

Antifúngicos: generalidades y resistencia

Dr. Maximiliano Sortino

DEFINICIÓN

Agente antifúngico o antimicótico:

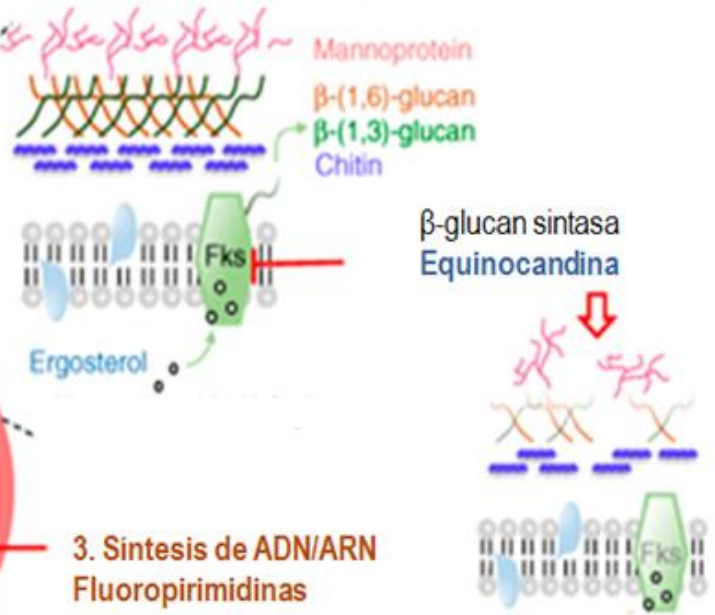
cualquier sustancia capaz de producir una **alteración tal de las estructuras de una célula fúngica** que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, lo que **facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del hospedero.**

Clasificación según su sitio de acción

1. Inhibición del ergosterol



2. Síntesis de pared celular



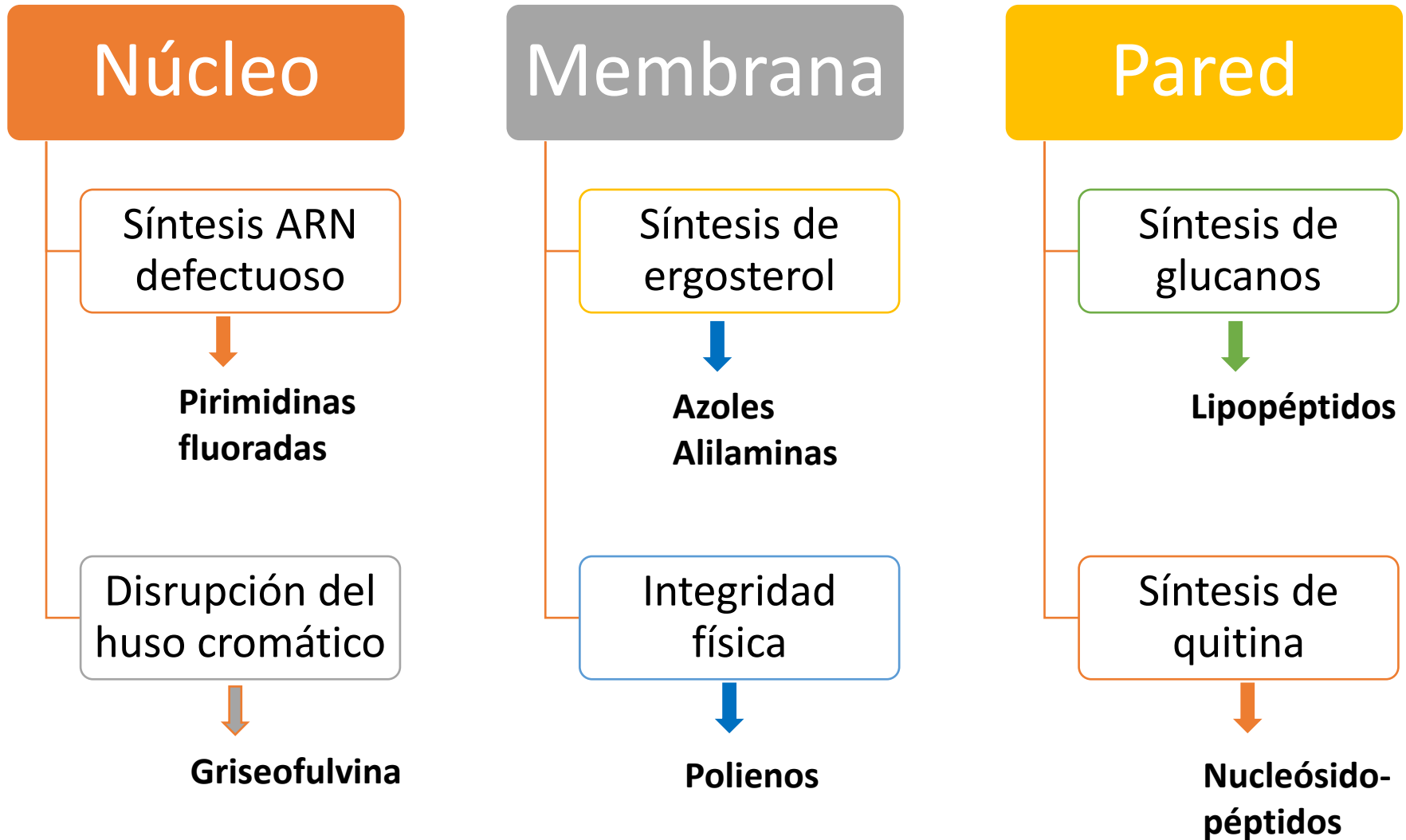
3. Síntesis de ADN/ARN



4. Inhibición de la mitosis



Clasificación según su sitio de acción



Clasificación según su sitio de acción

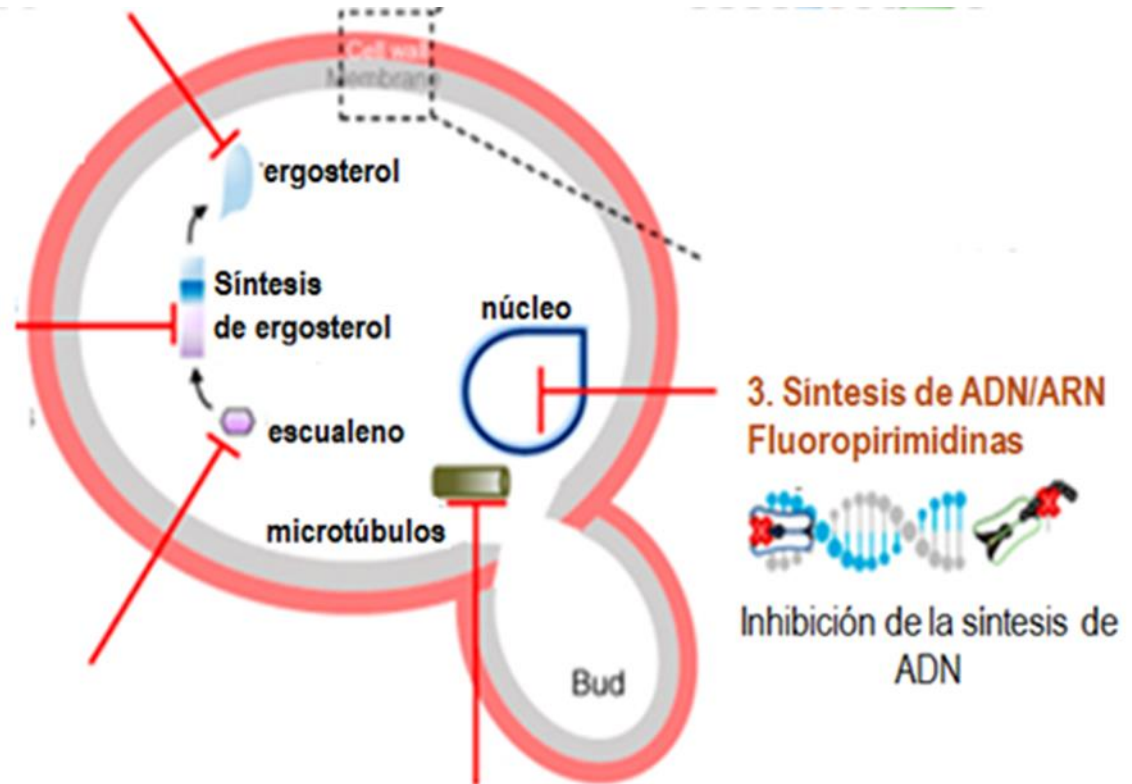
Núcleo

Síntesis ARN defectuoso

Pirimidinas fluoradas

Disrupción del huso cromático

Griseofulvina



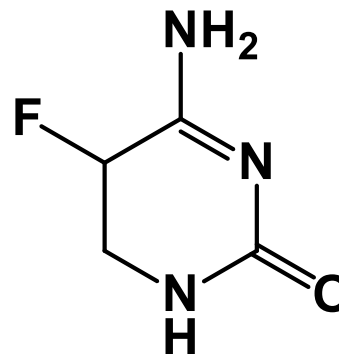
4. Inhibición de la mitosis

Griseofulvina

Inhibición de la formación de microtúbulos

5-fluorocitosina

- Estructura: Pirimidina fluorada
- Origen: sintético



5-fluorocitosina

LOT

EXP.

Part No. 07-3059-EX-00

Rev. 11-11

NDC 68682-355-10 **Rx Only**

Flucytosine Capsules

250 mg

Each capsule contains 250 mg flucytosine

100 Capsules

OCEANSIDE
PHARMACEUTICALS

Usual Dosage: For dosage recommendations and other important prescribing information, read accompanying insert.

Dist. by: Oceanside Pharmaceuticals
a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 088077

6 015552 13555 9

N 01873-55510 0

NDC 0187-3555-10 **Rx Only**

Ancobon[®]

(flucytosine)

500 mg

Each capsule contains 500 mg flucytosine

100 Capsules

VALEANT
Pharmaceuticals North America LLC

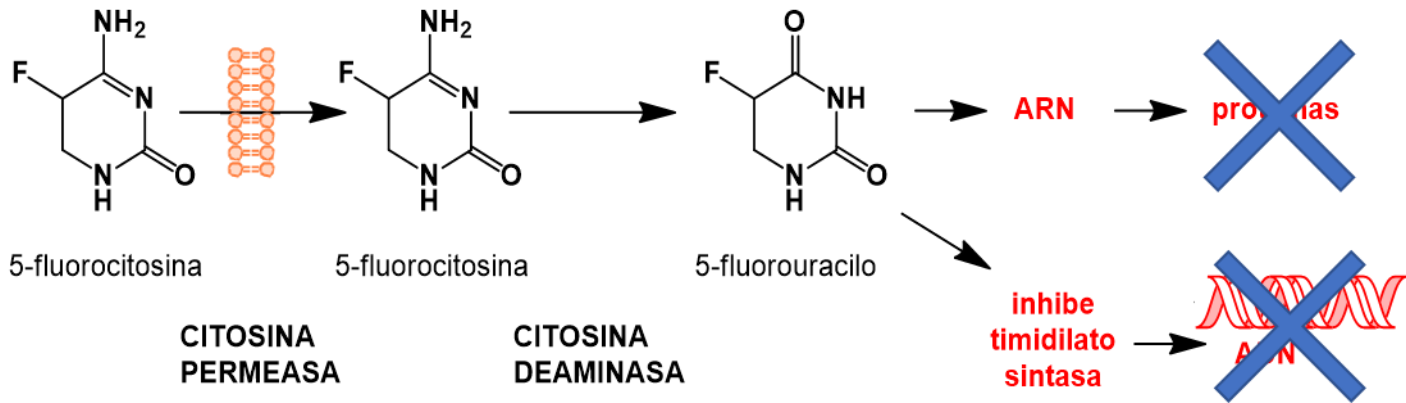
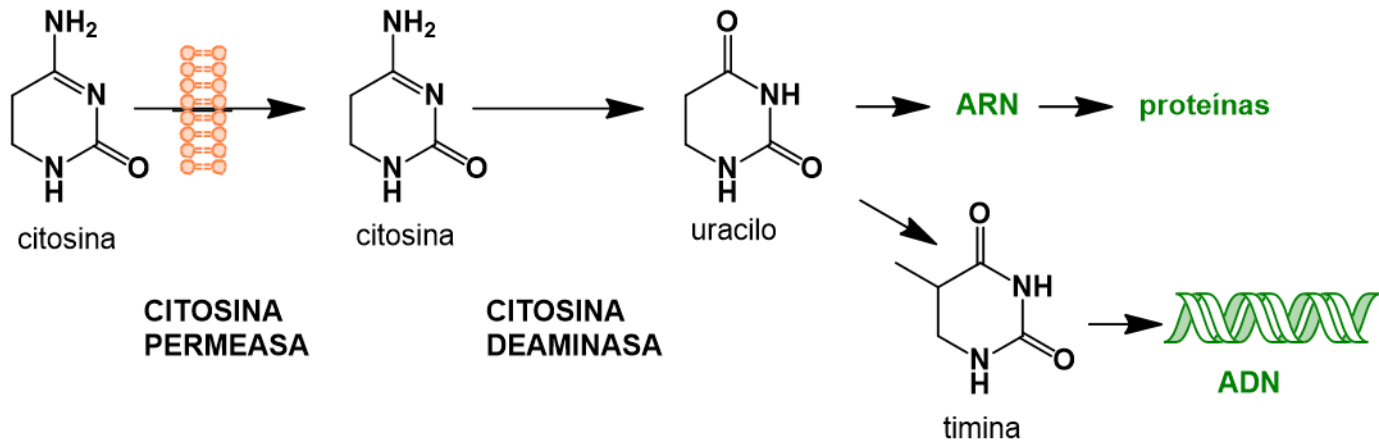
Usual Dosage: For dosage recommendations and other important prescribing information, read accompanying insert.

Mfd. in Canada by: Valeant Pharmaceuticals International, Inc.
Steinbach, MB R5G 1Z7 Canada
Dist. by: Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C - 30°C (59°F - 86°F).

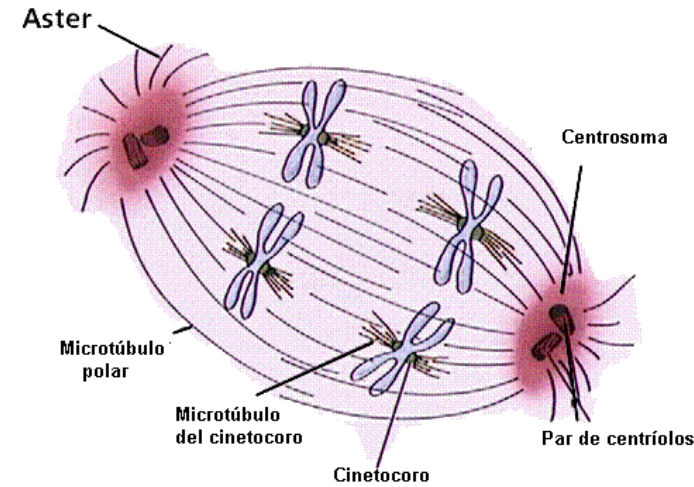
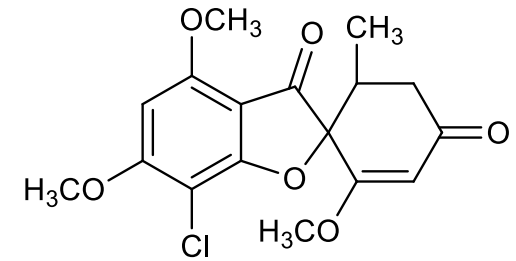
LL0846-00

Rev. 02/13



Griseofulvina

- Estructura: benzofurano
- Origen: *Penicillium griseofulvum*
- Acción: inhibe la mitosis al destruir el huso mitótico durante la división celular



Clasificación según su sitio de acción

Membrana

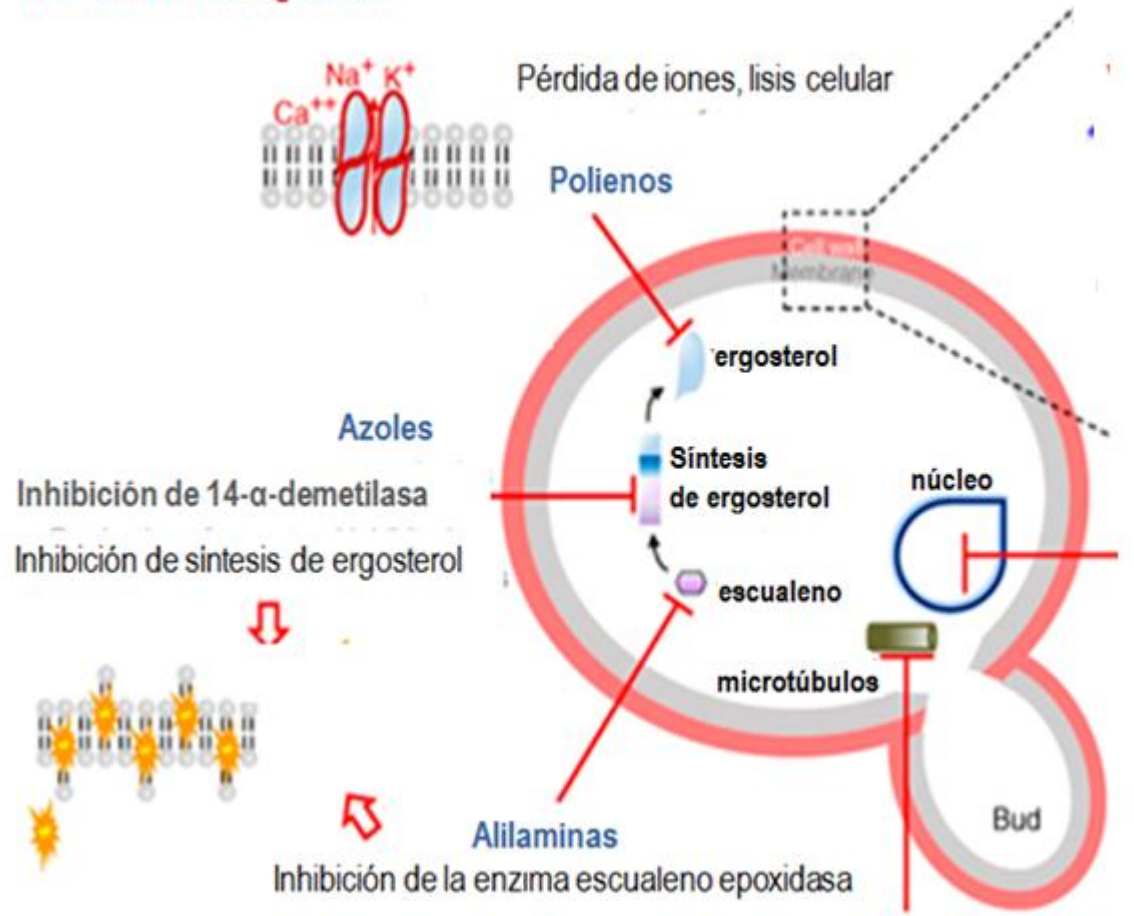
Síntesis de ergosterol

Azoles
Alilaminas

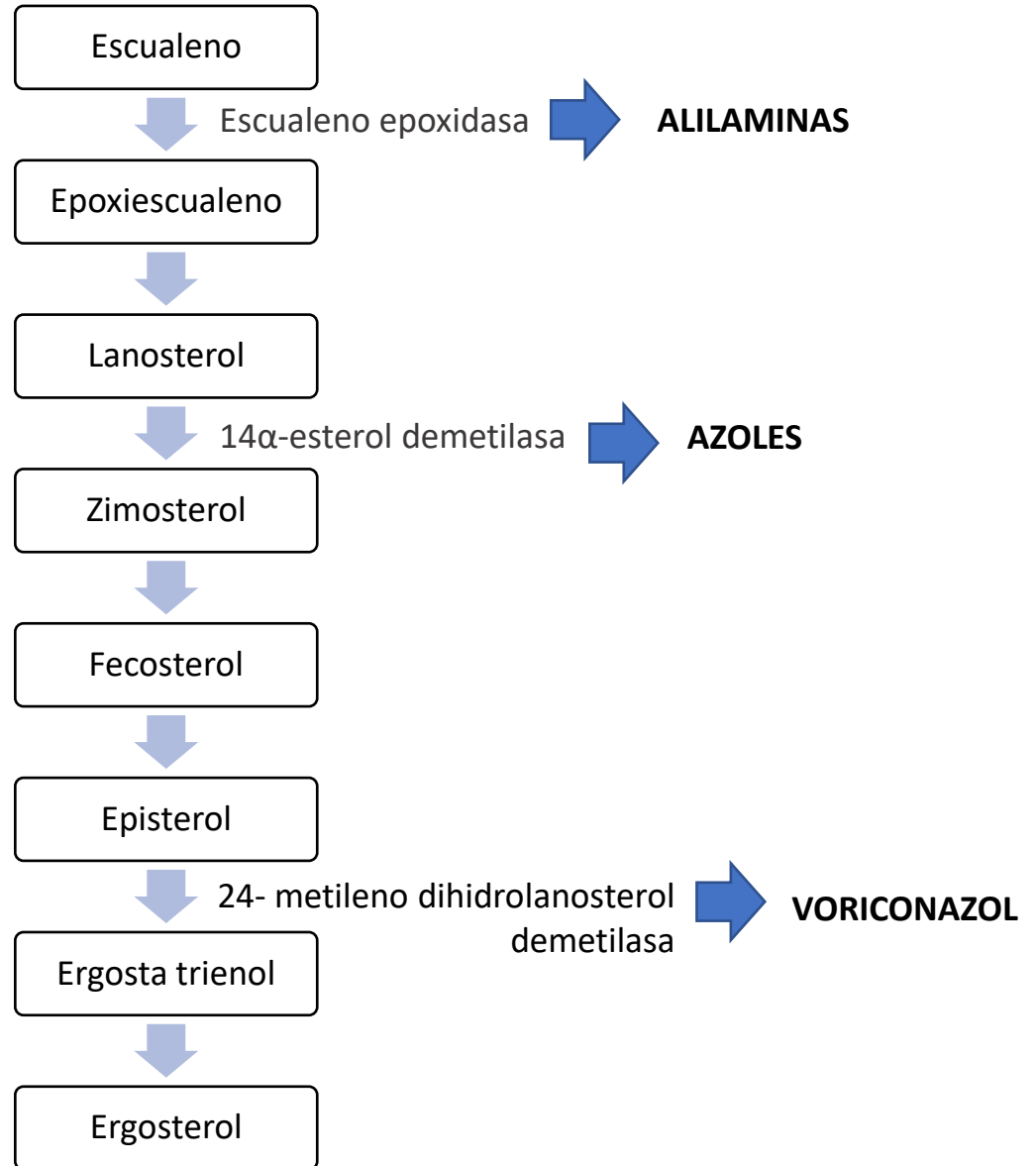
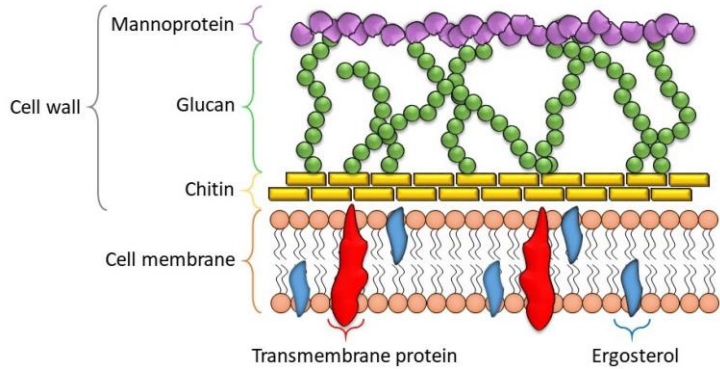
Integridad física

Polienos

1. Inhibición del ergosterol

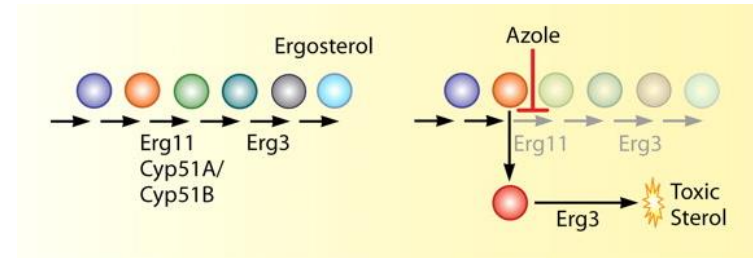


Inhibidores de la síntesis de ergosterol

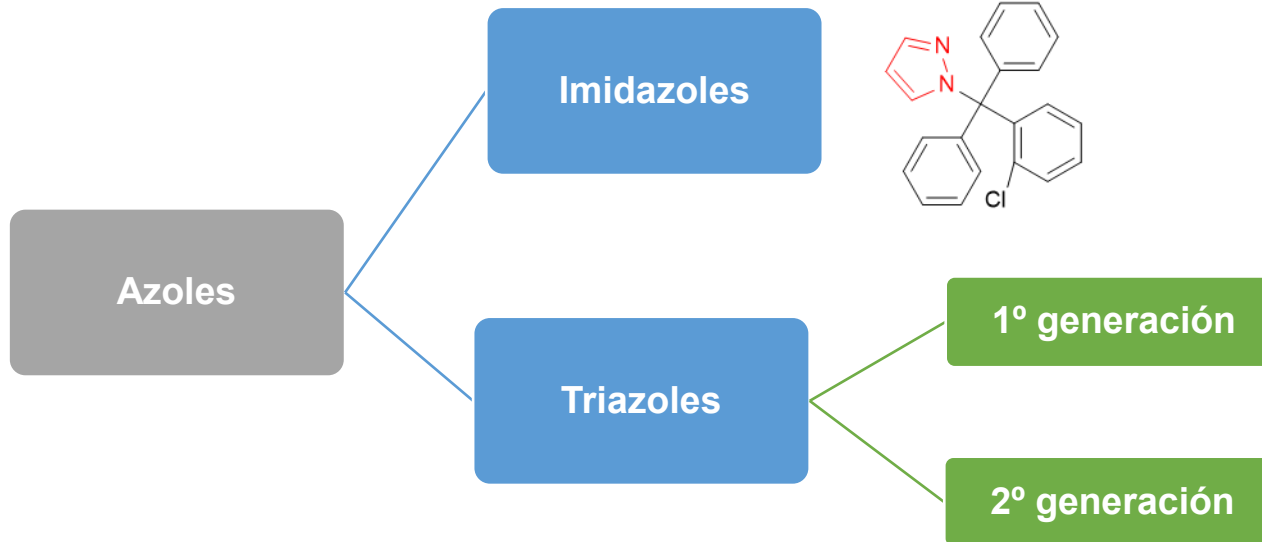
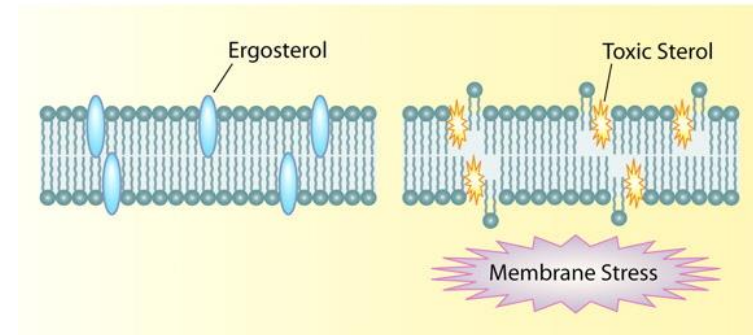


Azoles

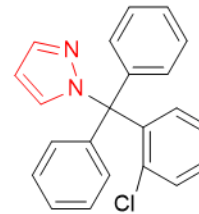
- Origen: sintético
- Acción: inhiben 14 α esteroles demetilasa
- Son fungistáticos
- Espectro de acción: amplio



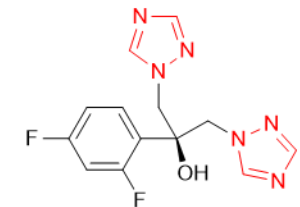
Mechanism of Action



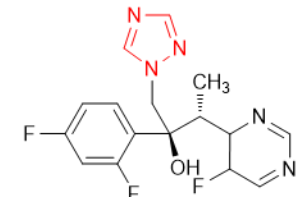
Clotrimazol



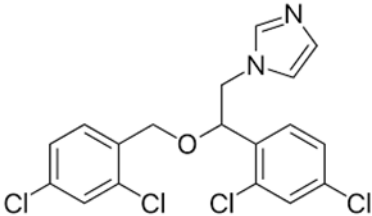

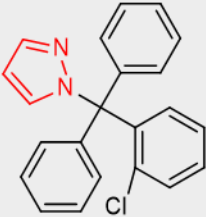

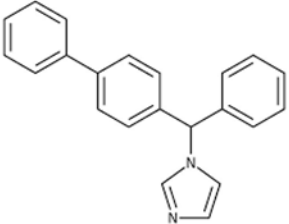

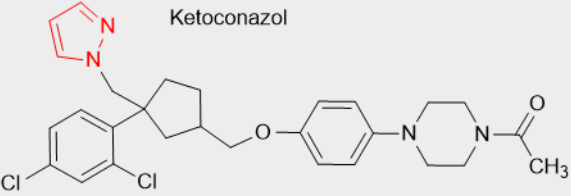

Fluconazol



Voriconazol



Imidazoles

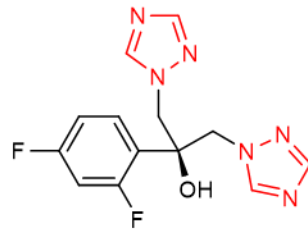
<p>Miconazol</p>	<p>Tópico, IV</p> <p>Crema y gel oral al 2%</p>		
<p>Clotrimazol</p>	<p>Tópico</p> <p>Crema, solución y polvo al 2% Óvulos vaginales</p>		
<p>Bifonazol</p>	<p>Tópico</p> <p>Crema, solución y polvo al 1% Pomada combinada con urea</p>		
<p>Ketoconazol</p>	<p>Tópico, oral (en desuso)</p> <p>Crema y talco al 2% Champú Óvulos</p>	<p>Ketoconazol</p> 	

Triazoles de primera generación

Fluconazol



Fluconazol

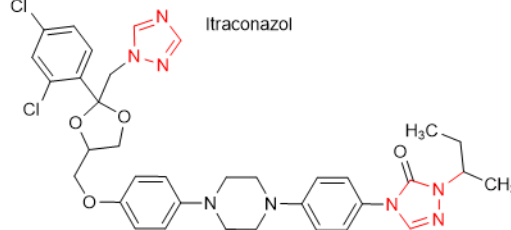


- 👍 Hidrosoluble, penetra muy bien en fluidos corporales
- 👍 Administración oral y endovenosa
- 👎 No activo frente a hongos filamentosos
- 👎 Generación de resistencia

Itraconazol



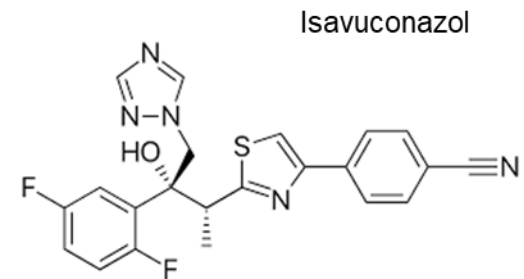
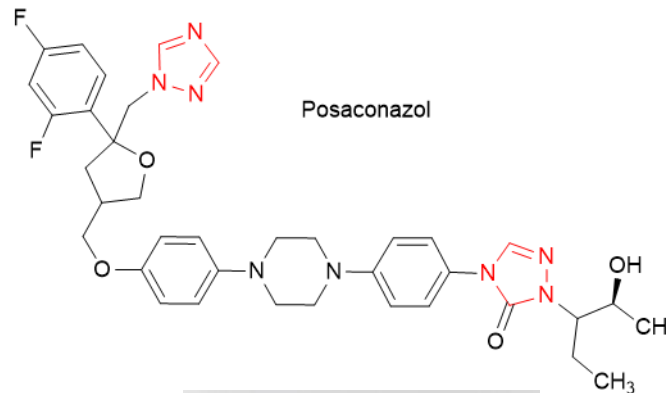
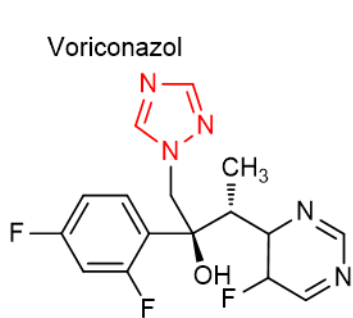
Itraconazol



- 👍 Lipofílico, se distribuye en tejidos grasos
- 👍 Espectro de acción más amplio
- 👍 Menos resistencias
- 👎 Limitada penetración en fluidos acuosos, no se elimina por orina, no penetra a LCR
- 👎 Interacción medicamentosa
- 👎 Efectos secundarios adversos

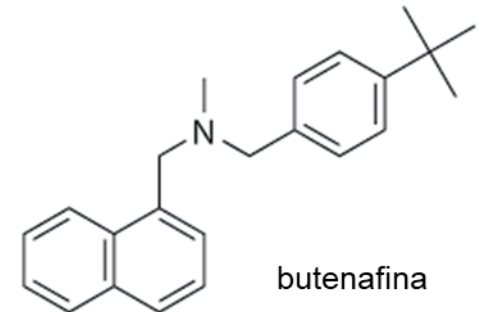
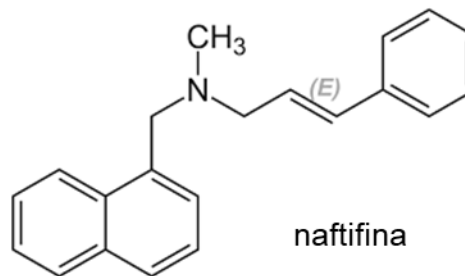
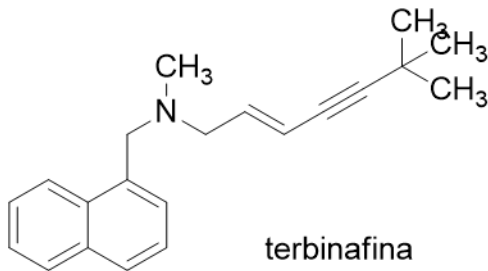
Triazoles de segunda generación

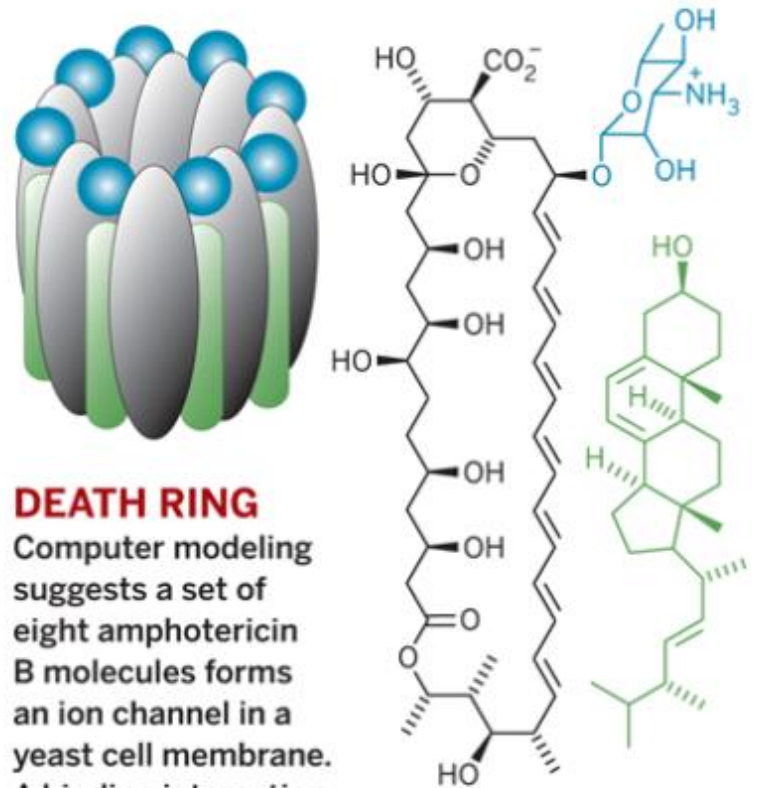
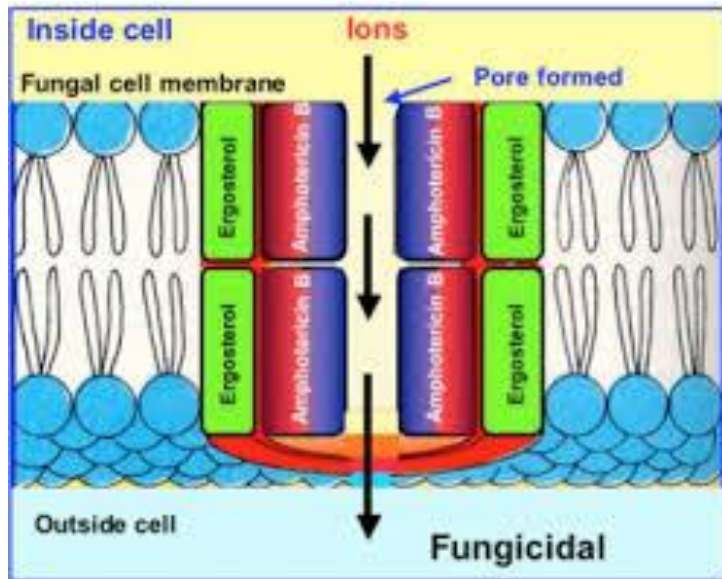
- Presentaciones oral e IV
- Mayor espectro de acción (activos frente a hongos filamentosos)
- Efectivo frente a levaduras resistentes al FCZ
- Baja toxicidad
- Pueden generar efecto secundarios adversos e interacciones medicamentosas



Alilaminas

- Origen: sintético
- Acción: inhiben escualeno epoxidasa
- Espectro de acción: principalmente dermatofitos





DEATH RING

Computer modeling suggests a set of eight amphotericin B molecules forms an ion channel in a yeast cell membrane. A binding interaction (right) between ergosterol (green) and the mycosamine group (blue) of amphotericin B enables the drug to form the channels, which kill the yeast.

Anfotericina B

- ☺ Fungicida
- ☺ Amplio espectro
- ☺ Baja tasa de resistencia
- ☹ Insoluble en agua

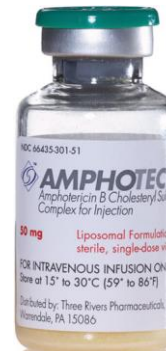
AMB desoxicolato

- Efectos tóxicos agudos y acumulativos.
- Nefrotoxicidad, pérdida de electrolitos.



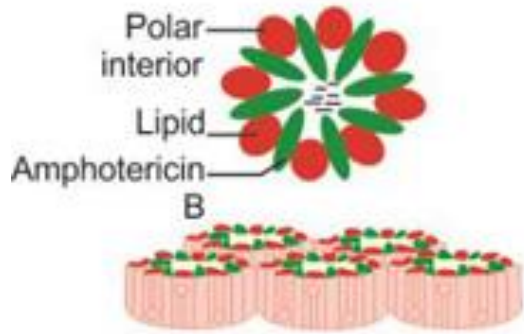
AMB formulaciones lipídicas

- Reduce la toxicidad de la droga
- Permite el uso de dosis más altas
- Mejora el rendimiento terapéutico
- Asegura mayor concentración en el sitio de infección.

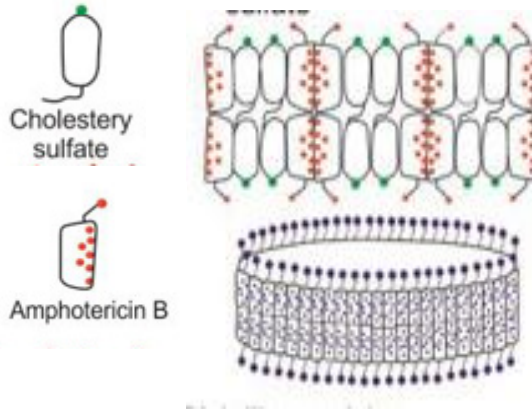


AMB formulaciones lipídicas

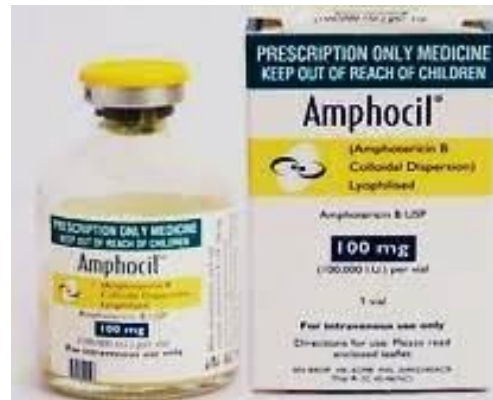
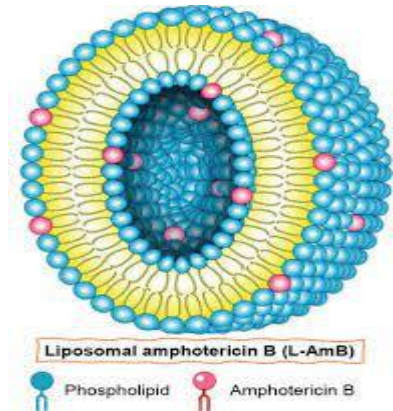
COMPLEJO LIPIDICO



DISPERSIÓN COLOIDAL



LIPOSOMAL



Clasificación según su sitio de acción

Pared

Síntesis de glucanos

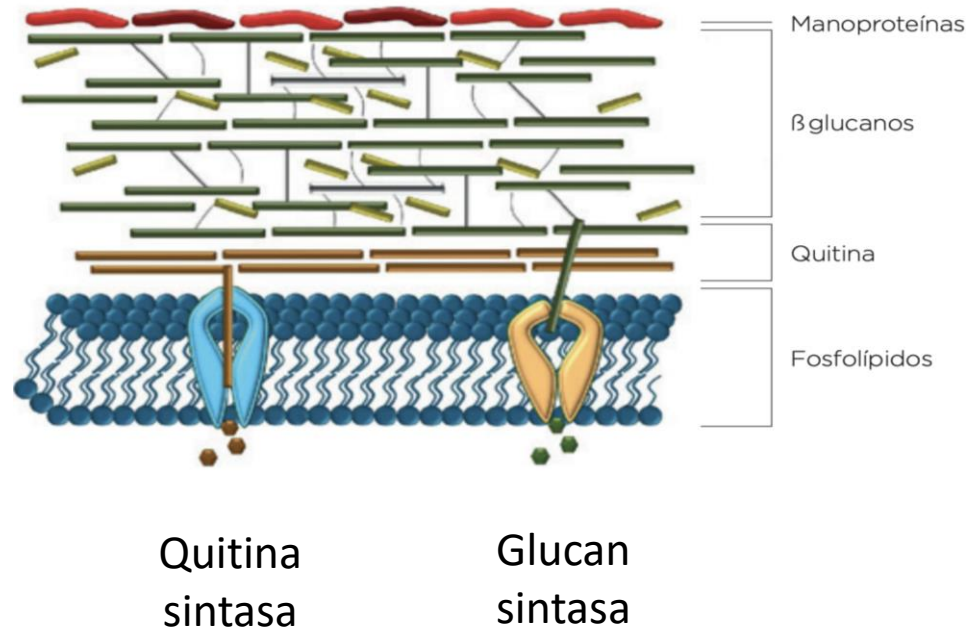
Lipopéptidos

- Anidulafungina
- Micafungina
- Caspofungina

Síntesis de quitina

Nucleósido-péptidos

- Polioixina B
- Nikkomicina



Historia de los Antifúngicos

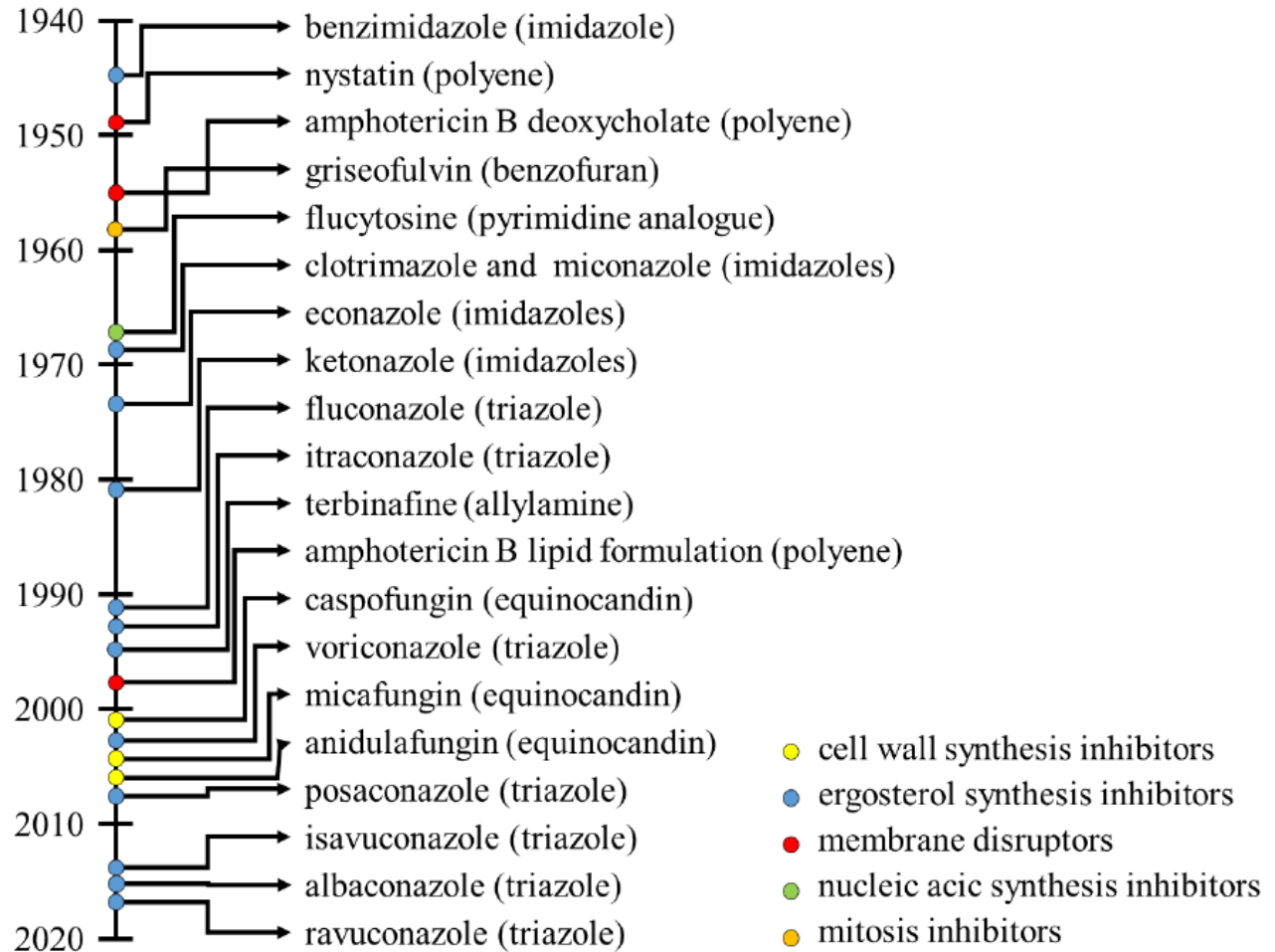
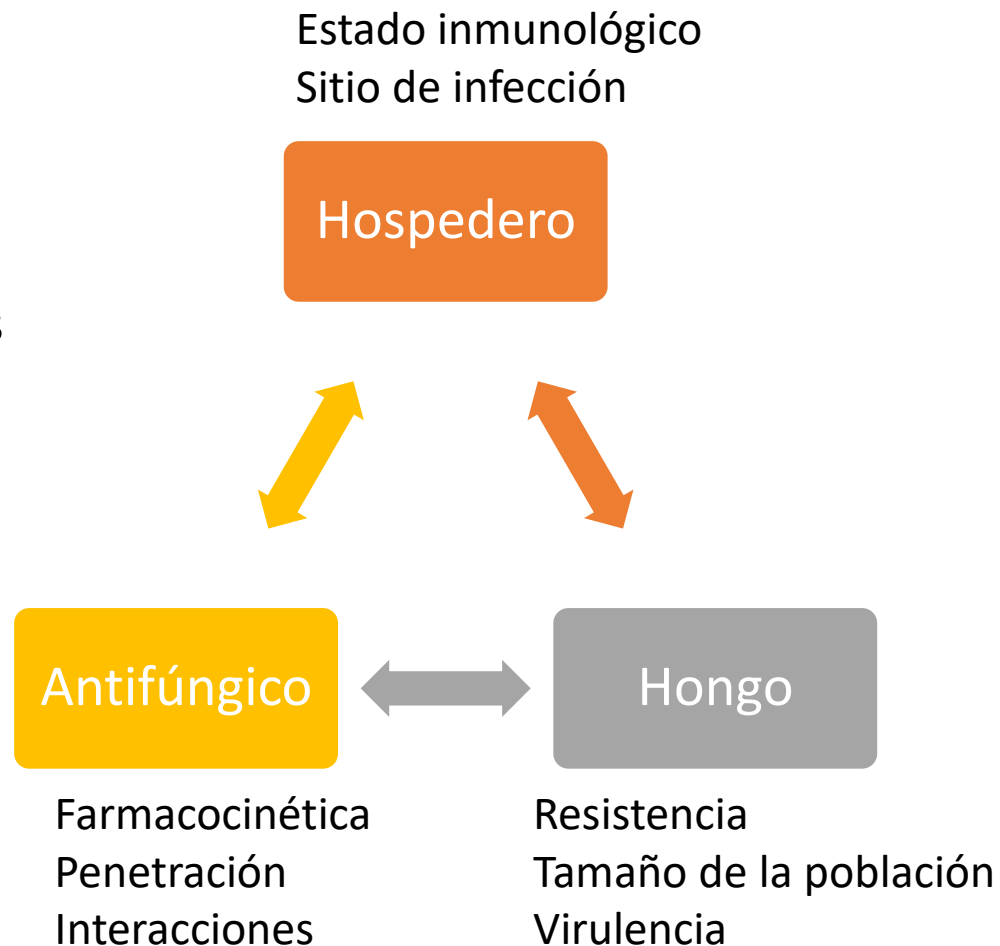


Figure 1. History of antifungal agents.

Problemas de los antifúngicos

- Limitado espectro de acción
- Acción fungistática
- Baja eficacia clínica
- Recurrencia de las infecciones
- Efectos adversos e interacciones
- Toxicidad
- Altos costos
- Resistencia



Tipos de resistencia

```
graph TD; A[Tipos de resistencia] --> B[Microbiológica]; A --> C[Clínica]; B --> D[Falla de la droga en inhibir el crecimiento in vitro]; C --> E[Falla en la terapia];
```

Microbiológica

Falla de la droga en
inhibir el crecimiento
in vitro

Clínica

Falla en la terapia

Susceptibilidad \neq tratamiento exitoso

Resistencia \approx tratamiento fallido

Resistencia microbiológica

una cepa es resistente a un antifúngico cuando su Concentración Inhibitoria Mínima es más elevada que la habitual para esa especie

intrínseca

adquirida

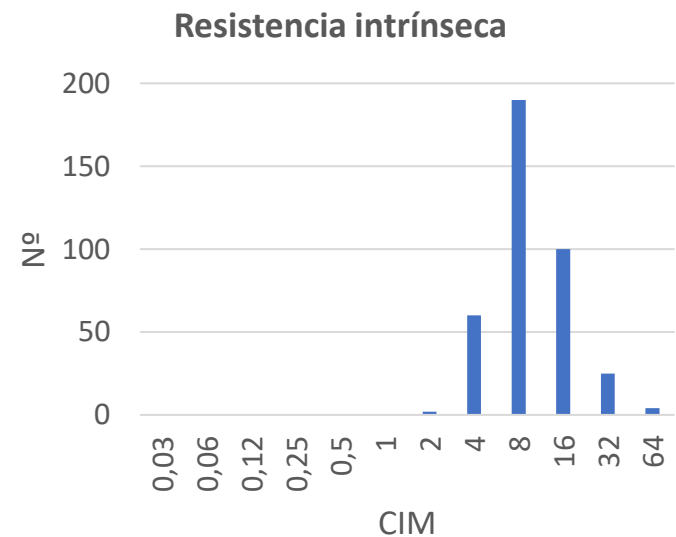
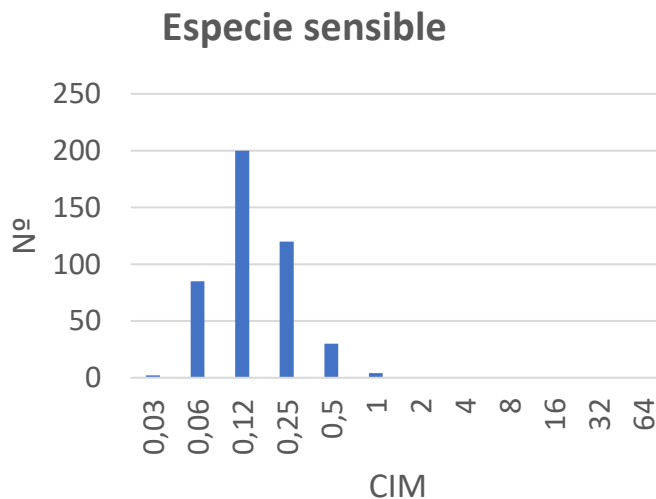
primaria

secundaria

RESISTENCIA MICROBIOLÓGICA

RESISTENCIA INTRÍNSECA: cuando ningún miembro de una especie es sensible a un ATF . Se clasifica como insensible, ya que se trata de una especie y no de alguno de sus miembros.

Ejemplo: *Candida krusei* y fluconazol

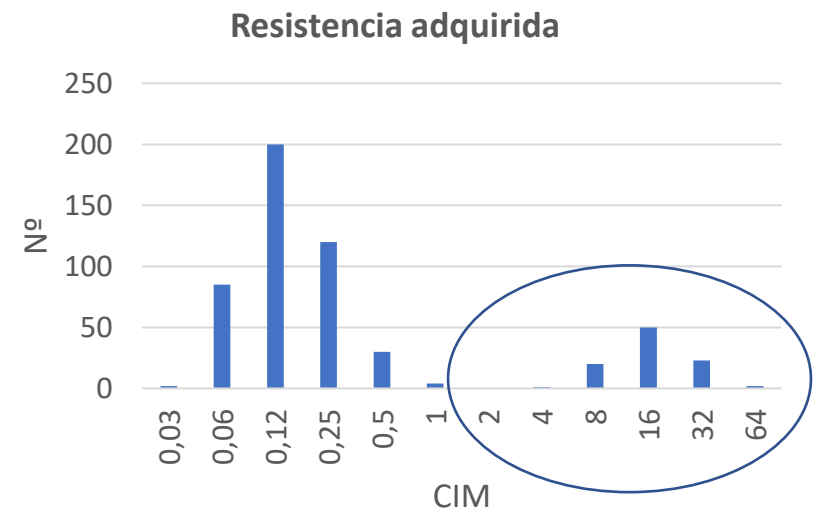
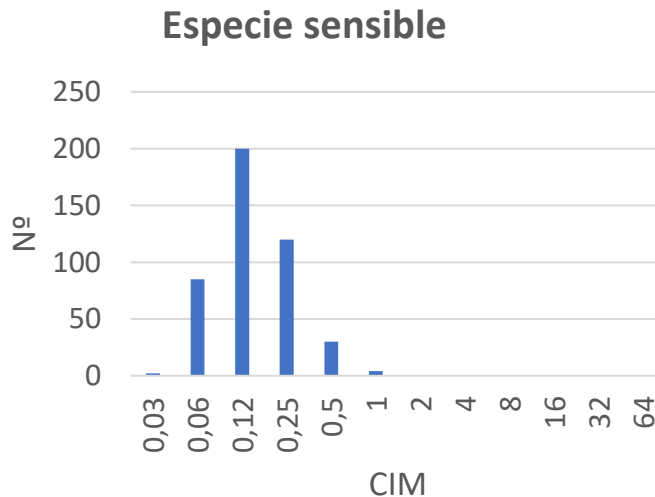


RESISTENCIA MICROBIOLÓGICA

RESISTENCIA ADQUIRIDA: cuando una cepa perteneciente a una especie normalmente sensible al ATF, adquiere resistencia al mismo

- **RESISTENCIA PRIMARIA:** sin haber estado en contacto con el compuesto
- **RESISTENCIA SECUNDARIA:** tras haber entrado en contacto con él

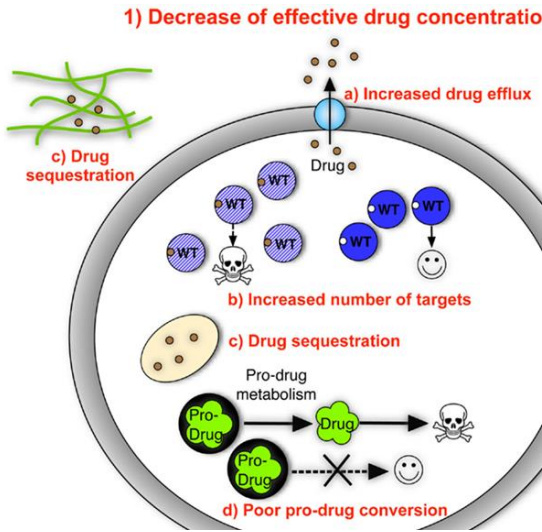
Ejemplo: *Candida albicans* y fluconazol



MECANISMOS MOLECULARES DE LA RESISTENCIA

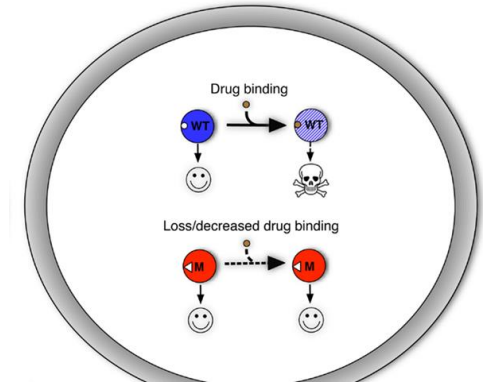
- **Disminución de la concentración citoplasmática efectiva**

- aumento de las bombas de eflujo
- sobreexpresión de enzima blanco
- secuestro de la droga
- pobre conversión de pro-droga



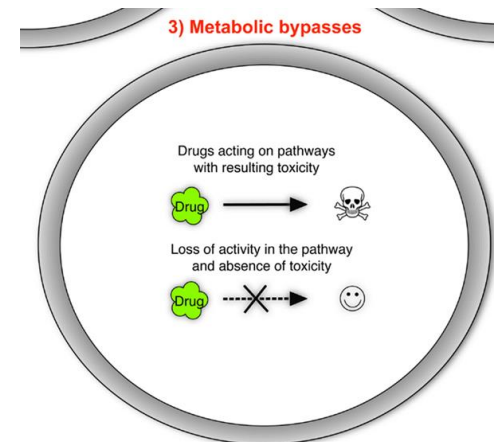
- **Disminución de la afinidad de la enzima blanco por la droga**

2) Drug target alterations



- **Bypass metabólico**

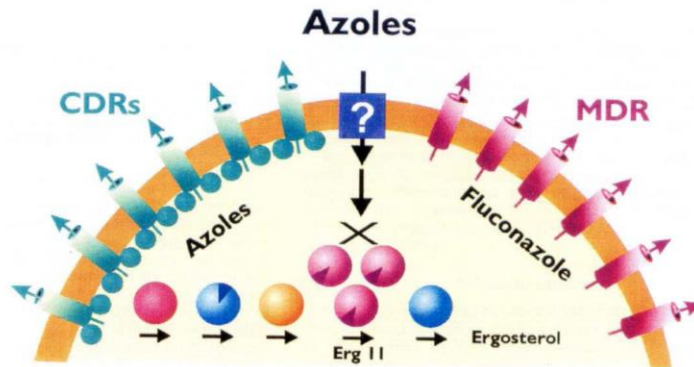
3) Metabolic bypasses



Mecanismo de acción de los azoles
Célula sensible



Azoles: Mecanismos de resistencia



RESISTENCIA CLÍNICA

- crecimiento o falta de inhibición de un microorganismo en el foco de infección, aunque en éste existan concentraciones terapéuticas del fármaco

FACTORES DEL HOSPEDERO	<ul style="list-style-type: none">➤ La respuesta inmune del hospedero➤ La penetración de las drogas➤ Foco de infección persistente o protegido➤ Falta de correlación <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
FACTORES FÚNGICOS	<ul style="list-style-type: none">➤ Cepas, variedades o especies más virulentas➤ El tamaño de la población➤ La presión selectiva de poblaciones resistentes➤ Presencia de biopelículas (biofilms)
FACTORES DEL FÁRMACO	<ul style="list-style-type: none">➤ Drogas fungistáticas➤ Absorción, distribución, metabolismo➤ Dosificación➤ Interacciones

