

Instituto Cubano de Investigaciones de Derivados de la Caña de Azúcar

Estructura y actividad de los antifúngicos

Bárbara Susana Gregorí Valdés¹

Resumen

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el siglo XXI, es por ello que continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más potentes. En la síntesis de estos fármacos es muy importante tener en cuenta la relación de su estructura-función, pues sobre la base de ellos se garantiza la muerte del hongo sin provocar graves daños al organismo hospedero. El presente trabajo es una revisión bibliográfica en la que se plantean las clasificaciones, mecanismo de acción, la estructura de varios de estos fármacos, algunos muy conocidos y otros en vías de desarrollo, su interacción con el sitio activo y se compara la actividad así como la toxicidad de muchos antifúngicos.

Palabras clave: Antifúngicos, polienos, azoles, alilaminas, lipopéptidos, pirimidinas fluoradas

El concepto de agente antifúngico o antimicótico engloba 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, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

La síntesis de estos fármacos comenzó en el siglo XX (fig. 1) y desde entonces no ha cesado el diseño de nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado sustancialmente en las últimas 2 décadas en relación con la aparición de la epidemia del SIDA, uso de quimioterapia intensiva en pacientes oncohematológicos, uso de fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante y la mayor utilización de dispositivos intravasculares.¹⁻⁴

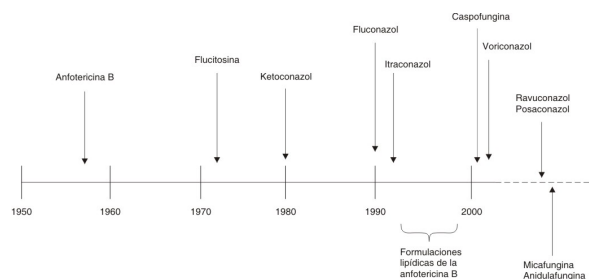


FIG. 1. Historia de los antifúngicos.

Como objetivo en este resumen nos propusimos mostrar las clasificaciones, mecanismo de acción, estructura, interacción con el sitio activo y comparar la actividad biológica así como la toxicidad de muchos antifúngicos.

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 que atienden a su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros (cuadro 1); de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido y de acuerdo con el sitio de acción (cuadro 2).^{4,5}

CUADRO 1. Clasificación de los antifúngicos por su estructura

Polienos	Nistatina, natamicina, amfotericina B
Azoles	Imidazol: miconazol, clotrimazol
	Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
	Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
Alilaminas	Terbinafina, naftifina
Lipopéptidos	Papulacandinas
	Triterpenos glicosilados
	Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina
Otros	Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin

CUADRO 2. Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo

Antifúngicos interactuando en pared celular	Lipopéptidos
---	--------------

Antifúngicos interactuando en membrana celular	Polienos, azoles, alilaminas
Antifúngicos interactuando en núcleo	Pirimidinas fluoradas

Mecanismo de acción de los antifúngicos

La gran similitud entre las células mamíferas y fúngicas resulta un problema a la hora de diseñar la molécula antifúngica, pues esta debe ser selectiva de la célula patógena y no de la célula humana sana. Los agentes antifúngicos comúnmente son utilizados ante infecciones de las mucosas de las cuales una de cuatro están relacionadas con hongos patógenos.

El mecanismo de acción de los medicamentos que inhiben el crecimiento de hongos, depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico.^{2,3}

Acción del antifúngico sobre la membrana celular del hongo

La membrana celular de la célula humana así como la de los hongos, desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo. Las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos, son aproximadamente el 25 % de la membrana celular. Sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina y en las células fúngicas el primario es el ergosterol. La diferencia del contenido de esteroles ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos. Dentro de ellos se tiene a los polienos, azoles y alilaminas.⁶

Polieno. Los medicamentos que se encuentran en este grupo, se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular .

Azoles. Estos inhiben a la citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14- α -dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo.⁷

Alilaminas. Trabajan de forma similar a los azoles, conceptualmente ellas inhiben la síntesis del ergosterol. Sin embargo, este grupo actúa en un paso temprano de la síntesis del ergosterol.

Las alilaminas inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, de esta forma disminuye la concentración de ergosterol, aumentan los niveles de escualeno, aumenta la permeabilidad de la membrana celular, se interrumpe la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo.

Antifúngicos que actúan sobre la pared celular del hongo

Lipopéptidos. La pared celular del hongo es fundamental en su viabilidad y patogenicidad. Esta sirve como cubierta protectora, le provee morfología celular, facilita intercambio de iones, la filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos. La ausencia de pared celular es otro de los blancos de acción en la terapia antifúngica.

Desde el punto de vista estructural, la pared celular de los hongos está compuesta de un complejo protéico y polisacárido cuya composición varía en dependencia de la especie de hongo. La distribución de estas proteínas y carbohidratos en la matriz está en relación con la función de la pared celular y los procesos de osmosis y lisis. Los antifúngicos que actúan sobre ella lo hacen inhibiendo la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa. La falta de glucanos en la pared celular la vuelve débil e incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que muere.

Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula fúngica

Antimetabolitos. Un clásico antimetabolito es la fluocitosina o 5-fluorocitosina. Este fármaco es transportado por la citosina permeasa en el citoplasma de la célula fúngica, donde se convierte en 5-fluorouracil (5-FU) por la citosina diaminasa. El 5-FU es fosforilado e incorporado dentro del RNA convirtiéndose en el dexosinucleotido, el cual inhibe a la timidilato sintetasa y de esta forma impide la síntesis de proteínas de la célula. También inhibe la síntesis de la proteína fúngica, reemplazando el uracil con 5-FU en el ARN fúngico.

Agentes misceláneos. En esta clase se encuentra el griseofulvin, el cual inhibe la mitosis, al destruir el huso mitótico, necesario para efectuar la división celular.⁵

Estructura de los antifúngicos

Amfotericina B complejo lipídico (ABLCL). Es una lactona macrocíclica con estructura poliénica (fig. 2). Como con las otras formulaciones de lípidos, la meta mayor de desarrollar ABLCL ha sido lograr un compuesto con la más baja toxicidad y con una eficacia similar comparada con la del compuesto amfotericina B formulación convencional.

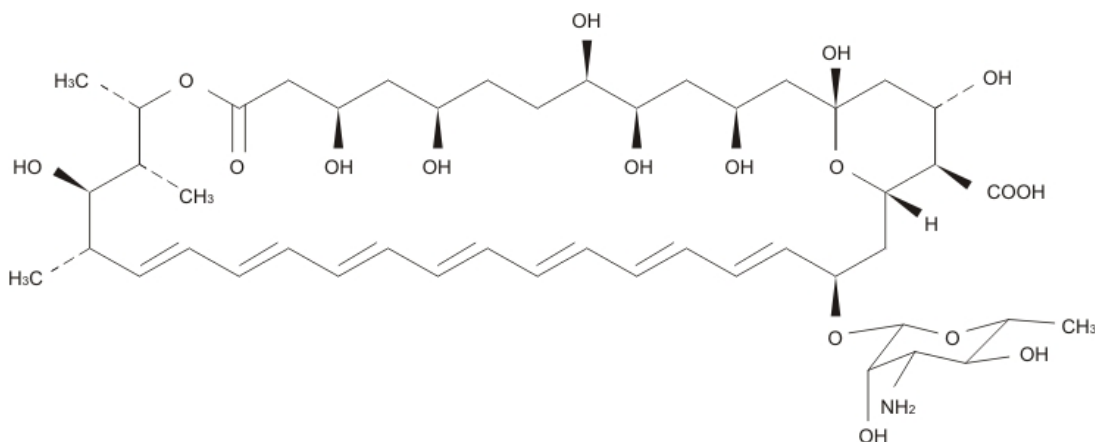


FIG. 2. Estructura de la amfotericina B.

ABLCL está compuesto de amfotericina del complejo B con el fosfatidilcolina del dimiristol y fosfatidilglicerol del dimiristol. La configuración de este complejo es como una cinta.

Interacción con el sitio activo: la amfotericina B forma complejos con los ergosteroles de la membrana gracias a la conformación de cinta que presenta, quedando el ergosterol atrapado en ella. La amfotericina B como rodea al ergosterol puede asociarse con este a través de asociaciones intermoleculares del tipo Van der Waals tipo London entre la parte lipofílica del fármaco y del ergosterol. También pueden formarse puentes de hidrógeno entre las regiones hidrofílicas del fármaco.

La configuración en cinta de ABLCL la convierte en un complejo herméticamente condensado. Este complejo proporciona cantidad disminuida de droga libre y puede ser esta la causa de su reducida toxicidad. A pesar de ser mucho menos tóxico que la preparación convencional, puede causar efectos secundarios serios, incluyendo daño renal, reacciones alérgicas (ejemplo: fiebre, escalofríos, alteraciones de la presión sanguínea), daño en la médula ósea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Este fármaco presenta muchos nombres comerciales (cuadro 3).

CUADRO 3. Nombres comerciales de la amfotericina B

Nombre	Nombre comercial
Amfotericina B	Fungizone
Amfotericina B liposomal	Abelcet
	AmBisome
	Amphotec

Las marcas de amfotericina B liposomal son menos tóxicas que amfotericina B estándar. Sin embargo, amfotericina B estándar actúa más rápidamente que cualquiera de los medicamentos liposomales y generalmente es el medicamento elegido cuando la candidiasis u otra infección por hongos son graves y ponen en riesgo la vida.⁶⁻¹²

Fluconazol. Agente antifúngico ampliamente usado. Como otros triazoles, tiene 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 3). El anillo bencénico presenta 2 flúor. Su peso molecular es relativamente bajo, 306,3 Da.¹³

Es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino, es una base extraordinariamente débil (pKa 3,7) y no ionizable a pH fisiológico.

Su buena solubilidad en agua le hace apto para administración endovenosa, penetrando muy bien en fluidos corporales.

Interacción con el sitio activo. Este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno entre el grupo C=O de la enzima y el grupo OH del fármaco, interacción que tiene una fuerza de unas 5 kcal/mol.¹⁴⁻¹⁹

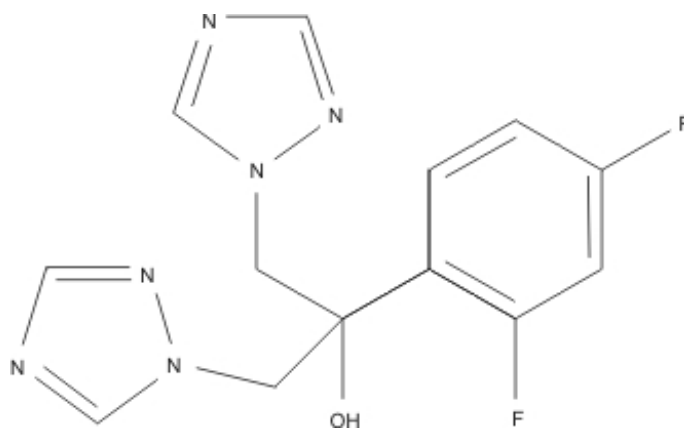


FIG. 3. Estructura del fluconazol.

Voriconazol. Es un triazol de segunda generación de amplio espectro, derivado sintético del fluconazol (fig. 4).

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidróxilo del fármaco, así como también por posibles asociaciones Van der Waals CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.²⁰⁻²⁸

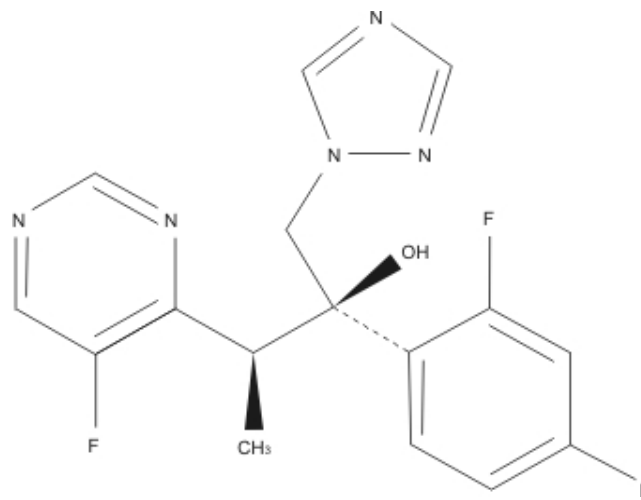


FIG. 4. Estructura del voriconazol.

Ketoconazol. Agente antifúngico de imidazol (fig. 5). Como otros imidazoles, tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno. La formulación oral está disponible en EE.UU. desde 1981. El ketoconazol es el único miembro de la clase del imidazol que se usa actualmente para el tratamiento de infecciones sistémicas. Este antifúngico es un compuesto lipofílico, propiedad que le permite encontrarse en concentraciones altas en los tejidos grasos aunque sus concentraciones en el fluido cerebroespinal es pobre en presencia de inflamación. Su absorción oral y solubilidad es óptima a pH ácido gástrico.²⁴⁻²⁸

Se usó muy ampliamente antes del desarrollo de nuevos, menos tóxicos, y más eficaces compuestos del triazol como fluconazol e itraconazol, pero su utilización en estos momentos ha estado limitada.

Interacción con el sitio activo: el ketoconazol pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima.

El ketoconazol es una droga de segunda línea. La afinidad de este con las membranas celulares fúngicas es menor comparada con la del fluconazol e itraconazol. El ketoconazol tiene más potencial ante las membranas celulares de mamífero y por ello induce a la toxicidad.²⁹

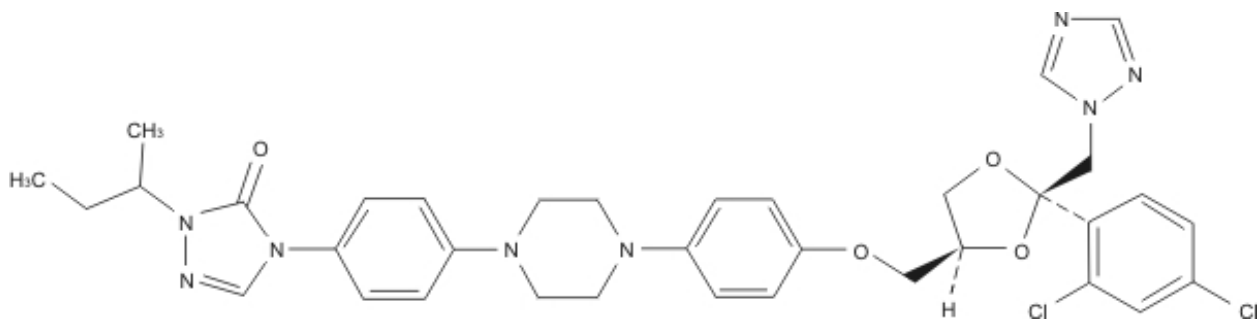


FIG. 5. Estructura del ketoconazol.

Itraconazol. Como otros triazoles, tiene 5 estructuras de anillo que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 6). El itraconazol es un compuesto lipofílico que se distribuye en tejido grasos y su penetración en fluidos acuosos es limitada.

Interacción con el sitio activo: este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima.

Itraconazol se usa en el tratamiento de infecciones debido a la mayoría de las levaduras. Sus ventajas con respecto al fluconazol recaen en su actividad contra la mayoría de los *Aspergillus* y un subconjunto de *Cándida*.³⁰⁻³⁵

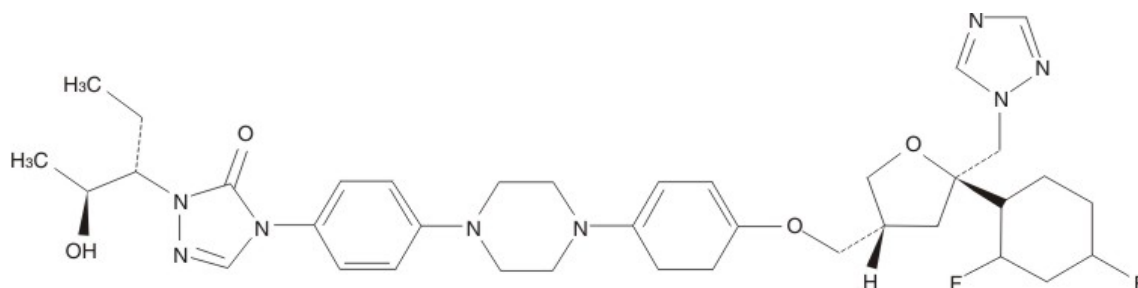


FIG. 6. Estructura del itraconazol.

Posaconazol. Anteriormente conocido como SCH 56592, este fármaco es un triazol que se relaciona desde el punto de vista estructural con el itraconazol (fig. 7). Está desarrollándose por los farmacéuticos del Schering-arado y se encuentra actualmente en la fase III ensayos. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo $\text{C}=\text{O}$ electronegativo de la enzima y el OH del fármaco, así como por asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima.³⁶⁻³⁸

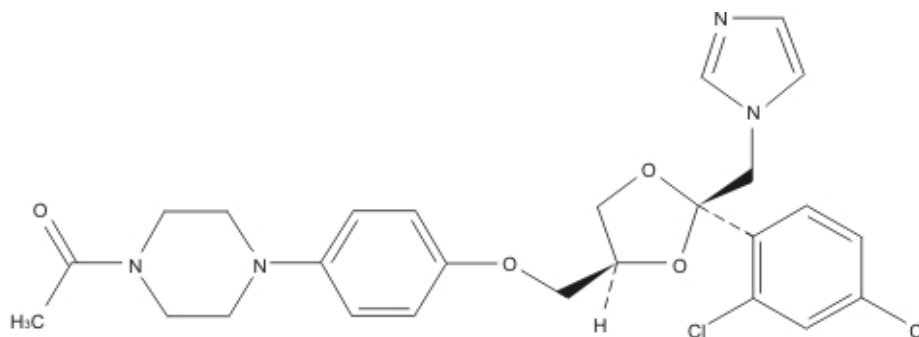


FIG. 7. Estructura del posaconazol.

Ravuconazol. Anteriormente conocido como BMS-207147 y ER-30346, es desde el punto de vista estructural un triazol relacionado con el fluconazol y voriconazol (fig. 8). Está desarrollándose por

Bristol-Myers Squibb para el uso oral. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forman entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidrógeno activo del fármaco, así como también por asociaciones Van der Waals CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.³⁹

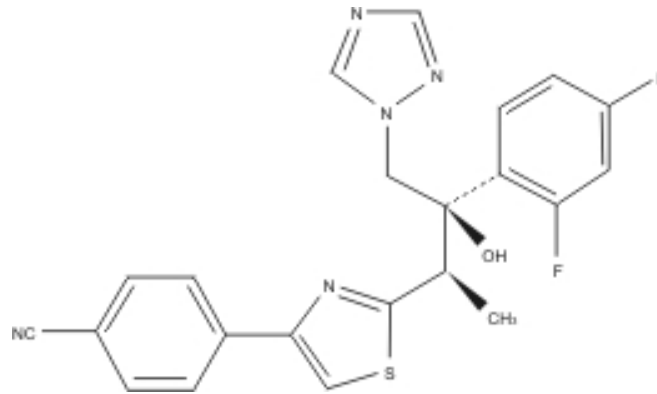


FIG. 8. Estructura del ravuconazol.

Terbinafina. Los laboratorios SANDOZ, en su línea de investigación en la década de los 70, dio como resultado un grupo de antifúngicos sintéticos descubiertos accidentalmente durante la investigación de un producto activo para el sistema nervioso central, que resultó ser un derivado cianil llamado naftifina, a partir del que se han elaborado diferentes sustancias activas frente a hongos, como la terbinafina. La fórmula química de la terbinafina es: [(E) -N(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida]. Es un antimicótico de reciente introducción (1991), empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, tanto de uso tópico como sistémico.

Interacción con el sitio activo: se presume que ocurran asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

La ventaja principal de terbinafina se debe a un alto margen de seguridad en el hombre porque no tiene ningún efecto inhibitorio en el sistema citocromo P-450; es más selectiva que los derivados azólicos como el ketoconazol. En roedores y perros no se ha divulgado ninguna toxicidad o teratogenicidad embrionaria o fetal. Además, terbinafina tiene un potencial relativamente bajo de interacción con otras drogas.^{3,4}

Lipopéptidos. Se han estudiados 3 familias de compuestos inhibidores de la síntesis de glucanos: papulacandinas, equinocandinas y triterpenos glicosilados. Todas estas sustancias son productos naturales derivados de los hongos .

De la amplia variedad de familias de fármacos lipopéptidos, ha prosperado la investigación sobre las equinocandinas y se destacan como novedades importantes la aparición de la caspofungina, anidulofungina y micafungina. Las equinocandinas son lipopéptidos que fueron descubiertos en 1974.

Estos lipopéptidos corresponden a hexapéptidos cíclicos, N- acilados con cadena de ácidos grasos de longitud variable. Recientemente ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasora la primera equinocandina, caspofungina acetato, cuyo nombre comercial es Cancidas.³⁸

Este lipopéptido deriva de la fermentación producida por el hongo *Glarea lozoyensis*, como sucede con todas las equinocandinas. La inhibición específica de la síntesis de la β 1-3 glucano, componente fundamental de la pared celular de muchos hongos, tiene un efecto fungicida que no afecta a las células de mamíferos porque carecen de este compuesto.⁴⁰

Caspofunginas. Es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos denominados equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo (fig. 9).

Interacción con el sitio activo: formación de asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima.⁴⁰

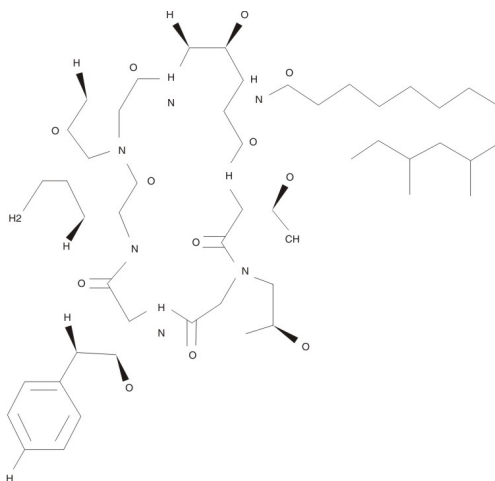


FIG. 9. Estructura de la caspofungina.

Micafungina. Anteriormente conocido como FK463, el micafungina es un nuevo agente antifúngico bajo investigación (fig. 10). Es un inhibidor de síntesis de glucano estructural.

Interacción con el sitio activo. son posibles las asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima, así como asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y el CH₃ de la enzima. Ahora todo el segmento lipofílico del fármaco reacciona con la parte apolar de la enzima a través de interacciones tipo London. En cambio, la parte hidrofílica puede tener interacciones por puentes de hidrógeno con la enzima.⁴⁰

ventajas de estos nuevos agentes encima del griseofulvin recaen en su reducida toxicidad, la eficacia reforzada y una terapia de corta duración.^{6,7}

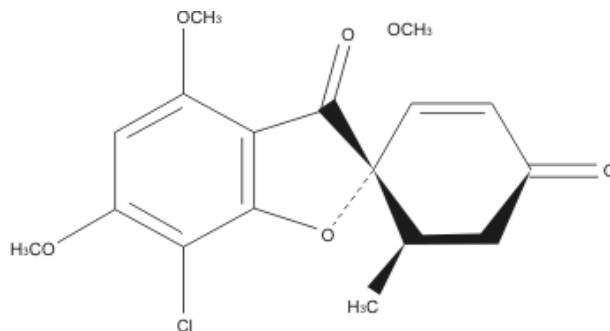


FIG. 12. Estructura del griseofulvin.

Relación estructura-función de los antifúngicos

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno o azufre forman parte del ciclo, pudiera considerarse un grupo farmacóforo, pues en ausencia de este las moléculas se pierden su actividad biológica contra los hongos.⁴³

En muchos casos la aparición de anillos bencénicos con sustituyentes halogenados como cloro o flúor, cercanos al anillo de imidazol o triazol, ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula, pues le confieren lipofilia y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas, ejemplo que se aprecia en los azoles

Las pirimidinas constituyen otro grupo con actividad antifúngica a partir del cual se pudieran diseñar muchos fármacos de igual actividad farmacológica.

Las estructuras que forman ciclos en los cuales se repite el grupo amida también le confieren a la molécula actividad antifúngica, tal es el caso de los lipopéptidos

Otra estructura que ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas es aquella que contiene planos ortogonales, llamadas espirocompuestos, y un ejemplo de ello lo es el griseofulvin.

Ante el diseño de fármacos con actividad biológica, los estudios QSAR son de gran importancia así como los de susceptibilidad, la unión de todos garantiza el desarrollo indetenible de agentes antifúngicos, el cual es cada vez más acelerado debido a las infecciones resistentes de muchos hongos.⁴³

Summary

Structure and activity of the antifungal agents

Preventing the proliferation of fungal diseases is still an arduous task for the 21st century, and that's

why the development of increasingly potent new antifungal agents is under way. In the synthesis of this drugs, it is very important to take into account its structure-function relation, since on its basis, the death of the fungus is guaranteed without causing severe damages to the host. The present paper is a bibliographic review, where the classifications, action mechanism, the structure of various of these drugs, some of them very well known and others under development, and their interaction with the active site, are included. The activity and toxicity of many antifungal agents are compared.

Key words: Antifungal agents, polyenes, azoles, allylamines, lipopeptids, fluoridized pyrimidines.

Referencias Bibliográficas

1. Bidart T. Lo antiguo y lo nuevo en antifúngicos y antivirales. *Rev Chilena Infectol.* 2004;22:40-5.
2. Morrison, Boy D. *Química Orgánica*. 2da ed. La Habana, Edición Revolucionaria, 1970. p. 29.
3. Aveñanos M. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2da ed. Madrid: Elsevier; 1993. p. 337.
4. Diomedi A. Nuevos antifúngicos: las equinocandinas. *Rev Chilena Infectol.* 2004;21(2):89-101.
5. Arenas E. Antifúngicos de uso clínico. Análisis de un laboratorio de Micología. *Rev Ciencia y Trabajo.* 2005;15(1):52-67.
6. Garnacho-Montero JC, Ortiz-Leyba, JL, Garmendia G., Jiménez F. Life-threatening adverse event after amphoterin B lipid complex treatment in a patient treated previously with amphoterin B deoxycholate. *Clin. Infect Dis.* 1998;26:1016.
7. Hiemenz JW, Walsh J. Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. *Clin Infect Dis.* 1996;22:133-44.
8. Janoff AS, Perkins W, Saleton C. Amphotericin B lipid complex (ABLC): a molecular rationale for the attenuation of amphotericin B-related toxicities. *J Lip Res.* 1993;3:451-72.
9. Johnson EM, Ojwang JO, Szekely A, Wallace T, Warnock D. Comparison of *in vitro* antifungal activities of free and liposome-encapsulated nystatin with those of four amphotericin B formulations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1412-6.
10. Lister J. Amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the treatment of invasive mycoses: the North American experience. *Eur J Haematol.* 1996;56:18-23.
11. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. Comparison of *in vitro* activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1264-6.
12. Olsen SJ, Swerdel MR, Blue B, Clark JM, Bonner DP. Tissue distribution of amphotericin B lipid complex in laboratory animals. *J Pharmacol.* 1991;43:831-5.
13. Wasan K, Kennedy M, Cassidy S, Ramaswamy R, Holtorf L, Chou JW, Pritchard P. Pharmacokinetics, distribution in serum lipoproteins and tissues, and renal toxicities of amphotericin B and amphotericin B lipid complex in a hypercholesterolemic rabbit model: Single- dose studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:3146-52.
14. Wong-Beringer AR, Jacobs A, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis.* 1998;27:603-18.
15. Terrell C, Hughes E. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. *Clin Proc.* 1992;67:69-91.

16. Berry AJ, Rinaldi G, Graybill R. Use of high-dose fluconazole as salvage therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:690-2.
17. Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis.* 1992; 14(Suppl 1):S161-S9.
18. Collin B, Clancy CJ, Nguyen M. Antifungal resistance in non-albicans *Candida* species. *Drug Resist Update.* 1999;2:9-14.
19. Debruyne D, Ryckelynck JP. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:10-27.
20. Denning DW, Hanson L, Perlman A, Stevens D. *In vitro* susceptibility and synergy studies of *Aspergillus* species to conventional and new agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15:21-34.
21. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med.* 1993;159:153-71.
22. Goldani LZ, Aquino V, Dargel A. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an AIDS patient receiving maintenance therapy with fluconazole for previous cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1337-8.
23. Haubrich R, Haghghat D, Bozzette S, Tilles J, McCutchap. High-dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1994;170:238-242.
24. Hoban, J, Zhanel G, Karlowsky A. *In vitro* susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* isolates from blood cultures of neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1463-4.
25. Clancy C, Nguyen MH. *In vitro* efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:573-5.
26. Espinel-Ingroff A. *In vitro* activities of the new triazole voriconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998;36:198-202.
27. Lozano-Chiu, M, Arikan S, Paetznick VL, Anaissie EJ, Rex JH . Optimizing voriconazole susceptibility testing of *Candida*: Effects of incubation time, endpoint rule, species of *Candida*, and level of fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2755-9.
28. McGinnis M, Pasarell RL , Sutton DA, Fothergill AW, Cooper CR , Rinaldi MG. *In vitro* activity of voriconazole against selected fungi. *Med Mycol* 1998;36:239-42.
29. Kauffman CA, Pappas P, McKinsey D, Greenfield R, Perfect R, Cloud G, et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. *Clin Infect Dis.* 1996;22:46-50.
30. Johnson E.M, Szekely A, Warnock DW. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:741-5.
31. Galgiani JN, Lewis ML. *In vitro* studies of activities of the antifungal triazoles SCH 56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:180-3.
32. Fung-Tomc J, Huczko E, Minassian B, Bonner D P . *In vitro* activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:313-8.
33. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Nakamura T, Katsu K. *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40:2237-42.
34. Barchiesi F, Arzeni D, Caselli F, Scalise G. Primary resistance to flucytosine among clinical isolates of *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:408-9.

35. Law D, Moore CB, Denning DW. Activity of SCH 56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against *Candida* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41:2310-11.
36. Marriott MS, Richardson K. The discovery and mode of action of fluconazole. In Fromtling RA (ed.) *Recent trends in the discovery, development, and evaluation of antifungal agents.* Barcelona: JR Prous Science Publishers; 1987. p. 81-92.
37. Menichetti F, Fiorio M, Tosti A, Gatti G, Pasticci MB, Miletich F, et al. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22:838-40.
38. Odds F, Cheesman CSL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, *in vitro*. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18:473-8.
39. Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex H. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3946-51.
40. Espinel-Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2950-6.
41. Andes D, Ogtrop M. *In vivo* characterization of the pharmacodynamics of flucytosine in a neutropenic murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother;* 2000;44:938-42.
42. Pappas P, Bradsher GR, Kauffman CA, Cloud GA, Thomas CJ, Campbell GD, et al. Dismukes, and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Treatment of blastomycosis with higher doses of fluconazole. *Clin Infect Dis.* 1997;25:200-5.
43. Lyman C, Walsh T. Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications. *Drugs.* 1992;44:9-35.

Recibido: 10 de febrero de 2005. Aprobado: 10 de marzo de 2005.

Lic. *Bárbara Susana Gregorí Valdés*. Calle 3ra No.19513 entre Pepe Prieto y Gabriel, La Rosalía, San Miguel del Padrón, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ **Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Aspirante a Investigador.**