>c</sup> *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* en µg/ml. Para *C. parapsilosis* ≤2 (S), 4 (S-DD) y ≥8 (R). Puntos de cortes a la caspofungina en *C. glabrata* ≤0,12 (S), 0,25 (I) y ≥0,5 (R) (Pfaller *et. al*, 2011).

Reference Method for Broth Dilution  
Antifungal Susceptibility Testing of  
Filamentous Fungi; Approved Standard—  
Second Edition

Propuestas de puntos de corte para AMB, ITZ, POSA, VCZ, y CASPO.

- Sensibles CIM o MEC  $\leq 1$  mg/L
  - Intermedio CIM o MEC 2 mg/L
  - Resistente CIM o MEC  $\geq 4$  mg/L
- 
- Para *Aspergillus* spp., ITZ, POSA, VCZ, AMB y CASPO.
  - *Scedosporium apiospermum*, *Paecilomyces lilacinus*, POSA, VCZ.
  - *Alternaria* spp., *Bipolaris spicifera*, ITZ, POSA, VCZ.
  - *Mucoromicetes* spp., AMB y POSA.



# Sensibilidad frente al fluconazol

## Método de difusión con disco



S-DD

*C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, S,  
 $\leq 2\text{g/ml}$  ( $\geq 17\text{ mm}$ ).

SDD,  $4\text{g/ml}$  ( $14\text{-}16\text{ mm}$ ).

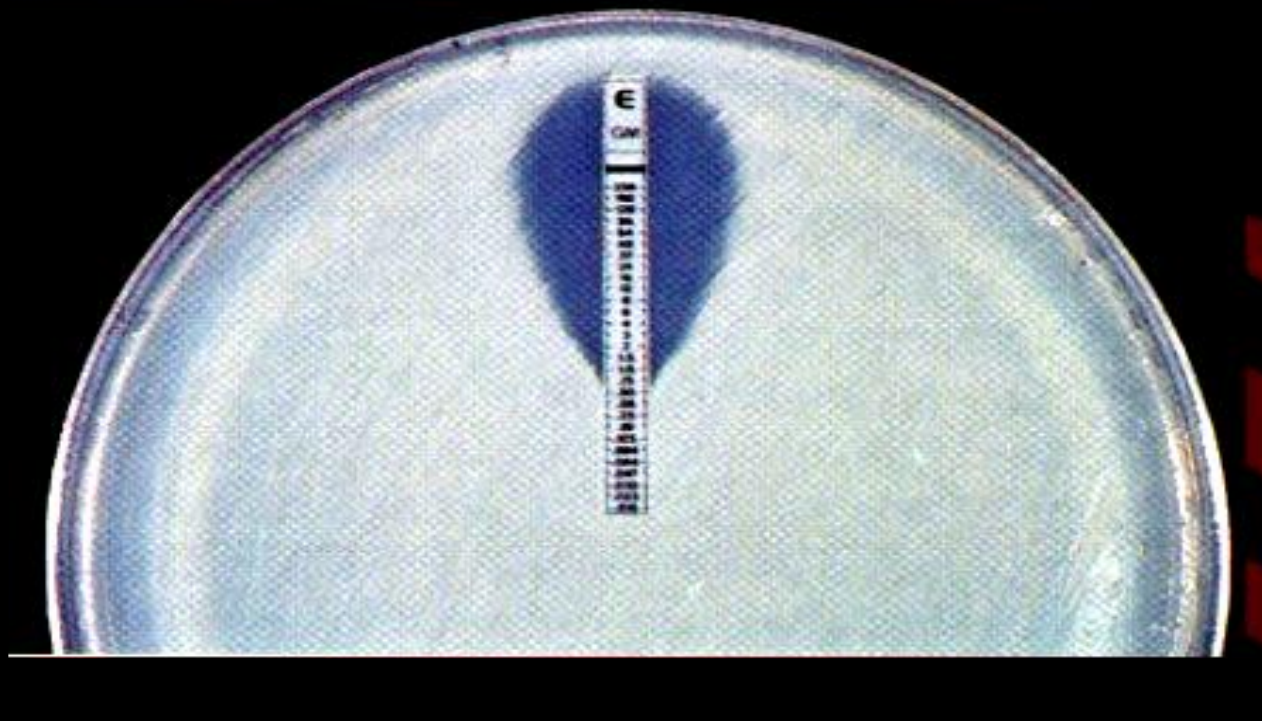
R,  $\geq 8\text{g/ml}$  ( $\leq 13\text{mm}$ ).

*C. glabrata*, SDD,  $\leq 32\text{g/ml}$  ( $\geq 15\text{ mm}$ ).

R,  $\geq 64\text{g/ml}$  ( $\leq 14\text{ mm}$ ).



Sensible



Gradiente  
de concentraciones  
en la tira  
 $\mu\text{g/ml}$

## E-Test

La diferencia con el disco, es que el disco contiene una sola  
concentración



**Aspergillus fumigatus**



**Candida krusei**  
ATCC 6258



**Voriconazole**

**Disk zone diam = 45 mm**

**MIC = 0.125 ug/ml**

**Mueller-Hinton glucose methylene blue medium.**

**Voriconazole disks 10 ug/ml, read at 48 hours.**

**Voriconazole**

**Disk zone diam = 36 mm**

**MIC = 0.25 ug/ml**

# Sensibilidad antifúngica

- ❖ NO se realiza de rutina.
- ❖ Es **IMPORTANTE** identificar las levaduras y hongos filamentosos (genero y especie) para identificar la **RESISTENCIA (R) INTRÍNSECA** o **INSENSIBILIDAD**.
- ❖ **MÉTODOS:** Dilución Micrométodos  
macrométodos (CIM).

Determinan la R  
Adquirida

Difusión en disco, tabletas, E-test

Métodos comerciales

# Relación *in vitro* / *in vivo*

RESPUESTA  
TERAPÉUTICA

MICROORGANISMO

HUÉSPED

En la infección

Mec. Innato

Gran número de  
microorganismos

Mec. Adquiridos

Localización de la  
infección

ANTIFÚNGICO

Concentración en los distintos tejidos

Concentración fluctuante del fármaco

# Relación *in-vivo* / *in-vitro*

## • Condiciones estandarizadas de laboratorio:

- Fase constante de crecimiento del microorganismo
- Condiciones fijas de pH, temperatura, humedad y concentración de  $O_2$ .
- Exposición constante de un número pequeño de microorganismos ( $10^3$ - $10^6$  UFC/mL).
- Concentraciones constantes del antimicrobiano.

## • Condiciones en la infección:

- Gran número de microorganismos ( $10^9$  UFC/mL).
- Concentraciones fluctuantes del fármaco.
- Concentración del fármaco en los distintos tejidos
- Factores del huésped.

# Correlación *in vitro* / *in vivo*

- CIM: no es una medición física ni química
- Los factores del huésped resultan mas importante que los ensayos de susceptibilidad en predecir el curso clínico
- La susceptibilidad de un microorganismo no predice el éxito de la terapia
- La resistencia *in vitro* puede predecir falla terapéutica



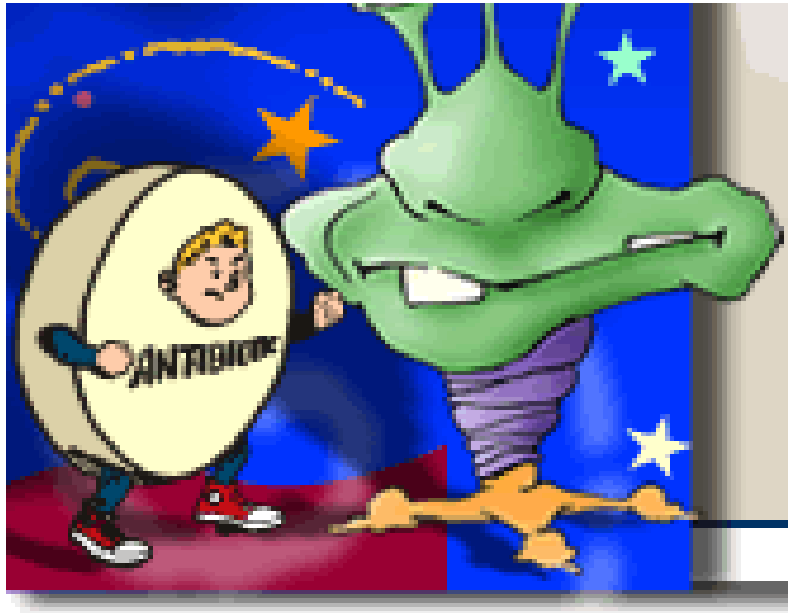
# Prevención y control de la resistencia a los antifúngicos

- Tratamiento con el antifúngico apropiado.
- Uso racional de los antifúngicos.
- Dosis apropiada y evitar las sub-optimas.
- Estudios de vigilancia epidemiológica.
- Uso de combinaciones de antifúngicos.
- Nuevas estrategias

# Preguntas

*Pneumocystis jirovecii* es considerado actualmente un hongo sin embargo, no es susceptible a los azoles y anfotericina B a que se debe esto? Porque otra clase de antifúngicos y antibacterianos pueden ser usados para tratar la neumonía que produce?

Un paciente presenta una Candidiasis invasora por un aislamiento sensible de *Candida albicans* al fluconazol, sin embargo no se observa una respuesta al tratamiento con esta droga (con la dosis requerida). Porque?



Muchas Gracias

