

Artículo de revisión

Biopelículas fúngicasLaura Estela Castrillón Rivera,¹ Alejandro Palma Ramos,¹ María del Carmen Padilla Desgarenes²**RESUMEN**

Las infecciones oportunistas causadas por hongos son una causa de muerte en individuos inmunodeprimidos, así como de infecciones nosocomiales relacionadas con catéteres y dispositivos médicos. En relación con estas últimas infecciones, está demostrado que los hongos tienen gran capacidad para formar biopelículas sobre estos materiales, lo que favorece su diseminación en el organismo. Además, este tipo de procesos facilita la aparición de resistencia hacia los antifúngicos. Por esta razón, es necesario conocer cuál es el origen, desarrollo y control de las biopelículas, así como los mecanismos de resistencia y las opciones de tratamiento dirigido a esta forma de organización microbiana.

Palabras clave: biopelículas fúngicas, resistencia a antibióticos, *biofilms*, *Candida* sp, *Cryptococcus* sp.

ABSTRACT

Opportunistic infections caused by fungi can be a cause of death in immunocompromised individuals and nosocomial infections related to catheters and medical devices. In relation to the latter infection has been shown that fungi have a great ability to form biofilms on these materials, which favors its dissemination into the body. In addition, this type of organization facilitates the emergence of resistance to antifungal agents. For this reason, it is necessary to know the origin, development and control of biofilms, and the mechanisms of resistance and treatment options targeting this form of microbial organization.

Key words: fungal biofilms, antibiotic resistance, biofilms, *Candida* sp, *Cryptococcus* sp.

Cuando una comunidad microbiana se une irreversiblemente a un sustrato y está embebida en una matriz extracelular autoproducida, sus células muestran un fenotipo alterado con respecto a su velocidad de crecimiento y transcripción genética. Es cuando se describe un tipo de asociación que se conoce como biopelícula (*biofilm*), que puede estar for-

mada por una sola especie bacteriana o fúngica, o por una comunidad derivada de múltiples especies microbianas.^{1,2}

Las ventajas que ofrece este tipo de asociación son la fuerte unión a superficies vivas o inertes, colonización a tejidos huésped, expresión de características de virulencia, cooperación metabólica, captura eficiente de nutrientes, comunicación célula a célula y, debido a que aumenta su tolerancia a estresores químicos, físicos y biológicos, la comunidad microbiana puede sobrevivir a condiciones críticas.

De las infecciones humanas, 65% están relacionadas con la formación de biopelículas,^{3,4} que actúan como un reservorio de fuente persistente de infecciones, son difíciles de eliminar y a menudo se asocian con infecciones recidivantes, como las urinarias, de la placa dental (gingivitis, periodontitis), del oído medio, endocarditis y fibrosis quística por la infección bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras; además, se asocian frecuentemente con infecciones vinculadas con catéteres y dispositivos médicos, lo que favorece las infecciones nosocomiales.⁵

La capacidad de los hongos para colonizar la superficie de catéteres y dispositivos médicos y formar biopelículas

¹ Laboratorio de Inmunología. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

² Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Secretaría de Salud, México, DF.

Correspondencia: Dra. Laura Estela Castrillón Rivera. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quietud, CP 04960, México, DF.

Correo electrónico: lrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Padilla-Desgarenes MC. Biopelículas fúngicas. Dermatol Rev Mex 2013;57:350-361.

www.nietoeditores.com.mx

contribuye a la prevalencia de estos microorganismos como agentes etiológicos de infecciones nosocomiales, entre las que se encuentran las de las vías urinarias y la septicemia. El tratamiento de estas infecciones es difícil y costoso; *C. albicans* es el patógeno aislado con mayor frecuencia en niños, neonatos y en unidades de cuidados intensivos y se asocia principalmente con el uso de catéteres venosos centrales. Las infecciones nosocomiales en catéteres vasculares son las más frecuentes y corresponden a 5% de este tipo de infecciones; la morbilidad y la mortalidad se deben a la necesidad de retirar el implante para alcanzar tasas de curación superiores a 90%; en caso de no retirar el implante, la tasa de fracaso llega hasta 50%.⁶

Por tanto, los hongos representan una carga significativa de infecciones en la población hospitalaria debido a que muchas candidiasis se asocian con la formación de biopelículas sobre catéteres, prótesis dentales o cardíacas y otros dispositivos biomédicos, y se convierten en un foco de diseminación de la infección, entorpecen las funciones propias de estos dispositivos, incrementan la estancia hospitalaria y, por ende, los costos de atención y la mortalidad. Las especies de *Candida* son patógenos emergentes de infecciones hospitalarias y ocupan el tercero o cuarto lugar entre los patógenos aislados del torrente circulatorio.⁷

FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS

La formación de una biopelícula es un proceso complejo que se inicia con la adherencia sobre una superficie abiótica, un tejido o en la interfase aire-líquido; ocurre como un proceso continuo, de acuerdo con sus diferentes fases de desarrollo: *a)* acondicionamiento, *b)* adhesión, *c)* síntesis de matriz extracelular inducida por *quorum sensing*, *d)* maduración y *e)* dispersión. Estas fases conducen a la formación de una estructura uniforme en forma de depósitos homogéneos y acumulaciones viscosas celulares rodeadas de una matriz de polímeros con canales abiertos para el movimiento de agua.⁸ En general, la formación de biopelícula de cualquier organismo sigue una secuencia similar de estos sucesos y los hongos no son la excepción.

Las biopelículas de hongos oportunistas asociadas con procesos infecciosos se describieron inicialmente en diferentes especies de *Candida*,⁹ *Cryptococcus neoformans*,¹⁰ *Cryptococcus laurentii*¹¹ y *Aspergillus*.^{12,13} En 2013 se reportó la formación de biopelículas de *Rhodotorula*, un saprófito no virulento y contaminante común; en la

actualidad, estas levaduras han emergido como patógenos oportunistas.¹⁴ Otras infecciones relacionadas con biopelículas de levaduras y recientemente con hongos filamentosos han aumentado de manera notoria, se reportaron por *Pneumocystis*, *Coccidioides*, *Zygomycetes*, *Blastoschizomyces*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Trichosporon*.¹⁵

La formación de biopelículas de *C. albicans* es un proceso que se inicia cuando las levaduras se adhieren a la superficie tisular y las biopelículas se forman como etapa temprana (8-11 horas), intermedia (12-30 horas) y madura (38-72 horas). La biopelícula madura consiste en una densa red de levaduras, hifas y pseudohifas, recubiertas por una matriz extracelular y frecuentemente asociada con bacterias.¹⁶

En el caso de los hongos filamentosos, la secreción de hidrofobinas (pequeñas proteínas exclusivas de este tipo de hongos) participa en la formación de estructuras aéreas, en la unión de la hifa a superficies hidrofóbicas y en la formación de estructuras más complejas; también participa en la formación de biopelículas.¹⁷ La formación de biopelículas en hongos filamentosos, descrita por Harding en 2009,¹⁸ ocurre por las fases: *a)* adsorción de propágulos, *b)* unión activa a superficies, *c)* formación de colonias I, donde hay crecimiento y colonización de hongos y ramificación de hifas a través de la superficie como monocapa y producción de matriz extracelular que se adhiere al sustrato, *d)* formación de colonias II, que involucra la formación de redes de hifas compactadas de micelo y adhesión hifa-hifa y formación de canales de agua, *e)* maduración y desarrollo reproductivo, donde se forman cuerpos fructíferos, células esporógenas, esclerotia y otras estructuras de supervivencia, y *f)* dispersión de esporas o liberación de fragmentos de biopelícula para reiniciar el ciclo (Figura 1).

La adhesión y colonización de las poblaciones fúngicas se favorece por diversos factores, como el flujo del medio que las rodea (orina, sangre, saliva y moco), el pH, la temperatura y la osmolaridad, entre otros; hay que recordar que la formación de la matriz extracelular favorece en buena medida la adhesión celular y la maduración de la biopelícula. Esta matriz proporciona a la célula protección contra factores hostiles, como la inmunidad del huésped y los antimicrobianos, debido a que es una malla de proteínas y azúcares que se forma alrededor de las células microbianas y crea una presión osmótica que fuerza a las biopelículas a hincharse y expandirse.¹⁹

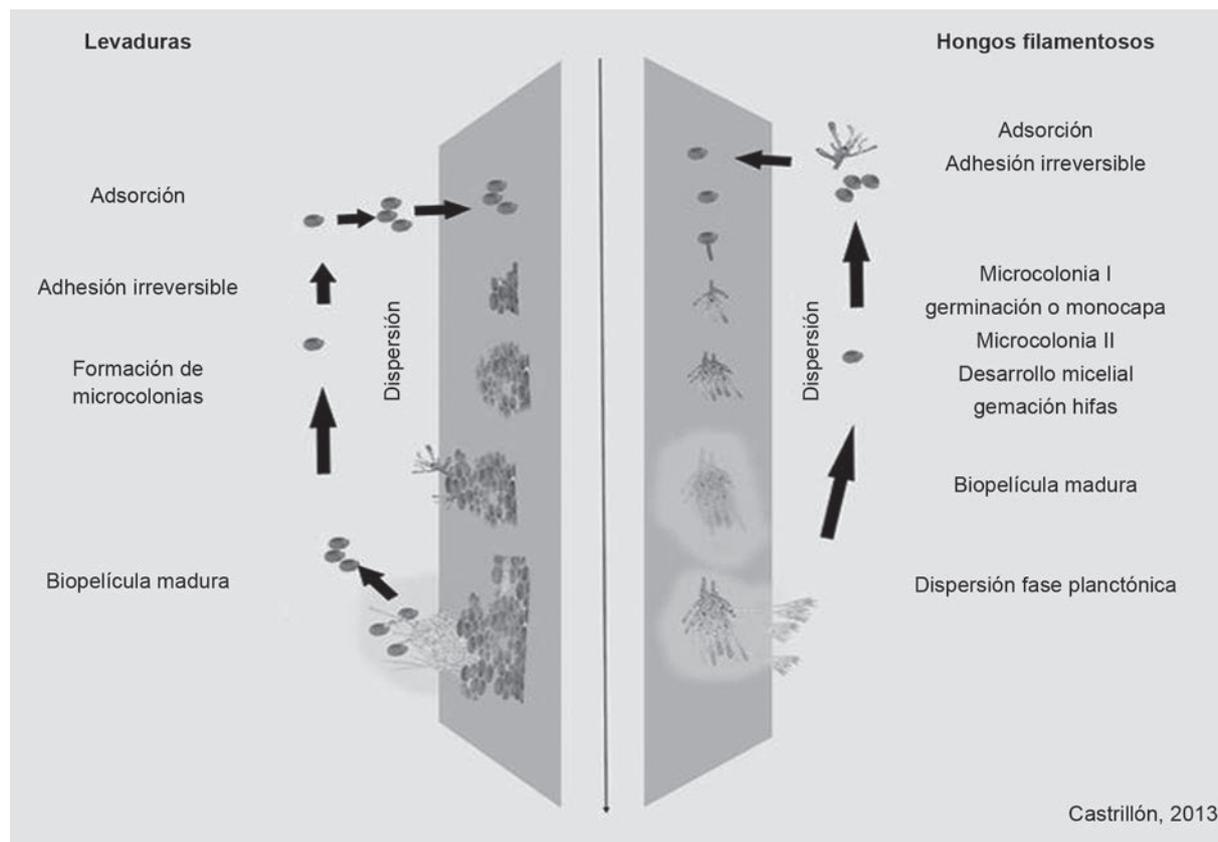


Figura 1. Fases de desarrollo de biopelículas fúngicas. Modificado de Harding, 2009.

La producción de la matriz extracelular aumenta con la edad de la biopelícula; además, su composición varía en función de los microorganismos que la forman: en *C. albicans*, el azúcar principal es glucosa; sin embargo, en *C. tropicalis* es hexosamina, lo que explica que esta composición sea la causa de una penetración diferente de los antifúngicos, por lo que resulta más lenta la difusión de 5-fluocitosina y del fluconazol en las biopelículas de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.²⁰

Uno de los principales componentes en *C. albicans* es el β 1,3-glucano, que tiene la capacidad de secuestrar a los azoles y les confiere resistencia en las biopelículas, así como a las equinocandinas, las pirimidinas y los polienos.²¹ Este efecto se revierte con la β 1,3-glucanasa, que mejora la actividad antifúngica del fluconazol y la anfotericina B.²²

RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS

El aumento de infecciones por hongos en todo el mundo, asociado con diversos estados de inmunodeficiencias, entre los que se encuentran las infecciones por VIH o el tratamiento con inmunosupresores, elevó la prescripción de tratamientos con antifúngicos y favoreció la aparición de cepas resistentes, dependientes del tipo de hongo y del antibiótico administrado.

La resistencia clínica se define como la persistencia o progresión de una infección, a pesar de la terapia antimicrobiana apropiada. La resistencia intrínseca ocurre cuando ningún integrante es sensible al fármaco, como *Candida krusei* y el fluconazol. Se denomina resistencia primaria cuando un organismo es resistente al fármaco antes de su exposición, como *Candida albicans* ante la

5-fluorocitosina; mientras que la resistencia secundaria ocurre en respuesta a la exposición al fármaco, como *Candida albicans* al fluconazol y 5-fluorocitosina.²³

Los microorganismos que crecen como biopelícula tienen un fenotipo único, comparado con su contraparte planctónica (libre), particularmente en el aumento a la resistencia a los agentes antimicrobianos. Este fenómeno corresponde a un fenotipo inducible y es parte de una serie de rutas moleculares que regulan el desarrollo de la biopelícula y su homeostasia.

Se demostró la capacidad de supervivencia de una biopelícula a concentraciones de antibiótico incluso 1,000 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria activa hacia su forma planctónica; sin embargo, esta resistencia al tratamiento antimicrobiano aún no se ha aclarado completamente.²⁴

Algunas evidencias experimentales demostraron que, en general, la concentración mínima inhibitoria de las equinocandinas sobre las biopelículas son más elevadas (entre 10 y 100 veces superiores) que las observadas en sus homologías planctónicas, pero están dentro del intervalo de concentraciones que se alcanzan en suero a dosis terapéuticas.²⁵

La variación en la resistencia como biopelícula varía según el fármaco y la especie de hongo que la forma; por ejemplo *C. albicans* y *C. parapsilosis* son relativamente resistentes al fluconazol, anfotericina B, nistatina, voriconazol y a los nuevos triazoles (posaconazol). Se reportó que *C. dubliniensis* tiene resistencia al fluconazol, así como a la anfotericina B, cuando este hongo crece como biopelícula.⁷

Existen reportes de resistencia de biopelículas de otros hongos, como *Trichosporon asahii*, que tiene resistencia elevada a anfotericina B, caspofungina, voriconazol y fluconazol;²⁶ o como en el caso de fracaso del tratamiento con azoles y con anfotericina B hacia biopelículas de *Pneumocystis carinii*, realizadas en modelo animal o, bien, las biopelículas de *A. fumigatus*, que son resistentes al itraconazol, y en algún grado a la caspofungina; también se observó resistencia para el caso de las biopelículas de *Cryptococcus* que no son afectadas por la acción del fluconazol y del voriconazol.²⁷

MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS

El fenómeno de resistencia es complejo y multifactorial; sus mecanismos son variables y pueden deberse principal-

mente a diversas situaciones, como: inactivación directa de la molécula, alteración de la sensibilidad del cuerpo al cambiar su blanco de acción, reducción de la concentración del fármaco para alcanzar su blanco sin cambiar su estructura química, extrusión activa a través de bombas de eflujo y a alteraciones fisiológicas, entre otras.²⁸⁻³¹

Estado fisiológico: en poblaciones sésiles (adheridas) hay modificaciones en su capacidad de respuesta metabólica en comparación con las células planctónicas (libres), lo que trae modificaciones en su respuesta a los antibióticos, ya que las células dentro de las biopelículas modifican su respiración mitocondrial debido al gradiente de oxígeno y nutrientes, lo que genera heterogeneidad fisiológica, que constituye una característica de las biopelículas.³² Sin embargo, en el caso de *C. albicans*, esta disminución metabólica, así como su crecimiento en anaerobiosis o, bien, en deficiencia de glucosa o hierro, no tiene un papel importante en su resistencia hacia la anfotericina B, por lo que deben participar otros factores que explican su resistencia.³³

La velocidad de crecimiento es un modulador importante para la actividad de los fármacos en las biopelículas microbianas, ya que un lento crecimiento se asocia con la adopción de diferentes fenotipos por microorganismos que cambian en su cubierta celular o afectan la susceptibilidad de agentes antimicrobianos, porque hay varios antibióticos que son más eficientes en matar rápidamente a células en crecimiento, y otros tienen un requerimiento absoluto para lograr la muerte del microorganismo.

Debido a que la resistencia a los antibióticos en *C. albicans* no puede atribuirse exclusivamente al lento crecimiento, se propuso que la inducción de la expresión de genes se logra por contacto con las superficies, como los que codifican a las adhesinas de la familia ALS en *C. albicans*, que implican una serie de proteínas relacionadas con la adhesión de superficies en el huésped y, por tanto, cambios en la transcripción de genes que ocurren durante las diferentes fases del desarrollo de biopelículas.³⁴⁻³⁶

Baja penetración: los antibióticos pueden difundirse a través de la matriz de las biopelículas e inactivar a las células atrapadas, pero las biopelículas también pueden servir como barrera física al afectar la diseminación del antibiótico a capas más profundas para difundirse a través de la estructura polisacárida y polianiónica que envuelve a los microorganismos, modificar su transporte hacia el interior y causar resistencia hacia estas moléculas o, bien,

evitar el paso de ellas, debido a su tamaño. Por tanto, las células libres de las biopelículas (planctónicas) se exponen a altas concentraciones del antibiótico, a diferencia de las que están en capas más profundas (sésiles); además, la composición de la matriz puede interactuar directamente con los antibióticos y ocasionar su inactivación o secuestro para anular su actividad.

Aunque el papel de la baja difusión en biopelículas de *Candida* se sugiere como un mecanismo de resistencia,^{37,38} el grado de la formación de matriz en biopelículas de *Candida* parece no afectar la susceptibilidad de las biopelículas a cinco antifúngicos importantes.⁷

Densidad celular: la arquitectura de las biopelículas es muy ordenada y permite la perfusión de nutrientes y la expulsión de material de desecho, por lo que la densidad celular puede ser un factor importante en la resistencia, ya que se demostró que hay sensibilidad a los azoles cuando la población celular de *Candida* y *Aspergillus* es baja (10³ UFC/mL); sin embargo, la resistencia aparece cuando se aumenta 10 veces su número.³⁹

Sobreexpresión de moléculas blanco: los azoles son fungistáticos contra levaduras en algunas especies de *Candida*, y fungicidas hacia hifas de algunas especies de *Aspergillus*. Esto se debe a que el blanco de este antibiótico es la 1,4 α -demetilasa, que es codificada por ERG1, y su mecanismo es bloquear la biosíntesis del ergosterol, lo que ocasiona la eliminación de este esteroide en las membranas generando acumulación de intermediarios tóxicos que inhiben el crecimiento del hongo.⁴⁰ Las concentraciones de ergosterol disminuyen significativamente en las fases intermedia y madura, en comparación con las fases tempranas.

Bombas de eflujo: los mecanismos primarios que llevan a la resistencia a los azoles de *C. albicans* dependen del aumento del eflujo de los antibióticos, mediado por las bombas de eflujo dependientes de ATP, codificados por los genes CDR y los transportadores de la superfamilia de facilitadores mayores.⁴¹ Varios agentes antifúngicos son sustratos de estos transportadores, por lo que su sobreexpresión puede llevar a resistencia cruzada entre diferentes antibióticos, principalmente los azoles. Los genes que codifican a las bombas de eflujo en las biopelículas están regulados diferencialmente durante el desarrollo y por la exposición de los agentes antifúngicos. Se reportó la participación de este mecanismo de resistencia hacia el voriconazol por *Aspergillus fumigatus*.⁴²

Células persistentes: mecanismo importante en la resistencia, asociado con infecciones crónicas. Estas células son variantes de la población normal que es sumamente tolerante a los antibióticos (menos de 1% de la población) y se manifiesta únicamente en las células de la biopelícula y no en población planctónica. Se propone que la aparición de estas células se propicia por la aplicación periódica de antibióticos que puedan seleccionar cepas con altas concentraciones de células persistentes, que no muestran regulación de bombas de eflujo ni cambios en la composición de su membrana plasmática.⁴³

Una nueva hipótesis explica que la resistencia a los antibióticos depende de la formación de células persistentes que perseveran y resisten al ataque de estas sustancias y corresponden a una población celular que evita la muerte por apoptosis cuando la concentración de antibiótico es elevada o los nutrientes son limitados; por tanto, se genera tolerancia hacia los agentes antimicrobianos.

GENES DE RESISTENCIA

Está demostrada la expresión de un patrón de genes diversos en las células que forman parte de las biopelículas (sésiles o adheridas), a diferencia de las células planctónicas (libres); su discrepancia se refleja con mayor detalle a nivel de la expresión genética, como la síntesis proteica de genes que codifican a proteínas ribosomales, recambio de proteínas y factores relacionados con la traducción.

Varios mecanismos están implicados en la adquisición de estas características, entre ellos, el intercambio genético de biopelícula mediado, en parte, por ADN extracelular y, aunque se detectó ADN extracelular en biopelícula de *Candida albicans*, el mecanismo principal de intercambio implica apareamiento y fusión celular de células (a/a o α/α) con fenotipo de colonias blancas a opacas por la liberación de feromonas, que inducen una respuesta de apareamiento y ocasionan un fenotipo adhesivo.⁴⁴ Los tres tipos de combinaciones de genes a/a, α/α y α/a en *Candida* forman biopelículas densas en las que los heterocigotos, en promedio, son 28% más gruesos que sus contrapartes homocigotos, lo que causa que sean impermeables a los antifúngicos.⁴⁵

Existen factores transcripcionales que regulan la formación de biopelícula, como el Bcr 1, que es requerido por *C. parapsilosis*, y factor Ace 2 para *C. albicans*. Estos factores son necesarios para la adherencia y formación de hifas. El

factor Egf1 es un regulador de la expresión de proteínas de superficie y también participa en la formación de hifas.⁴⁶

Los genes que contribuyen a la resistencia de fármacos y que codifican a las bombas de eflujo a multifármacos causan un fenotipo de resistencia. En *C. albicans* y *C. dubliniensis* poseen dos tipos diferentes de bombas de eflujo: transportadores casete de unión de adenosín-trifosfato, codificados por los genes CDR (CDR1 y CDR2), y los facilitadores mayores, codificados por los genes MDR, se expresan durante el crecimiento como biopelícula, que para el caso de *A. fumigatus* son MDR1m, MDR2m y MDR4.

Las cepas mutantes deficientes de bombas de eflujo e hipersusceptibles al fluconazol en células planctónicas retienen su fenotipo de resistencia en biopelícula, por lo que se sugiere que opera otro mecanismo de resistencia a este antibiótico.

La producción de matriz extracelular es un componente esencial para la maduración de una biopelícula, por lo que se requiere la síntesis del beta glucano, que depende de la enzima β -(1,3) d-glucano sintetasa, que en su estructura tiene dos subunidades: Rho1p y Fskp, con funciones catalítica y reguladora, respectivamente. El sitio de unión de las equinocandinas es Fskp1 y actúan inhibiéndolo, lo que produce la lisis celular por edema de la célula.²⁵ Se reportaron cepas mutantes de *C. albicans* que requieren hasta 20 veces mayor dosis de equinocandinas para ejercer su actividad; en estas cepas hay sustitución de tres aminoácidos en una región definida HS1 y HS2, que corresponde a la subunidad Fks1 y a la familia Fsk.⁴⁷ En el caso de la resistencia de *C. glabrata*, también se han reportado mutaciones en este gen.⁴⁸ Este tipo de cepas tiene resistencia cruzada a anidulafungina y micafungina.

TRATAMIENTO

Existe un número limitado de antifúngicos seguros y efectivos en la práctica médica, que incluyen cuatro clases de moléculas (azoles, candinas, análogos de pirimidina y polienos). Sin embargo, la emergencia de resistencia a estas sustancias es consecuencia de la administración prolongada de estos agentes, como en la quimioterapia contra el cáncer, la prescripción de inmunosupresores en pacientes con trasplante de órganos o en pacientes inmunosuprimidos por infección por VIH, entre otros. Por tanto, como resultado de la resistencia intrínseca de los hongos crecidos como biopelícula, la mayor parte de

los antifúngicos necesita nuevas estrategias para combatir estas infecciones con nuevos mecanismos de acción que no muestren resistencia cruzada, como interferencia en la expresión de adhesinas,⁴⁹ o inhibición de glucosilación de manoproteínas por tunicamicina.⁵⁰

En el Cuadro 1 se muestran los principales avances del tratamiento dirigido hacia las biopelículas fúngicas en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que incluyen las nuevas opciones terapéuticas.

La contaminación de catéteres y dispositivos médicos por biopelículas y el aumento de infecciones nosocomiales generaron diversos estudios para evaluar el efecto de la instilación prolongada de soluciones con altas concentraciones de antimicrobianos y antisépticos para esterilizar los catéteres; entre estos trabajos están los estudios de tratamientos con agentes quelantes⁵¹ y los de catéteres venosos colonizados con *Candida* y su exposición a anfotericina B, fluconazol y voriconazol, donde se logra la disminución, mas no la eliminación, de la biopelícula,⁵² o la utilidad de caspofungina para prevenir y tratar biopelículas maduras en modelos experimentales murinos de catéteres venosos colonizados con esta levadura,⁵³ también se reportó la administración de anidulafungina para el sellado terapéutico, que demostró ser activa y no tiene efecto paradójico (pérdida de actividad a dosis altas).⁴

Uno de los problemas para evaluar la actividad antifúngica en biopelículas generadas en catéter es la falta de modelos *in vitro* que sean equivalentes, lo que explica la variabilidad de resultados en los diversos trabajos publicados. Se reportó un modelo reproducible basado en discos de catéteres en microplacas, donde se evalúa la densidad de la biopelícula por el ensayo de absorbancia del 2,3-bis(2-metoxi-4nitro-5-sulfenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) y se observó falla de la actividad de azoles, en contraste con la anidulafungina.⁵⁴

Un trabajo interesante que puede considerarse para la terapéutica resulta de la descripción de las combinaciones exitosas para el tratamiento de biopelículas de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en modelos *in vitro* con discos de silicón, se reportó que la combinación secuencial de una equinocandina seguida de un triazol tiene mayor eficacia que la combinación simultánea de estos antifúngicos.⁵⁵

Los reportes más recientes del tratamiento de bloqueo exitoso para catéteres con antifúngicos describen la administración de anfotericina B, etanol y equinocandinas para el tratamiento de las contaminaciones por *Candida*.⁵⁶

Cuadro 1. Avances en el conocimiento y tratamiento de biopelículas fúngicas (Continúa en la siguiente página)

| Descripción de los principales hallazgos | Hongos | Referencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (liposomas, complejo lipídico) y caspofungina o equinocandina son activas contra biopelículas, a diferencia del fluconazol, nistatina, clorhexidina, terbinafina y anfotericina. | <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> | Kuhn, 2002 ⁵⁷ |
| La caspofungina afecta la morfología y metabolismo en biopelículas. El recubrimiento de materiales con este antifúngico tiene un efecto inhibitorio en la formación de biopelículas. | <i>C. albicans</i> | Bachmann, 2002 ⁶⁰ |
| El tratamiento de dispositivos médicos con clorheximida o cloruro de benzalconio reduce la adherencia a las superficies plásticas, pero no previene la adherencia de proteínas de matriz extracelular. | <i>Candida</i> | Imbert, 2003 ⁶¹ |
| La aspirina es activa contra el crecimiento de biopelícula madura (<i>in vitro</i>) de manera dosis-dependiente. Posible papel de las prostaglandinas en la colonización. | <i>C. albicans</i> | Alem, 2004 ⁶² |
| Se describen cambios de susceptibilidad a antifúngicos y biocidas durante el desarrollo de biopelículas. | <i>C. albicans</i> | Lamfon 2004 ⁶³ |
| La caspofungina en el pretratamiento para evitar la adherencia en placas recubiertas por proteínas de matriz extracelular inhibe la adherencia del hongo. | <i>Candida</i> | Soustre, 2004 ⁶⁴ |
| La caspofungina es activa en diferentes fases de crecimiento de las biopelículas y la resistencia al fluconazol sobre levaduras no afecta su actividad. | <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> | Cocuaud, 2005 ⁶⁵ |
| El fluconazol y el voriconazol son inactivos contra biopelículas; la anfotericina y la caspofungina son susceptibles con efectos disminuidos si la cepa manifiesta melanina. | <i>C. neoformans</i> | Martínez, 2006 ⁶⁶ |
| Hay resistencia a fluconazol por acción de los β -1,3 glucanos. | <i>C. albicans</i> | Nett, 2007 ²² |
| La formación de biopelículas de cepas sensibles y resistentes al fluconazol se inhibe en presencia de este antifúngico. | <i>C. albicans</i> | Bruzual, 2007 ⁶⁷ |
| La caspofungina y la micafulgina son activas contra biopelículas de <i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i> , pero no contra <i>C. tropicalis</i> o <i>C. parapsilosis</i> . | <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> | Choi, 2007 ⁶⁸ |
| En biopelículas maduras hay mayor resistencia hacia anfotericina que anidulafungina en <i>C. albicans</i> , sin lograr la eliminación completa, la anidulafungina fue inactiva contra <i>C. tropicalis</i> . | <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> | Valentín, 2007 ⁶⁹ |
| La concentración mínima inhibitoria de voriconazol y posaconazol fue elevada, en contraste con caspofungina y anidulafungina. | <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> | Katragkou, 2008 ⁵⁸ |
| Se demuestra la actividad de anidulafungina contra biopelículas en estudios <i>in vitro</i> . | <i>C. albicans</i> | Jacobson, 2008 ⁷⁰ |
| La combinación de dos biocidas (etanol y peróxido de hidrógeno) con fuconazol es activa contra biopelículas de <i>Candida</i> . | <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> | Nett, 2008 ⁷¹ |
| Tunicamicina (nucleósido que inhibe la glucosilación de manoproteínas en biopelículas) como tratamiento preventivo. | <i>C. albicans</i> | Pierce, 2009 ⁵⁰ |
| La micafulgina es muy activa en biopelículas de <i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i> ; manifiesta actividad variable contra <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i> y es inactiva contra biopelículas de <i>Cryptococcus</i> y <i>Trichosporum</i> . | <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Trichosporum</i> | Quindós, 2009 ⁷² |
| La anfotericina y el posaconazol producen sinergismo, mientras que la anfotericina B y la caspofungina no tienen interacción. | <i>C. albicans</i> | Tobudic, 2010 ⁷³ |
| El miconazol es activo contra biopelículas de <i>Candida</i> al inducir altas concentraciones de metabolitos reactivos del oxígeno (ROS), sin afectar la apoptosis como mecanismo fungicida. | <i>C. albicans</i> | Vandenbosch, 2010 ⁷⁴ |
| La anidulafungina no tiene interacción antagónica con neutrófilos y muestra acción aditiva contra biopelículas. | <i>C. parapsilosis</i> | Katragou, 2011 ⁷⁵ |
| Inhibición de la acción antifúngica de equinocandinas hacia biopelícula en presencia de concentraciones altas de suero (10-20%), determinada en modelos animales. | <i>P. murina</i> , <i>P. carinii</i> | Cushion, 2011 ⁷⁶ |
| La inhibición de superóxido dismutasa puede potenciar la actividad antifúngica del miconazol. | <i>C. albicans</i> | Bink, 2011 ⁷⁷ |
| El voriconazol reduce la formación de biopelículas en todas las cepas estudiadas. | <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i> | Valentín, 2012 ⁷⁸ |

Cuadro 1. Avances en el conocimiento y tratamiento de biopelículas fúngicas (Continuación)

| Descripción de los principales hallazgos | Hongos | Referencia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
| El eugenol y el cinnamaldehído son antibióticos prometedores que muestran sinergia con fluconazol en estudios <i>in vitro</i> . | <i>C. albicans</i> | Sajjad, 2012 ⁷⁹ |
| La miltefosina y otros alquilfosfolípidos inhiben la formación y maduración de biopelículas. | <i>C. albicans</i> | Vila, 2013 ⁸⁰ |
| El aumento del contenido de quitina reduce la susceptibilidad a caspofungina. | <i>Candida</i> | Walker, 2013 ⁸¹ |

En 2002, Kuhn y su grupo⁵⁷ hicieron pruebas de susceptibilidad en aislamientos de *Candida*, y administraron fluconazol, nistatina, clorhexidina, terbinafina, anfotericina B y los triazoles voriconazol y ravuconazol. Revelaron resistencia en todos los aislamientos de biopelículas de *Candida*, en comparación con las formas planctónicas. En contraste, las formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposomal y anfotericina B complejo lipídico) y equinocandinas (caspofungina y micafungina) mostraron actividad contra los biopelículas de *Candida*.^{58,59}

Un enfoque diferente para el tratamiento de biopelículas es la radioinmunoterapia, que puede ser una nueva opción para la entrega específica de agentes antimicrobianos en el sitio de infección, como lo demuestra el tratamiento con anticuerpos específicos contra la cápsula de *Cryptococcus neoformans* marcados con radiación alfa 213 bismuto (²¹³Bi), que demostraron ser activos en la prevención o tratamiento de estas biopelículas en dispositivos médicos.⁸²

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las biopelículas son el tipo de crecimiento microbiano más común en la naturaleza, participan de manera importante en la aparición de enfermedades y se asocian directamente con los problemas de resistencia hacia los antimicrobianos. Aunque la resistencia es un fenómeno complejo, los mecanismos de resistencia en biopelículas aún no están completamente comprendidos.

En el caso de las infecciones por hongos, la prescripción racional de los antifúngicos debe combinar procedimientos diagnósticos microbiológicos y de imagen, así como evaluar la posible resistencia a estos antimicrobianos considerando a la organización de biopelículas un factor determinante para explicar esta resistencia.

Con estudios de genética microbiana, recientemente se describió una serie de circuitos regulatorios que parti-

cipan como reguladores transcripcionales para entender el origen bioquímico de la resistencia de hongos patógenos.⁸³ Mientras tanto, se realizan avances importantes en el desarrollo de nuevos antifúngicos con nuevos sitios de acción, así como tratamientos de catéteres y dispositivos médicos que eviten la formación de biopelículas y, por tanto, su diseminación, para abatir la elevada incidencia de infecciones nosocomiales relacionadas con ellas.

REFERENCIAS

1. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-193.
2. Stoodley PK, Sauer, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:187-209.
3. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999;283:1837-1839.
4. Pemán J, Cantón E, Valentín A. Actividad de la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:124-128.
5. Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:48-55.
6. Soriano A. Significado clínico de la resistencia antimicrobiana de las biocapas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:423-424.
7. Jabra-Rizk MA, Falkler AW, Meiller FT. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerging Infect Dis* 2004;10:14-19.
8. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Importancia de las biopelículas en la práctica médica. *Dermatología Rev Mex* 2010;54:14-24.
9. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-36.
10. Martínez RL, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* biofilm formation depends on surface support and carbon source and reduces fungal cell susceptibility to heat, cold, and UV light. *Appl Environmental Microbiol* 2007;73:4592-4601.
11. Ajesh K, Sreejith K. *Cryptococcus laurentii* biofilms: Structure, development and antifungal drug resistance. *Mycopathologia* 2012;174:409-419.

12. Seidler JM, Salvenmoser S, Müller FM. *Aspergillus fumigatus* Forms biofilms with reduced antifungal drug susceptibility on bronchial epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4130-4136.
13. Müller FM, Seider M, Beaubais A. *Aspergillus fumigatus* biofilms in the clinical setting. *Medical Mycol* 2011;49:96-100.
14. Meneses NJ, Bizerra FC, Carmona FC, López CA. Molecular identification, antifungal susceptibility profile and biofilm formation of clinical and environmental *Rhodotorula* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:382-389.
15. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol* 2012:1-9.
16. Ramage G, VandeWalle K, Wickes LB, López-Ribot J. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:163-170.
17. Wessels JG. Hydrophobins: proteins that change the nature of the fungal surface. *Adv Microb Physiol* 1997; 38:1-45.
18. Harding WM, Marques LLR, Howard JR, Olson ME. Can filamentous fungi form biofilms? *Trends Microbiol* 2009;17:475-480.
19. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:623-633.
20. Al-Fattani AM, Douglas J. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3291-3297.
21. Vedyappan G, Rossignol T, d'Enfert Ch. Interaction of *Candida albicans* biofilms with antifungals: transcriptional response and binding of antifungals to beta-glucans. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2096-2111.
22. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Massey R, et al. Putative role of β -1,3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:510-520.
23. Fernández MC, Martínez MG, Illnait MT, Perurena MR y col. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59.
24. Ramage G, Walle VK, Wickles BL, López-Ribot JL. Standardized method for *in vitro* antifungal susceptibility testing of *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:163-170.
25. Cortés LAJ, Russi NJA. Equinocandinas. *Rev Chil Infect* 2011;28:529-536.
26. Giovanni Di BG, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, et al. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii*: development, architecture and antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3269-3276.
27. Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLOS Pathogens* 2012;8:1-4.
28. Pontón J, Quindós G. Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica. *Med Clin* 2006;126:56-60.
29. Castrillón RLE, Palma RA. Biofilms: A survival and resistance mechanism of microorganisms. In: *Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium*. Marina Pana, editor. *InTech* 2012;7:159-178.
30. Kanafani AZ, Perfect RJ. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008;46:120-128.
31. Ghannoum AM, Rice BL. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:501-517.
32. Stewart SP, Franklin JM. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol* 2008;292:199-210.
33. Fisher FJ, Henson M. Amphotericin B resistance in *Candida*. *Ann Intern Med* 1985;102:563-564.
34. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:12-27.
35. Hoyer LL. Identification of *Candida albicans* ALS2 and ALS4 and localization of ALS proteins to the fungal cell surface. *J Bacteriol* 1998;180:5334-5343.
36. Klotz AS, Lipke P. The perfect adhesive. In: *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology*. Mendez Vilas, editor. Tucson: Department of Medicine, University of Arizona, 2010;838-844.
37. Baillie SG, Douglas J. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:397-403.
38. Al-Fattani M, Douglas J. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;4:3291-3297.
39. Perumal P, Mekala S, Chaffin L. Role for cell density in antifungal drug resistance in *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial Agents Chemother* 2007;51:2454-2463.
40. Gómez QCH. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Infeccion* 2010;14:172-180.
41. Cannon DR, Lamping E, Holmes RA, Niimi K, et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:291-321.
42. Rajendran R, Mowat E, McCulloch E, Lappin FD, et al. Azole resistance of *Aspergillus fumigatus* biofilms is partly associated with efflux pump activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2092-2097.
43. LaFleur DM, Kumamoto AC, Lewis K. *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3839-3846.
44. Anderson, JM, Soll, DR. Unique phenotype of opaque cells in the white-opaque transition of *Candida albicans*. *J Bacteriol* 1987;169:5579-5588.
45. Heller K. A tale of two biofilms. *PLoS Biol* 2011;9:1-2.
46. Nantel A, Dignard D, Bachewich C, Marcus D, et al. Transcription profiling of *Candida albicans* cells undergoing the yeast-to-hyphal transition. *Molecular Biology of the Cell* 2002;13:3452-3465.
47. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drug. *Drug Resist Updat* 2007;10:121-130.
48. García-Effron G, Lee S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutation on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3690-3699.
49. Watanabe N, Miyazaki M, Horii T, Sagane K, et al. E1210, a new broad-spectrum antifungal, suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:960-971.
50. Pierce CG, Thomas DP, López-Ribot JL. Effect of tunicamycin on *Candida albicans* biofilm formation and maintenance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:473-479.
51. Raad I, J. Reitzel RR, Jiang Y, Dvorak T, et al. Chelator-based catheter lock solutions in eradicating organisms in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:586-588.

52. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, et al. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole and voriconazole. In: An *in vitro* model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3499-3505.
53. Lazzell AL, Chaturvedi AK, Pierce CG, Prasad D, et al. Treatment and prevention of *Candida albicans* biofilms with caspofungin in a novel central venous catheter murine model of candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;2009:567-570.
54. Nweze EI, Ghannoum A, Chandra J, Ghannoum MA, et al. Development of a 96-well catheter-based microdilution method to test antifungal susceptibility of *Candida* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012;2011:149-153.
55. Chatzimoschou A, Katragkou S, Simitsopoulou M, Antachopoulos Ch, et al. Activities of triazole-echinocandin combinations against *Candida* species in biofilms as planktonic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1960-1974.
56. Walraven JC, Lee AS. Antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1-8.
57. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-1780.
58. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Dalakirouridou M, et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:357-360.
59. Martínez RL, Fries CB. Fungal biofilms: relevance in the setting of human disease. *Curr Fungal Infect Rep* 2010;1:266-275.
60. Bachmann PS, Walle VK, Ramage G, Patterson FT, et al. *In vitro* activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3591-3596.
61. Imbert Ch, Lassy E, Daniault G, Jacquemin JL, et al. Treatment of plastic and extracellular matrix components with chlorhexidine or benzalkonium chloride: effect on *Candida albicans* adherence capacity *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:281-287.
62. Alem ASM, Douglas LJ. Effects of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:41-47.
63. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:383-385.
64. Soustre J, Rodier MH, Imbert BS, Daniault G, et al. Caspofungin modulates *in vitro* adherence of *Candida albicans* to plastic coated with extracellular matrix proteins. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:522-525.
65. Cocuau Ch, Rodier MH, Daniault G, Imbert Ch. Anti-metabolic activity of caspofungin against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:507-512.
66. Martínez RL, Casadevall A. Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* biofilms to antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1021-1033.
67. Bruzual I, Riggle P, Hadley S, Kumamoto AC. Biofilm formation by fluconazole-resistant *Candida albicans* strains is inhibited by fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:441-450.
68. Choi WH, Shin HJ, Jung IS, Park HK, et al. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1520-152.
69. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindós G. Actividad *in vitro* de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:272-277.
70. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg MJ, et al. *In vitro* activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2242-2243.
71. Nett EJ, Guite MK, Ringeisen A, Holoyda AK, et al. Reduced biocide susceptibility in *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3411-3413.
72. Quindós G, Villar-Vidal M, Eraso E. Actividad de la micafungina contra las biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:49-55.
73. Tobudic S, Kratzer Ch, Lassnigg A, Graninger W, et al. *In vitro* activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:271-274.
74. Vandenbosch DD, Braeckmans KK, Nelis JHJ, Coenye TT. Fungicidal activity of miconazole against *Candida* spp biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:694-700.
75. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Georgiadou E, et al. Additive antifungal activity of anidulafungin and human neutrophils against *Candida parapsilosis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:588-591.
76. Cushion TM, Collins SM. Susceptibility of *Pneumocystis* to echinocandins in suspension and biofilm cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4513-4518.
77. Bink A, Vandenbosch D, Coenye T, Nelis H, et al. Superoxide dismutases are involved in *Candida albicans* biofilm persistence against miconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4033-4037.
78. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Martínez JP. Voriconazole inhibits biofilm formation in different species of the genus *Candida*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2418-2423.
79. Sajjad M, Khan A, Ahmad I. Antibiofilm activity of certain phytochemicals and their synergy with fluconazole against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:618-621.
80. Vila MVT, Ishida K, De Souza W, Prousis K, et al. Effect of alkylphospholipids on *Candida albicans* biofilm formation and maturation. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:113-125.
81. Walker AL, Gow ARN, Munro AC. Elevated chitin content reduces the susceptibility of *Candida* species to caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:146-154.
82. Martínez LR, Bryan RA, Apostolidis C, Morgenstern A, et al. Antibody-guided alpha radiation effectively damages fungal biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2132-2136.
83. Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Res* 2009;9:1029-1050.

EVALUACIÓN

- Para que el crecimiento microbiano se considere biopelícula, las características de los microorganismos que las conforman deben:
 - tener un fenotipo uniforme
 - tener velocidad de crecimiento exponencial
 - estar conformadas siempre por una especie microbiana
 - tener fenotipo alterado y una matriz extracelular autoproducida
 - tener matriz extracelular y células mutantes
- En la actualidad se estima que el porcentaje de infecciones relacionadas con la formación de biopelículas es:
 - 10%
 - 50%
 - 90%
 - 65%
 - 5%
- El fracaso terapéutico cuando no se retiran dispositivos o catéteres colonizados por biopelículas es de:
 - 5%
 - 30%
 - 50%
 - 70%
 - 15%
- La síntesis de matriz extracelular es un proceso dependiente de:
 - quorum sensing*
 - inhibición competitiva de nutrientes
 - mutación inducida por radiaciones
 - la fase estacionaria del crecimiento microbiano
 - antagonismo microbiano
- En el caso de biopelículas de *Candida*, se alcanza la fase de maduración en:
 - 5 a 10 horas
 - 8 a 15 horas
 - 38 a 72 horas
 - 50 a 130 horas
 - 20 a 24 horas
- ¿Qué tipo de moléculas favorecen la aparición de biopelículas en hongos filamentosos?
 - citocinas
 - hidrofobinas
 - toxinas
 - quitina
 - celulosa
- El principal azúcar de la matriz extracelular en biopelículas de *C. tropicalis* es:
 - glucosa
 - N-acetil glucosamina
 - heptosa
 - hexosamina
 - fucosa
- La resistencia intrínseca al fluconazol se demostró en:
 - Candida albicans*
 - Candida krusei*
 - Candida parapsilosis*
 - Candida glabrata*
 - Candida dubliniensis*
- Los mecanismos relacionados con la baja penetración de los antifúngicos a través de las biopelículas son:
 - antagonismo entre antifúngicos
 - retención por tamaño molecular e interacción con los componentes de la matriz extracelular
 - formación de complejos macromoleculares solubles con los componentes de la matriz extracelular
 - receptores dentro de la matriz extracelular que capturan al antifúngico
 - hidrólisis del antimicrobiano por enzimas asociadas con la matriz extracelular
- Los genes que codifican a las bombas de eflujo dependientes de ATP se denominan:
 - ABC
 - CDR
 - MTP

- d) EF
e) AT
11. El porcentaje de células persistentes presentes en biopelículas es de:
a) 10%
b) menor de 5%
c) menor de 1%
d) 15%
e) 20%
12. El factor transcripcional de *Candida albicans* requerido para la adherencia y formación de hifas es:
a) Ace2
b) Bc1
c) Upu
d) HgF
e) Hba
13. Rho1p y Fskp son:
a) factores transcripcionales de expresión de bombas de flujo
b) adhesinas
c) genes relacionados con *quorum sensing*
d) subunidades de la D-glucano sintetasa
e) reguladores de la expresión genética
14. Son moléculas con actividad antifúngica:
a) nucleótidos cíclicos
b) polímeros de azúcares neutros
c) análogos de aminoácidos
d) azoles y polienos
e) betalactámicos
15. La función de la tunicamicina es:
a) inhibir la síntesis proteica
b) inhibir la glucosilación de manoproteínas
c) inhibir la síntesis de quitina
d) interferir en la síntesis de ácidos nucleicos
e) interferir en el transporte activo
16. Se describe como efecto paradójico del tratamiento con antibióticos cuando:
a) hay pérdida de actividad en asociación con otro antibiótico
b) hay mayor actividad a dosis altas
c) hay pérdida de actividad a dosis altas
- d) hay mayor actividad a dosis bajas
e) no hay actividad antimicrobiana
17. Es un antifúngico activo para el sellado terapéutico de catéteres sin que ocurra el efecto paradójico:
a) anidulafungina
b) caspofungina
c) micafungina
d) fluconazol
e) anfotericina B
18. Isótopo utilizado para marcar anticuerpos anticápsula de *C. neoformans* para su uso en radioterapia (radiación alfa):
a) ^{99}Tc
b) ^{131}I
c) ^{60}Co
d) ^{226}Ra
e) ^{213}Bi
19. Concentraciones de suero que inhiben *in vitro* la acción de las equinocandinas en estudios con *Pneumocystis*:
a) 0.2-2%
b) 10-20%
c) 1-5%
d) 0.5-3%
e) 25-30%
20. En las biopelículas se consideran mecanismos de resistencia a antifúngicos:
a) baja solubilidad del antibiótico
b) aumento en la síntesis del ergosterol
c) existencia de matriz extracelular
d) inducción de *quorum sensing*
e) existencia de células persistentes y bombas de flujo

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*. El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2013, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana
José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF.

Fecha límite de recepción de evaluaciones:
31 de enero de 2014.