

Resistencia a azoles en *Aspergillus fumigatus*: un problema que debe abordarse desde la perspectiva One Health

Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a problem that must be addressed from a One Health perspective

Sr. Editor:

Aspergillus fumigatus es un hongo ubicuo considerado actualmente como uno de los principales agentes de infección fúngica invasora en pacientes inmunocomprometidos, cuyo tratamiento de primera línea se basa en la administración de antifúngicos del grupo de los azoles, los cuales inhiben la síntesis de ergosterol, principal componente lipídico de la membrana celular fúngica. A pesar de ser una especie que, en general, ha mantenido elevados niveles de sensibilidad a los antifúngicos, durante la última década se ha comenzado a describir la emergencia de resistencia a los azoles, principalmente en Europa y Asia. Actualmente, ya existen reportes en los seis continentes, lo que sitúa a este hongo como un problema emergente de salud pública, debido a potenciales fallas terapéuticas, aumento de la morbilidad y mortalidad, y una eventual amenaza para la eficacia clínica de los azoles¹. El mecanismo molecular de resistencia más frecuente en *A. fumigatus* corresponde a mutaciones en el gen *cyp51A* el cual codifica para la lanosterol 14- α -desmetilasa, enzima crucial en la ruta biosintética del ergosterol. Dentro de dichas mutaciones se encuentran las repeticiones en tándem TR₃₄/L98H y TR₄₆/Y121F/T289A, localizadas en la región promotora del gen². El origen de dicha resistencia ha sido controversial. Inicialmente se postuló que el uso clínico prolongado de azoles para la profilaxis y tratamiento antifúngico podría ser la causa de la emergencia de resistencia, sin embargo, actualmente existe evidencia científica que respalda que el mayor impacto está dado por el uso de antifúngicos a nivel ambiental. Estudios recientes han descrito que dos tercios de los pacientes con cepas de *A. fumigatus* resistentes corresponden a pacientes naïve^{3,4}, a lo cual se suma que 86% de las cepas resistentes de *A. fumigatus* de aislados clínicos muestran mutaciones generadas producto del uso de antifúngicos especialmente en el área de la agricultura⁴, lo cual generaría una presión selectiva de cepas ambientales resistentes y su posterior propagación mediante mecanismos de recombinación o bien mediante migración a través del transporte

de productos vegetales tales como bulbos de plantas hacia otras zonas geográficas⁵. Un trabajo reciente basado en el análisis de genotipado de microsátélites de cepas resistentes de *A. fumigatus* demostró que clones resistentes a azoles con perfiles de microsátélites idénticos se distribuyen globalmente y provienen tanto de entornos clínicos como ambientales, lo que confirma que la resistencia a azoles constituye un problema de salud pública internacional⁶.

La resistencia a antifúngicos en aislados clínicos en Chile es un problema emergente. Recientemente se describió por primera vez el aislamiento de cepas de *A. fumigatus* de muestras clínicas con resistencia a azoles con mutaciones en el gen *cyp51A*⁷.

En Chile, el Servicio Agrícola Ganadero (SAG) autoriza actualmente el uso de una amplia gama de agentes antifúngicos azólicos en el área de la agricultura, tales como propiconazol, ciproconazol, penconazol, difenoconazol, triticonazol, tebuconazol, metconazol, tetraconazol, protioconazol, mefentrifluconazol y fenbuconazol. El uso indiscriminado de estos compuestos sin ningún tipo de control podría estar generando una presión selectiva relevante, contribuyendo no solo al aumento de cepas de *A. fumigatus* resistentes a azoles en el país, sino también la inducción y selección de cepas resistentes de otros hongos ambientales, afectando de forma transversal a la población ambiental de estos microorganismos.

En este contexto, resulta crucial implementar medidas preventivas enfocadas en evitar la emergencia de la resistencia antifúngica, no solo de *A. fumigatus*, sino que también en otros hongos de importancia clínica, enfatizando la reducción del uso de antifúngicos en el control de plagas agrícolas y fomentando el uso de controles biológicos frente a hongos fitopatógenos, herramienta eficaz y sustentable para el medio ambiente. La concientización sobre este problema es crucial, ya que la presión selectiva ejercida en los ecosistemas agrícolas impacta no solo la sanidad vegetal, sino también la salud humana y animal, escenario que se enmarca plenamente en el enfoque *One Health*, el cual reconoce la interdependencia entre los sistemas ambien-

tal, animal y humano en la emergencia y propagación de la resistencia antifúngica.

Atentamente,

Isabel Iturrieta-González¹ y Enzo Moenen-Lozoz²

¹Department of Preclinic Sciences, Medicine Faculty, Laboratory of Infectology and Clinical Immunology, Center of Excellence in Translational Medicine-Scientific and Technological Nucleus (CEMT-BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Química y Farmacia, Universidad Autónoma de Chile. Temuco, Chile.

Referencias bibliográficas

1. Yazgan Z, Çalışkan R, Aygün G. Azole resistance in *Aspergillus* species isolated from clinical samples: A Nine-Year Single-Center Study in Turkey (2015-2023). *J Fungi (Basel)* 2025; 11: 659. doi: 10.3390/jof11090659.
2. Rivelli Zea SM, Toyotome T. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* as an emerging worldwide pathogen. *Microbiol Immunol* 2022; 66: 135-144. doi: 10.1111/1348-0421.12957.
3. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1481-83. doi: 10.1056/NEJMc061720.
4. Kang SE, Sumabat LG, Melie T, Mangum B, Momany M, Brewer MT, et al. Evidence for the agricultural origin of resistance to multiple antimicrobials in *Aspergillus fumigatus*, a fungal pathogen of humans. *G3 (Bethesda)* 2022; 12: jkab427. doi: 10.1093/g3journal/jkab427.
5. Nakano Y, Tashiro M, Urano R, Kikuchi M, Ito N, Moriya E, et al. Characteristics of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* attached to agricultural products imported to Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26: 1021-5. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.008.
6. Sewell TR, Zhu J, Rhodes J, Hagen F, Meis JF, Fisher MC, et al. Nonrandom distribution of azole resistance across the global population of *Aspergillus fumigatus*. *mBio* 2019; 10: e00392-19. doi: 10.1128/mBio.00392-19.
7. Álvarez Duarte E, Cepeda N, Miranda J. Azole resistance in a clinical isolate of *Aspergillus fumigatus* from Chile. *Revista Iberoamericana de Micología* 2024; 41: 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.04.003>

Correspondencia a:

Isabel Iturrieta-González
isabel.iturrieta@ufrontera.cl