

Valor de las pruebas de sensibilidad *in vitro* para predecir la sensibilidad de *Aspergillus* a los fármacos antifúngicos

Josep Guarro

La principal finalidad de las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos consiste en que puedan ser útiles para predecir el resultado del tratamiento en una infección determinada. En muchos casos, sin embargo, el resultado está más condicionado por factores dependientes del huésped (neutropenia, administración de fármacos inmunosupresores, etc.) que por la propia sensibilidad del hongo al antifúngico.

©2003 Revista Iberoamericana de Micología

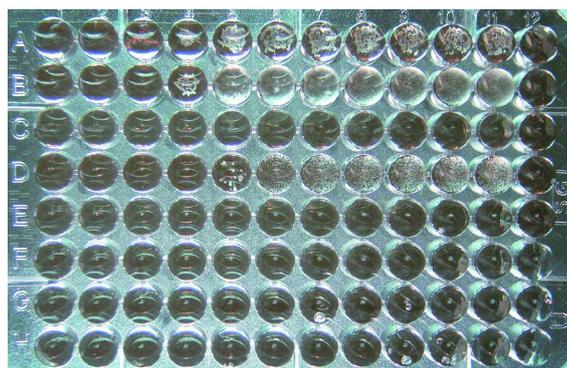


Figura 1. Evaluación de la actividad *in vitro* de los antifúngicos frente a *Aspergillus fumigatus* por el método de microdilución M38A(NCCLS).

El único método estandarizado para evaluar la actividad *in vitro* de los antifúngicos frente a *Aspergillus* es el de dilución en medio líquido, utilizando como medio RPMI-1640 (NCCLS M38-A) (Figura 1). Este método es laborioso, lo que dificulta que pueda ser utilizado rutinariamente en el laboratorio clínico. Métodos de más sencilla realización como los de difusión en agar (E-test, NeoSensitabs, etc.) no

están aceptados como técnicas de referencia, aunque estudios llevados a cabo con el E-test han demostrado buena correlación con el método de microdilución propuesto por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (Figura 2).

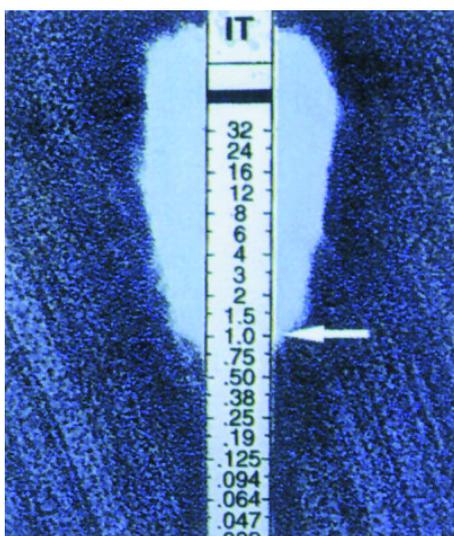


Figura 2. Placa de Etest inoculada con *Aspergillus fumigatus*. Lectura de la CMI a las 24 h (flecha). Cortesía de Martín-Mazuelos E *et al.* Rev Iberoam Micol 2001.

©2003 Revista Iberoamericana de Micrología

¿En qué casos podría ser útil y en cuáles no la realización de las pruebas de sensibilidad *in vitro* en el laboratorio clínico?

- ◆ Los ensayos *in vitro* pueden ser útiles, en teoría, para la anfotericina B y el itraconazol ya que las especies de *Aspergillus* presentan sensibilidad muy variable a dichos fármacos. Sin embargo, hay que tener en cuenta, en primer lugar, que los estudios de correlación *in vivo/in vitro* son contradictorios, especialmente en el caso de la anfotericina B. Y en segundo lugar que para poder diferenciar *in vitro* entre cepas resistentes y susceptibles a la anfotericina B, al

igual que a la caspofungina, el medio antibiótico #3, otro medio diferente al recomendado por el NCCLS, parece ser más útil. En general las cepas que presentan CMI's elevadas no suelen responder al tratamiento, pero cuando son bajas no siempre presentan una buena respuesta. De todas formas, las pruebas de sensibilidad *in vitro* han resultado útiles para detectar cepas de *Aspergillus* resistentes al itraconazol.

- ◆ En el caso de la caspofungina y voriconazol no tiene mucho sentido realizar en el laboratorio clínico las pruebas de sensibilidad ya que casi la totalidad de las cepas de *Aspergillus* ensayadas han mostrado CMI o CME (concentración mínima efectiva) < 1 µg/ml. Para las equinocandinas se ha indicado que la CME puede ser más predictiva de la evolución clínica que la CMI. Tampoco sería necesario determinar la sensibilidad a la anfotericina B de las cepas de *Aspergillus terreus* ya que más de un 60% de las cepas ensayadas han mostrado CMI > 1µg/ml y suelen ir asociadas a fallo terapéutico. En las infecciones causadas por dicha especie sería razonable ensayar o utilizar otros antifúngicos.

En general, con la terapia convencional utilizando la anfotericina B y el itraconazol, solos o alternativamente, la respuesta positiva (completa o parcial) no supera el 40%. En algunos estudios clínicos se ha demostrado que con algunos de los nuevos antifúngicos se pueden mejorar estos porcentajes aunque sin llegar a alcanzar cifras óptimas. Se ha postulado que la terapia combinada con dos o más fármacos podría ser otra alternativa como ha ocurrido en el tratamiento la tuberculosis o el SIDA. En la actualidad se están realizando muchos estudios *in vitro* en este sentido; sin embargo, los métodos utilizados no están estandarizados y se desconoce su valor predictivo real.

Referencias

1. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3623-3626.
2. Steinbach WS, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S157-S187.