

Alfonso Javier Carrillo-  
Muñoz<sup>1</sup>  
Gustavo Giusiano<sup>2</sup>  
Alicia Arechavala<sup>3</sup>  
Cristina Tur-Tur<sup>4</sup>  
Elena Eraso<sup>5</sup>  
Nerea Jauregizar<sup>6</sup>  
Guillermo Quindós<sup>5</sup>  
Ricardo Negróni<sup>3</sup>

# La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas

<sup>1</sup>Dpto. Microbiología. ACIA. Barcelona, España.

<sup>2</sup>Dpto. Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

<sup>3</sup>Unidad Micología, Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

<sup>4</sup>SPDI. CAP Manso. Barcelona. España.

<sup>5</sup>Dept. Inmunología, Microbiología y Parasitología. UFI 11/25. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao, España.

<sup>6</sup>Dept. Farmacología. UFI 11/25. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao, España.

## RESUMEN

El tratamiento de las infecciones producidas por hongos se limita al uso de un reducido número de moléculas. Si bien, la anfotericina B aún sigue siendo considerada como el antifúngico de referencia, para el tratamiento de estas infecciones, la toxicidad aguda y crónica que produce así como el fallo renal limitan su uso y de alguna manera supuso un empuje a la investigación de nuevas familias de sustancias que pudieran ser empleadas en clínica. Una de esas familias es la de los derivados azólicos, descubierta en la década de los años 70 que fue introducida en la práctica clínica en la década posterior. Aun siendo la familia de antifúngicos más prolífica, la investigación sobre nuevas moléculas más seguras y con un mejor perfil farmacológico a la vez que presenten una mayor actividad frente a un amplio espectro de hongos patógenos y con la mayor cantidad rutas de administración.

**Palabras clave:** Antifúngicos, derivados azólicos, triazoles, micosis, aspergilosis, candidiasis, mucormicosis

## Clinical usefulness of triazole derivatives in the management of fungal infections

### ABSTRACT

Current therapy for mycoses is limited to the use of a relative reduced number of antifungal drugs. Although amphotericin B still remains considered as the "gold standard" for treatment, acute and chronic toxicity, such as impairment of renal function, limits its use and enhances the investigation and clinical use other chemical families of antifungal drugs. One of these chemical class of active drugs are azole derivatives, discovered in 70s and introduced in clinical practice

in 80s. Being the most prolific antifungal class, investigation about more molecules, with a safer and better pharmacological profile, active against a wide spectrum of fungi, with a wide range of administration routes gives us some azole representatives.

**Key Words:** Antifungal drugs, azole derivatives, triazoles, mycoses, aspergilosis, candidiasis, mucormicosis

## INTRODUCCIÓN

Las micosis invasoras continúan siendo causa importante de enfermedad y mortalidad en pacientes con inmunodeficiencias o que reciben quimioterapia<sup>1-10</sup>. Aunque los cambios en la epidemiología de las infecciones fúngicas han impulsado nuevas aproximaciones terapéuticas, especialmente en poblaciones de riesgo, *Candida albicans* continúa siendo el patógeno levaduriforme oportunista más frecuente. Sin embargo, se describe un aumento de las candidiasis causadas por otras especies, así como de las micosis por levaduras emergentes de los géneros *Saprochaete*, *Malassezia* y *Trichosporon*<sup>3,7-11</sup>. Del mismo modo, se comprueba un aumento de las micosis invasoras por hongos filamentosos<sup>1-6,10</sup>. Estos cambios epidemiológicos tienen una importancia especial en la elección del tratamiento, tanto por los cambios observados en las sensibilidades de los hongos a los antifúngicos, en su eficacia de los mismos o por el desarrollo o comercialización de nuevos fármacos antimicóticos. Las estrategias terapéuticas actuales están limitadas por el reducido número de antifúngicos si se compara con el número de antimicrobianos frente a bacterias. Anfotericina B (AMB), fluconazol (FNZ) e itraconazol (ITZ) están disponibles a un coste asequible en todo el mundo. Sin embargo, los tratamientos con las formulaciones lipídicas o sistemas liberadores de AMB o con los nuevos triazoles, como voriconazol (VRZ) y posaconazol (PSZ), son poco frecuentes en países con recursos económicos limitados<sup>12-15</sup>. AMB continúa siendo considerada en muchos países como el referente para el tratamiento de las micosis invasoras, pero su toxicidad aguda y crónica condicionan su uso<sup>12,16</sup>.

Correspondencia:  
Alfonso Javier Carrillo-Muñoz.  
Apdo. Postal 10178.  
E-08080 Barcelona. SPAIN  
E-mail: acarrillo@aciam.es

Los azoles fueron descubiertos en los años 1970 e introducidos en la práctica clínica en la década siguiente<sup>13-17</sup>. Su creciente utilización en la profilaxis antifúngica, así como en los tratamientos empíricos, han modificado la distribución de las especies resistentes, en especial dentro del género *Candida*. La eficacia clínica de muchos de los azoles frente a los patógenos fúngicos emergentes es incierta y se ha descrito un aumento de la resistencia de varias especies de levaduras al FNZ y, en menor medida, al ITZ. Además el perfil antifúngico de FNZ e ITZ necesitaba ser mejorado por sus problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos, por las interacciones farmacológicas e incluso por la toxicidad<sup>3,4,7,8</sup>. En este sentido, la investigación de nuevos triazoles ha continuado, aunque no siempre de forma fructífera, puesto que moléculas nuevas, como ravuconazol (RVZ) y albaconazol (ABZ), no han llegado a estar disponibles hasta el momento, y el desarrollo de otras, como el saperconazol, se ha interrumpido a pesar de los prometedores datos preclínicos<sup>16,18</sup>. Los derivados triazólicos VRZ y PSZ pertenecen a una segunda generación de antifúngicos que han superado a FNZ e ITZ en el tratamiento de las infecciones sistémicas graves al ser activos frente a numerosos patógenos resistentes *in vitro* a los primeros triazoles<sup>19</sup>.

La investigación en esta familia química continúa en la línea de obtener moléculas más seguras, con un mejor perfil farmacológico, con un espectro más amplio que incluya a los hongos filamentosos y con una mayor diversidad de formas de administración terapéutica, que son algunos de los criterios demandados para un antifúngico perfecto<sup>13,14</sup>. Las nuevas tecnologías permiten que, a través de diseños por medio de modelos computacionales (*SAR-structural activity relationship*), sea posible obtener nuevos antifúngicos. Otras vías de investigación están relacionadas con la combinación de dos o más antifúngicos, que puedan explotar dianas de acción complementarias; la utilización de nuevos vehículos, sin toxicidad añadida, con mejor absorción o que permitan nuevas rutas de administración, como las soluciones de ITZ en ciclodextrina que permiten la vía oral o intravenosa, así como las preparaciones de PSZ en suspensión oral y para administración intravenosa; y, por último, de diseños de profármacos o *soft-drugs* que puedan activar los procesos de conversión enzimática del huésped para obtener antifúngicos activos<sup>2,7,15,16,20-22</sup>. El desarrollo de estos proantifúngicos permitiría mejorar determinadas propiedades como la hidrosolubilidad y el perfil farmacocinético de las moléculas con un elevado interés determinado por la presencia de átomos de nitrógeno terciarios<sup>23,24</sup>.

## ANTIFÚNGICOS TRIAZÓLICOS

Una de las múltiples formas de clasificar a los antifúngicos se basa en sus distintas dianas de acción. El mecanismo de acción con el que actúan los antifúngicos se relaciona con su estructura química, lo que condiciona su espectro de acción así como su vía de administración. Durante los últimos años se han sintetizado nuevos antifúngicos de este grupo, sin que todos muestren características terapéuticas que supongan un avance manifiesto<sup>2,7,25</sup>. Como excepción, algunas de las molé-

culas han generado un gran interés del mismo modo que lo hicieron PSZ y VRZ así como otras prodrogas<sup>26</sup>.

Los azoles constituyen una de las familias más prolíficas que además ha demostrado históricamente un buen balance económico, pero no exento de algunos problemas. Los imidazoles, como miconazol, clotrimazol o bifonazol entre otros, incluyen fármacos que pueden ser administrados exclusivamente por vía tópica para el tratamiento de infecciones superficiales, mientras que los triazoles disponibles en la actualidad (FNZ, ITZ, VRZ y PSZ) se reservan para el tratamiento de las micosis sistémicas y su administración es oral o intravenosa<sup>27-29</sup>.

El amplio espectro de actividad antifúngica que en general caracteriza a los azoles frente hace que *a priori* puedan ser considerados como una alternativa válida en el tratamiento de diferentes tipos de infecciones (tabla 1). Los azoles son empleados para tratar a un amplio grupo de infecciones cutáneas y mucosas. Su actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* ha sido contrastada en numerosos estudios y, además, está siendo objeto de estandarización y discusión. Sin embargo, la correlación de los datos obtenidos por medio de estudios *in vitro* y los más específicos en modelos animales o en seres humanos permanece aún sin aclarar para muchas de las moléculas. Por otro lado, la resistencia primaria de algunos de ellos o la posibilidad demostrada en otros de inducir una resistencia, son problemas añadidos.

La nueva generación de azoles presenta una vida media más prolongada, lo cual puede ser una ventaja a la hora de desarrollar estrategias preventivas. La disponibilidad de formulaciones intravenosas que no incluyan ciclodextrinas puede facilitar una mayor flexibilidad al momento de establecer las pautas de tratamiento, por ejemplo en pacientes con problemas renales graves. Como sucede con todos los triazoles, es necesario disponer de datos procedentes de una amplia experiencia terapéutica antes de conocer la posibilidad de inducir resistencia o provocar toxicidad tras largos periodos de tratamiento, así como el impacto de las interacciones con otras sustancias en distintos de grupos de pacientes. El modo de acción de los antifúngicos azólicos se basa en la inhibición de la enzima 3<sup>a</sup> del citocromo P450 micótico (CYP3A) lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, que es la responsable de convertir el lanosterol en ergosterol, el principal esteroles de la membrana celular micótica<sup>13,27,29-31</sup>. Esta interrupción provoca la acumulación de esteroides inusuales en la célula, además de cambios estructurales en la membrana de la célula fúngica<sup>29,31</sup>. El efecto neto es la inhibición de la reproducción celular. Tal vez sea éste uno de los puntos débiles de los azoles, el que solo dispongan de un único mecanismo de acción. De este modo, la principal diana de acción es el citocromo P450 o Erg11p que está involucrado en la biosíntesis de ergosterol (codificado por el gen CYP51)<sup>31</sup>. Esta enzima cataliza la reacción de eliminación oxidativa del grupo 14-metil del lanosterol de la célula fúngica por medio de la actividad P450 monooxigenasa<sup>30,31</sup>. La unión del enzima con la molécula azólica se produce en la región hemoprotoporfirínica de la enzima, que se localiza en el centro activo de ésta, por medio de un átomo de nitrógeno presente en el anillo imidazólico o triazólico del antifúngico según sea el tipo de

molécula. El resto de la molécula azólica se une a la apoproteína de una manera dependiente de la estructura individual de cada azol en particular.

Es importante considerar que la conformación exacta del centro activo de la enzima difiere según sea el origen de la molécula (P450 monooxigenasa) que varía según los diversos hongos y la célula del mamífero, a pesar de ser un modelo celular eucariota. Esto explica las diferencias en los niveles de acción antifúngica. Incluso la naturaleza precisa de la interacción entre los azoles y cada tipo de enzima citocromo P450 que determina el alcance del efecto inhibitorio ejercido en los patógenos<sup>32</sup>. En cualquier caso, la inhibición de la 14- $\alpha$ -desmetilasa por los azoles produce la reducción de la concentración de ergosterol disponible para la síntesis de la membrana celular, lo cual afecta a la biorregulación de la misma así como a su fluidez. Los azoles también inhiben la transformación de las levaduras de *Candida* en hifas, la forma más invasiva y patógena. Todos los efectos producidos conducen a la formación de una membrana defectuosa pero también a la acumulación de precursores del ergosterol, como son los esteroides 14- $\alpha$ -desmetilados, que alteran también la estructura y función de la membrana y en algún caso presenta toxicidad. Además, la pérdida de ergosterol de la membrana reduce los puntos de unión de la AMB.

Es posible comprobar algunas diferencias entre los azoles y otras familias con la misma diana de acción, si bien en otros puntos de la misma ruta biosintética como las alilaminas, o bien sobre la misma diana, pero con distintos mecanismo como son los macrólidos polienos<sup>15,31</sup>. La velocidad de la acción desarrollada por los azoles es reducida en comparación con la de los antifúngicos polienos. Por otro lado, los azoles presentan una mayor selectividad por las dianas de acción presentes en la célula fúngica en comparación con las de las células de los mamíferos, mejorando el perfil de seguridad comparado con el de la AMB desoxicolato<sup>30</sup>. Los azoles son en general bien tolerados, si bien algunos no están exentos de efectos adversos, que han sido descritos para VRZ e ITZ, en porcentajes superiores a otros azoles y que están relacionados con su propio mecanismo de acción, su metabolismo o el metabolismo de los vehículos que mejoran su solubilidad. Entre estos efectos adversos están los relacionados con potenciales efectos neurológicos, con la saturación del metabolismo de su eliminación y los relacionados con una farmacocinética no lineal<sup>30,33-35</sup>.

Las moléculas tienen las características genéricas de grupo y únicamente se diferencian por su espectro de acción, biodisponibilidad y metabolismo. Este es el caso de D0870, T-8581, SYN-2869, TAK-187, KP-103 y CS-758<sup>36-49</sup>. Algunos derivados azólicos están en distintas fases de investigación, mientras otros no han sido objeto de avances significativos desde hace algunos años, lo que es un indicio evidente de que su investigación se ha interrumpido debido a su falta de competitividad<sup>48,49</sup>.

La situación de algunos profármacos puede ser interesante de cara a explotar la formación de nuevos antifúngicos activos en el interior del entorno celular del mamífero como es el caso de las sales lipófilas de N-benciltriazolio<sup>26</sup>. La acción de éstas moléculas requiere una pre-activación enzimática<sup>26</sup>. Ob-

viamente el tiempo de conversión en las células es crítico para obtener un efecto terapéutico.

### Isavuconazol (IVZ)

El isavuconazol (BAL8557) o isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble del triazol sintético BAL4815<sup>50</sup>. Se trata de una molécula relacionada estructuralmente con otros triazoles hidrosolubles, lo que lo hace adecuado para desarrollar formulaciones orales e intravenosas<sup>51</sup>. Algunos autores describen su elevada actividad frente a aislamientos de *Candida* resistentes a FNZ y también frente a otros oportunistas como *Aspergillus*, *Cryptococcus* y Mucorales, entre estos últimos *Lichtheimia*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Cunninghamella* (tabla 1)<sup>51-56</sup>. Su actividad antifúngica *in vitro* es superior a la desarrollada por ITZ y FNZ pero similar a la de VRZ y PSZ frente a *Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon*, *Saprochaete capitata* y *Saccharomyces cerevisiae* (tabla 1)<sup>52-58</sup>. Frente a *Fonsecaea* spp., así como ITZ y VRZ, es más activo que AMB, FNZ, caspofungina (CAS) y anidulafungina<sup>57,59</sup>. Existen evidencias de que el perfil antifúngico de IVZ frente a *Aspergillus* es especie dependiente, aunque no tan activo como el VRZ y muestra mejores CMI<sub>90</sub> que ITZ para *Aspergillus fumigatus*<sup>51,53</sup>. Frente a *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*, antifúngicos como CAS, VRZ e ITZ presentan CMI<sub>90</sub> más bajas que IVZ, aunque con una actividad fungicida *in vitro* en el 63% de los aislamientos en este caso del IVZ<sup>51,52,60,61</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de IVZ aumentan rápidamente tras la administración oral del profármaco BAL8557, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3,5 h tras la administración<sup>33,34</sup>. BAL8557 es convertida en un 98% en IVZ hidrosoluble y otro metabolito inactivo por medio de esterasas plasmáticas humanas<sup>33,34</sup>. Entre sus características más importantes destaca su elevada vida media en suero humano (85-117h) junto con valores de AUC<sub>0-24</sub> de 21 y 40  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tras dosis oral de 100 mg seguidos de dosis de mantenimiento de 50 mg/día, y dosis oral de 100 mg seguidos de dosis de mantenimiento 200 mg/día, respectivamente<sup>33,34</sup>. Destaca también el elevado volumen de distribución en estado estacionario, con valores de 308 a 542 L. La excreción es por vía hepática, y el fármaco aparece en heces prácticamente en su totalidad<sup>33,34</sup>. Todo ello puede evitar los efectos tóxicos derivados del uso de vehículos como ciclo-dextrinas para la administración oral, como ocurre con VRZ, ITZ u otros antifúngicos con una reducida hidrosolubilidad<sup>51</sup>. No se han encontrado efectos mutágenos, alergénicos, fototóxicos o irritantes producidos por el pro fármaco de IVZ en animales y su formulación es adecuada para la administración oral e intravenosa<sup>33,34</sup>. Los resultados obtenidos en estudios clínicos son muy prometedores, hasta tal punto que recientemente, el isavuconazol ha sido aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento alternativo de las aspergilosis y mucormicosis invasora<sup>63-65</sup>.

### Albaconazol

Albaconazol (ABZ) tiene una importante actividad antifúngica *in vitro* frente a diferentes especies del género *Can-*

*dida* y otros patógenos ofreciendo valores de CMI inferiores a los de AMB<sup>66-77</sup> (tabla 1). Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de la infección experimental diseminada por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* en conejos con resultados de supervivencia similares a los obtenidos con la AMB<sup>5</sup>. ABZ en ensayos clínicos de fase II fue efectivo en onicomicosis en ratas (21%-54%) tras 2 semanas de tratamiento<sup>62,66</sup>. Asimismo fue efectivo en el tratamiento de la misma infección en humanos, tras una dosis oral semanal de 400 mg durante 24-36 semanas, gracias a su prolongada semivida de eliminación (70 h) y a su amplia distribución a tejidos, con un buen perfil de seguridad<sup>62,67</sup>. Los efectos adversos descritos consistieron en mareos, molestias gastrointestinales o afectación del sistema nervioso, no llegando a ser graves. ABZ ( $\geq 20$  mg/kg dosis por vía oral única o doble al día durante 5 días consecutivos) fue capaz de reducir la carga de levaduras en el tratamiento de la vaginitis experimental inducida en modelo murino por aislamientos de *C. albicans* resistentes a FNZ<sup>68</sup>. Del mismo modo, con administraciones ( $\geq 10$  mg/kg) dos veces al día de ABZ es posible reducir la carga fúngica de *C. albicans*<sup>68</sup>.

#### Ravuconazol (BMS-207147, ER-30346)

Ravuconazol (RVZ) es una sustancia relacionada estructuralmente con FNZ y VRZ<sup>31</sup>. Tiene una actividad *in vitro* similar a los derivados triazólicos, aunque se caracteriza según los datos de algunos estudios por poseer un amplio espectro de acción frente a hongos dimorfos y oportunistas<sup>78</sup>. RVZ no es activo *in vitro* frente a *Lomentospora prolificans*, *Fusarium* o *Scopulariopsis brevicaulis*, pero sí frente a mucorales, hongos dematiáceos y levaduras resistentes a FNZ, desarrollando una actividad fungicida *in vitro* superior a la que es capaz de producir ITZ (tabla 1)<sup>78-80</sup>. En comparación con otros antifúngicos, RVZ ofrece la misma actividad *in vitro* que PSZ, VRZ, FNZ e ITZ frente a aislamientos de *Candida* procedentes de hemocultivos<sup>79,83,84</sup>. En el caso de los mucorales y otros hongos filamentosos hialinos, la actividad de RVZ parece ser más reducida que la de PSZ frente a *Cunninghamella* spp. y mostró la misma acción que ISZ según algunos estudios<sup>78,82</sup>. RVZ fue más activo *in vitro* que otros triazoles ante *Rhodotorula* spp.<sup>85,86</sup>.

La existencia de los mismos niveles de actividad antifúngica fue descrita también en un estudio realizado con 1048 aislamientos de *Cryptococcus neoformans* y se obtuvieron resultados de RVZ y VRZ (CMI<sub>90</sub> 0,25 mg/L) y PSZ (CMI<sub>90</sub> 0,5 mg/L)<sup>87</sup>. Se comprobaron valores superiores de CMI<sub>90</sub> frente a *C. neoformans* var. *neoformans*, pero en este caso la diferencia es atribuible a la distinta metodología empleada en la valoración<sup>88</sup>. A pesar de que RVZ es activo *in vitro* frente a *Cryptococcus*, se encontraron algunas diferencias en la sensibilidad entre diferentes especies del género, especialmente en *C. gattii*<sup>72</sup>. Algunos estudios demuestran la existencia de resistencia cruzada entre RVZ y FNZ en aislamientos de *C. dubliniensis*<sup>89</sup>. Los resultados frente a *Trichosporon* no muestran diferencias notables entre ITZ, PSZ, VRZ y RVZ, confirmando también la existencia de resistencia cruzada en algunos aislamientos<sup>78</sup>.

RVZ ha sido empleado en estudios de fase I/II aleatorizados, doble ciego, doble placebo, para el tratamiento de la onicomicosis (n=151 pacientes) y se obtuvo un máximo de curación clínica del 56%, con dosis orales de 200 mg/día, acompañado de un 59% de curación micológica<sup>81,90</sup>.

#### Saperconazol

La investigación del saperconazol (SPZ) con fines antifúngicos fue supuestamente abandonada ya que no existen publicaciones desde 1999. Sin embargo, en 2010 aparecieron datos sobre la actividad antifúngica *in vitro* de diversos enantiómeros de esta sustancia<sup>91</sup>. Algunos isómeros del SPZ fueron estudiados en un modelo experimental de *A. fumigatus* en cobayos empleando dosis de 1,25 y 2,5 mg/kg/día<sup>91</sup>. Los resultados obtenidos revelaron una potente inhibición *in vitro* de *A. fumigatus* y *C. albicans*, que estaba relacionada con la inhibición de la síntesis de ergosterol<sup>91</sup>. Este hecho puede facilitar el rescate la investigación sobre la actividad de SPZ y moléculas relacionadas con él en el futuro. La investigación del saperconazol fue suspendida porque producía cáncer de teca en los animales de experimentación.

#### R126638

Los datos de actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* de R126638 sugieren que este triazol puede ser incluido en estudios preclínicos de tratamiento de micosis superficiales, por su importante permanencia (7 días) en el estrato córneo de la piel<sup>30,91-94</sup>. R126638 podría estar indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por vía oral (tabla 1) ya que su actividad *in vitro* es comparable a la de VRZ. Además, estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que R126638 muestra valores de concentración inhibitoria al 50% (IC<sub>50</sub>) similares a las de ITZ, pero valores de dosis eficaz 50% (DE<sub>50</sub>) inferiores a las de ketoconazol (KTZ) en modelos *in vivo* de infección por dermatofitos<sup>30,94</sup>. Además desarrolla una importante actividad antifúngica frente a *Malassezia*, comparable a la de KTZ. Incluso en una concentración del 1% es efectivo en la reducción de la producción de hifas de *Malassezia* consiguiendo la momificación de las células<sup>92</sup>. Son necesarios más datos farmacológicos para establecer con mayor precisión el auténtico valor antifúngico de esta molécula antes de iniciar otras fases de ensayos clínicos. Hasta ahora se sabe la capacidad selectiva que posee R126638 en la inhibición de CYP de la célula fúngica sobre las CYP de mamífero.

#### KP-103

Se trata de un triazol de administración tópica que podría estar indicado para las infecciones cutáneas producidas por hongos<sup>39-42</sup>. KP-103 presenta una actividad mejor que la de muchos de los antifúngicos imidazólicos empleados en el tratamiento de las micosis superficiales que tradicionalmente muestran una elevada asociación con la queratina a la vez que una elevada capacidad de inhibición de los patógenos. Los datos disponibles de la actividad antifúngica *in vitro* de KP-103 frente a *Tricho-*



*phyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* son similares a los de clotrimazol (CLZ) y superiores a los de este para *Candida* y *Malassezia* (tabla 1)<sup>39-42</sup>. Esta actividad *in vitro* es independiente de la presencia de suero o queratina en los medios de cultivo, al contrario de lo que sucede con otros antifúngicos, como CLZ<sup>40,42</sup>. KP-103 presenta una menor afinidad (62,8%) por la queratina que la amorolfina (91,8%) o la TRB (96%) lo que explicaría su mayor biodisponibilidad en la piel<sup>39</sup>. Su actividad antifúngica *in vivo* en modelos en cobayas de *tinea pedis* plantar, *tinea unguium* y candidiasis cutánea, ha demostrado eficacia en la curación clínica y micológica, así como en la reducción de recaídas, utilizando soluciones 1% durante 10 días<sup>40,41</sup>. Otros resultados han sido también favorables en el tratamiento de la *tinea pedis* y *tinea corporis* en otros modelos animales<sup>40,41</sup>.

### Grupo de dioxan triazoles

Esta subclase de antifúngicos incluye una gran variedad de moléculas activas. CS-758 (con anterioridad, R120758) contiene una fracción fluorada con un grupo ciano con una significativa actividad antifúngica tanto *in vitro* como *in vivo*, que podría ser útil para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas<sup>38,95-98</sup>. Las CMI de CS-758 frente a levaduras son inferiores a las de FNZ y algo mejores que las de ITZ (tabla 1)<sup>38,97</sup>. En un modelo murino de candidiasis, las DE<sub>50</sub> fueron comparables a las de FNZ pero superiores a las de ITZ, incluso contra aislamientos resistentes a FNZ en un modelo animal de candidiasis orofaríngea<sup>36</sup>. Los valores de DE<sub>50</sub> en modelo murino de infección por *C. albicans*, *Cryptococcus* y *A. fumigatus* o *A. flavus* fueron claramente inferiores a los de FNZ e ITZ, indicando mayor actividad antifúngica<sup>38</sup>. Se ha publicado la existencia de resistencia cruzada entre CS-758, FNZ e ITZ<sup>36</sup>.

### Syn-2869

La presencia de determinados sustituyentes en los derivados triazólicos genera un perfil antifúngico similar al de ITZ y AMB frente a un amplio rango de hongos patógenos<sup>43,44,99</sup>. Este es el caso de Syn-2869, una sustancia que puede ser administrada por vía oral y que es activa *in vitro* frente a *Candida*<sup>43,99</sup>. También ha sido probada con éxito en modelo animal de aspergilosis pulmonar invasora, a pesar de que no se han publicado estudios desde 2001<sup>43,99</sup>. El perfil antifúngico de este complejo de sustancias agrupadas bajo las siglas SYN es superior al de AMB, FNZ e ITZ frente a *Candida* y *C. neoformans* y es parecido al de ITZ frente a *Aspergillus* y dermatofitos (tabla 1)<sup>99</sup>. La farmacocinética de Syn-2869 y otras moléculas estructuralmente relacionadas, como Syn-2836, Syn-2903 y Syn-2901, tras la administración intravenosa de dosis de 20 mg/kg o dosis única oral de 50 mg/kg, son prometedoras en modelos animales. En modelos de aspergilosis pulmonar invasora, los derivados SYN han alcanzado concentraciones pulmonares superiores a las de ITZ<sup>43</sup>. La presencia de un radical p-trifluorometoxi en la fracción bencílica permite reducir su toxicidad, así como mejorar algunos parámetros farmacocinéticos hasta alcanzar una biodisponibilidad oral del 60% en rata y del 58% en conejo<sup>43</sup>. Sin embargo, la inclusión de otros radicales le confiere una mayor

efectividad, con una mayor tasa de supervivencia y una protección aumentada en comparación con las de otros triazoles, como Syn-2903, distintos a Syn-2869 en la candidiasis sistémica o la aspergilosis invasora<sup>99</sup>.

### T-8581

T-8581 es un triazol hidrosoluble que desarrolla una actividad antifúngica *in vitro* 16 veces superior a la de FNZ con el mismo espectro de acción que éste<sup>45</sup>. Solo un perfil farmacológico más favorable puede ser importante a la hora de continuar con el desarrollo de esta sustancia. Su actividad *in vivo* en modelo murino de candidiasis sistémica y aspergilosis produce una eficacia similar a la de FNZ a la vez que superior que la de ITZ<sup>45</sup>. Sin embargo, no se dispone de datos publicados de este antifúngico desde 1997.

### TAK-187

Esta sustancia fue inicialmente descrita como un potente triazol contra *C. neoformans* gracias a su mecanismo de acción. En los últimos años se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Como antifúngico es más activo que FNZ<sup>46</sup>. No hay datos disponibles desde 1998, como antifúngico.

### HQQ-3

No se ha publicado ningún trabajo de esta sustancia desde 2006, pero el espectro de actividad *in vitro* de HQQ-3 incluye levaduras, dermatofitos y algunos hongos filamentosos oportunistas, con un rango de actividad superior al de FNZ y TRB, y en algunos casos similar al de KTZ<sup>100</sup>. En un modelo animal de candidiasis sistémica causada por *C. albicans* o *Candida krusei*, su eficacia era superior a la de FNZ, en especial en las infecciones por aislamientos resistentes a FNZ, con valores de DE<sub>50</sub> de 0,12 mg/kg y 1,9 mg/kg<sup>100</sup>.

### FX-0685

Se trata de una molécula que podría ser empleada para el tratamiento de las micosis sistémicas graves por *Candida* y *Aspergillus*<sup>101</sup>, a pesar de que el patrón de actividad antifúngica es similar al de ITZ y AMB frente a *Candida*, *C. neoformans* y *A. fumigatus*, y mejor que el de FNZ<sup>101</sup>. La eficacia *in vivo* en un modelo animal de infección pulmonar era comparable a la de los triazoles de primera generación. La potente actividad *in vitro* e *in vivo* de FX-0685 contra aislamientos de *C. albicans* resistentes a fluconazol tiene su posible origen en la potente actividad inhibitoria contra moléculas CYP51 en las que la sustitución de aminoácidos confiere un fenotipo de resistencia a fluconazol y otros azoles<sup>101</sup>.

### ZJ-522

Es un triazol relacionado estructuralmente con FNZ y butenafina<sup>102</sup>. Su diseño fue planificado para conseguir una ac-

ción fungicida de la bencilamina butenafina frente a hongos filamentosos junto con una acción fungistática<sup>102</sup>. Esta molécula fue más potente que fluconazol frente a hongos filamentosos y levaduras, y menos activo que la butenafina. Debido a que la actividad antifúngica de esta molécula era más similar a la de fluconazol que a la de butenafina, se ha propuesto que el mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de 14- $\alpha$ -demetilasa del lanosterol y no tanto en la inhibición de la escualeno epoxidasa.

### TAK-456

Esta molécula pertenece a un grupo de triazoles que se caracteriza por tener una reducida solubilidad y es objeto de una estrategia basada en el desarrollo de un profármaco por medio de una reacción de alquilación que permite obtener una sal cuaternaria de triazolío con una fracción acetoximetil<sup>23,24,103,104</sup>. La modificación de esta molécula origina el pro antifúngico TAK-457 que a su vez necesita de la acción de un enzima hidrolítico presente en la sangre para ser activo *in vivo*<sup>23,24,104</sup>. La actividad antifúngica *in vitro* de TAK-456 y TAK-457 ha sido demostrada frente a levaduras y hongos filamentosos, como *A. fumigatus*, con un perfil antifúngico comparable al de VRZ, ITZ y AMB y superior al de FNZ<sup>23,24,103,104</sup>. Sin embargo, TAK-456 muestra reducida actividad frente a *C. glabrata*, con CMI<sub>90</sub> de 32 mg/L<sup>103</sup>. El mecanismo de acción es similar al de los triazoles, aunque varía en cuanto a la potencia ya que es superior a la de que tiene FNZ frente a *Candida* y *A. fumigatus*<sup>103</sup>. El tiempo de supervivencia de los animales tratados con esta sustancia es más prolongado con que el de los tratados con dosis de 10 mg/kg de ITZ y FNZ, que fueron ineficaces en la candidiasis<sup>103,104</sup>. En los mismos estudios no demostró la existencia de diferencias entre TAK-457 y AMB ya que ambos fármacos redujeron las concentraciones de quitina en pulmón y de  $\beta$ -D-glucano en plasma<sup>103,104</sup>. Sin embargo, ni AMB ni TAK-457 fueron capaces de reducir carga fúngica de *Aspergillus* en pulmón, pero éste es un parámetro que podría tener una relativa importancia a la hora de conocer la forma en la que la infección progresa en el modelo animal<sup>103,104</sup>. El perfil farmacológico de TAK-456 es similar al de ITZ<sup>104</sup>.

### Triazol-quinoxalinas

Estas son una serie de nuevas moléculas que poseen propiedades biológicas antitumorales y antimicrobianas que pueden ser modificadas para conseguir nuevos antifúngicos<sup>105</sup>. Algunos derivados triazol y ditriazoloquinoxalina muestran una significativa actividad antifúngica *in vitro*, si bien los rangos de las CMI<sub>50</sub> no son comparables a los de ITZ, VRZ y PSZ frente a *Candida* (3,9-31,3 mg/L) opuestamente a otras moléculas que no tienen el anillo triazólico<sup>106,107</sup>.

### Triazol-benzimidazoles

Este tipo de sustancias combina la actividad antifúngica con la antiinflamatoria y analgésica<sup>108-110</sup>. Su actividad anti-

fúngica *in vitro* es comparable a la de FNZ frente a *C. albicans* y a hongos filamentosos oportunistas pero es necesario solucionar los problemas de seguridad y toxicidad descritos<sup>108</sup>.

### Triazolil-dialquilditiocarbamatos

Las moléculas descritas de esta familia tienen una actividad antifúngica *in vitro* frente a hongos dermatofitos aunque no existe mucha información bibliográfica<sup>111</sup>.

### Triazoles conazometin-piridin-2-carboxamidazol

Esta familia de sustancias fue diseñada adaptándose a las dianas de acción sobre las que debían actuar (14- $\alpha$ -desmetilasa)<sup>112</sup>. Si bien los valores de CMI producidos frente a *C. albicans* son superiores a 1 mg/L, pero se pueden introducir mejoras estructurales para conseguir una mayor actividad.

## CONCLUSIONES

En el futuro, la investigación en el terreno de los antifúngicos azólicos y más concretamente de los triazoles, deberá ser actualizada ofreciendo nuevas sustancias más seguras y más activas frente a los aislamientos resistentes. Los nuevos derivados que se obtengan deberán explorar dianas de acción más selectivas y que dificulten el desarrollo de resistencia, uno de los problemas más importantes que influye sobre el fracaso o la eficacia terapéutica. El desarrollo de nuevos antifúngicos deberá cubrir las necesidades de los tratamientos de un espectro cada vez más amplio de infecciones fúngicas y agentes que las producen. La terapia antifúngica con los nuevos triazoles debería estar dirigida a la enfermedad fúngica invasiva, que es actualmente una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente inmunocomprometido. Sin embargo el número de antifúngicos disponibles en la práctica médica es muy escaso y ninguno cubre el amplio espectro de hongos involucrados en este tipo de infecciones. Por ello es necesario continuar la investigación sobre nuevos antifúngicos triazólicos, que sin duda la familia más prolífica en clínica humana.

Tabla 1 Actividad antifúngica *in vitro* de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI<sub>90</sub> en mg/L).

	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Candida</i> spp.	0,008-1 <sup>36</sup>	0,015-2 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup>	-	<1 <sup>91</sup>	0,008->8 <sup>36</sup>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125- 0,2 <sup>100</sup>	-
<i>Candida albicans</i>	<0,008 <sup>38</sup> <0,008-0,016 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> 0,004 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> ≤0,03 <sup>6</sup>	0,008-0,25 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,12 <sup>83</sup>	<0,03 <sup>69</sup>	-	0,002 <sup>42</sup>	<0,048-0,19 <sup>98</sup>	0,125-0,5 <sup>45</sup>	<0,063-2 <sup>100</sup>	0,031-0,125 <sup>102</sup>
<i>Candida glabrata</i>	<0,008 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>69</sup>	0,008-4 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>83</sup>	2 <sup>69</sup>	-	0,0124 <sup>42</sup>	<0,048->100 <sup>99</sup>	8-16 <sup>45</sup>	0,25 <sup>100</sup>	0,062-0,125 <sup>103</sup>
<i>Candida guilliermondii</i>	0,03-0,06 <sup>36</sup>	-	-	-	-	0,0039 <sup>42</sup>	0,09-0,39 <sup>99</sup>	0,5-4 <sup>45</sup>	-	-
<i>Candida krusei</i>	0,03-0,25 <sup>36</sup>	0,5->4 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>113</sup> 0,6-0-25 <sup>60</sup>	0,03-0,5 <sup>79</sup>	0,06-0,25 <sup>69</sup>	-	0,0442 <sup>42</sup>	0,09-0,19 <sup>99</sup>	4-32 <sup>45</sup>	0,25-1 <sup>91</sup>	-
<i>Candida kefyr</i>	<0,008 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	0,008-0,25 <sup>36</sup>	0,03->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,031 <sup>113</sup>	0,008-0,06 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,06 <sup>83</sup>	-	-	0,0197 <sup>42</sup>	-	0,25-1 <sup>45</sup>	<0,031-0,125 <sup>100</sup>	0,062-0,2 <sup>102</sup>
<i>Candida dubliniensis</i>	-	-	0,008 <sup>79</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	<0,008-0,06 <sup>36</sup>	2->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 0,063 <sup>113</sup>	0,008-2 <sup>79</sup> CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>83</sup>	-	-	0,0157 <sup>42</sup>	<0,048-0,19 <sup>99</sup>	0,25-1 <sup>45</sup>	<0,063 <sup>91</sup>	0,016-0,03 <sup>102</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,016 <sup>38</sup> <0,008-0,016 <sup>36</sup>	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>81,84</sup> CMI <sub>90</sub> 0,065 <sup>72</sup>	0,0012-1,25 <sup>73</sup>	-	-	<0,048-0,019 <sup>9</sup>	2-16 <sup>459</sup>	0,125-2 <sup>100</sup>	0,0062-2 <sup>102</sup>
<i>Cryptococcus gattii</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>72</sup>	0,04 <sup>72</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i> spp.	-	<0,015-0,5 <sup>58</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon asahii</i>	0,03 <sup>36</sup>	0,136 <sup>53</sup> 0,06 <sup>69</sup>	0,125-16	0,06 <sup>69</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon coremiiforme</i>	-	-	0,06-0,12 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saprochaete capitata</i>	-	0,136 <sup>53</sup> <0,015-0,5 <sup>54</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pichia</i> spp.	-	0,065 <sup>57</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula</i> spp.	-	0,033 <sup>57</sup>	0,12-8 <sup>85</sup> CMI <sub>90</sub> 1 <sup>86</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	-	0,125-2 <sup>58</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>86</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>85</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-	<0,015-1 <sup>58</sup> 0,03-1 <sup>57</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	<0,001-1 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-
<i>Malassezia furfur</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,02 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	0,025-0,178 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Malassezia globosa</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,02 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia pachydermatis</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	0,071 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Malassezia sympodialis</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	≤0,06 <sup>94</sup>	-	-	-	-	-	-

Tabla 1 Actividad antifúngica *in vitro* de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI<sub>90</sub> en mg/L) (cont.).

	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Malassezia sloffiae</i>	-	-	-	≤0,06 <sup>94</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Malassezia restricta</i>	-	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,01 <sup>114</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Aspergillus flavus</i>	0,25 <sup>38</sup> <0,016-0,06 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>115</sup> 0,5-2 <sup>52</sup> 0,125-2 <sup>53</sup> 0,5-2 <sup>51</sup> 0,732 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>83</sup> CMI <sub>90</sub> 1 <sup>116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>94</sup>	-	-	<0,048-0,39 <sup>99</sup>	-	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,063 <sup>38</sup> <0,016-0,12 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>115</sup> 0,125-1 <sup>52</sup> 0,125-2 <sup>51,57</sup> 0,578 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>83</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>94</sup>	-	-	<0,048-0,19 <sup>99</sup>	2-128 <sup>45</sup>	1-2 <sup>91</sup>	16-32 <sup>102</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	0,03-0,06 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>115</sup> 0,25-8 <sup>52</sup> 0,25-2 <sup>57</sup> 0,25-0,5 <sup>51</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>82,116</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>94</sup>	-	-	0,09-0,39 <sup>99</sup>	-	-	-
<i>Aspergillus terreus</i>	0,03 <sup>36</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125-1 <sup>52</sup> 0,25-1 <sup>57</sup> 0,46 <sup>5</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>82</sup> CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>116</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Absidia corymbifera</i>	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	-	-	-	0,25-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Alternaria</i> spp.	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cladiophialophora bantiana</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	-	0,5-4	0,125-4	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cladosporium carrioni</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03-0,12 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Acremonium</i> spp.	-	-	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>91</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Exophiala</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Exophiala dermatitidis</i>	-	-	-	-	-	-	0,12-1 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Fonsecaea</i> spp.	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	-	0,226 <sup>59</sup>	-	-	-	-	0,06-0,5 <sup>44</sup>	-	0,5-2 <sup>100</sup>	1-4 <sup>102</sup>
<i>Fonsecaea monophora</i>	-	0,184 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fonsecaea rubica</i>	-	0,17 <sup>59</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	-	2->16 <sup>53</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup> , >8 <sup>116</sup> >8 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Fusarium solani</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	>16 <sup>74</sup>	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Mucor</i> spp.	-	0,25->16 <sup>53</sup>	>8 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizopus</i> spp.	-	0,5->16 <sup>53</sup>	1 <sup>84</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhizopus oryzae</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>82</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Absidia</i> spp.	-	0,5->1 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-



Tabla 1	Actividad antifúngica <i>in vitro</i> de nuevos triazoles en desarrollo (rangos de CMI y CMI <sub>90</sub> en mg/L) (cont.).									
	CS-758	IVZ	RVZ	ABZ	R126638	KP-103	Syn-2869	T-8581	HQQ-3	ZJ-522
<i>Alternaria alternata</i>	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cunninghamella</i> spp.	-	0,5->8 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> >16 <sup>117</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria minutispora</i>	-	-	-	1,68 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria boydii</i>	-	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>78</sup>	CMI <sub>90</sub> 4 <sup>78</sup>	2,28 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria angusta</i>	-	-	-	3,36 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria fusioidea</i>	-	-	-	2,82 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudallescheria elipsoidea</i>	-	-	-	1,78 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	0,06-8 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>77</sup> CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 1 <sup>77</sup>	-	-	0,5-2 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Scedosporium auranticum</i>	-	-	-	5,38 <sup>70</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Lomentospora prolificans</i>	-	4-16 <sup>53</sup>	CMI <sub>90</sub> 16 <sup>77</sup> CMI <sub>90</sub> >8 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>77</sup>	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Syncephalastrum</i> spp.	-	0,125-4 <sup>53</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Epidermophyton floccosum</i>	-	-	0,015-1 <sup>118</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,004-2 <sup>36</sup>	0,0078 <sup>42</sup>	-	-	-	-
<i>Paecilomyces variotii</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> >8 <sup>78,82</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>78</sup>	0,37 <sup>84</sup> CMI <sub>90</sub> 8 <sup>78</sup> CMI <sub>90</sub> 4 <sup>82</sup>	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Chaetomium globosum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 2 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Syctalydium lignicola</i>	-	-	-	>16 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Neoscytalidium dimidiatum</i>	-	-	-	2->16 <sup>74</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	-	-	CMI <sub>90</sub> 8 <sup>82</sup>	-	-	-	>16 <sup>44</sup>	-	-	-
<i>Sporothrix schenkii</i>	-	-	-	-	-	-	<0,03->16 <sup>44</sup>	-	-	0,25-2 <sup>102</sup>
<i>Microsporium audouinii</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>119</sup>	<0,004-0,25 <sup>36</sup>	-	-	-	-	-
<i>Microsporium canis</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,004-0,5 <sup>36</sup>	0,0313 <sup>42</sup>	<0,048 <sup>99</sup>	-	<0,125-2 <sup>100</sup>	0,25-0,5 <sup>102</sup>
<i>Microsporium gypseum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	0,0422 <sup>42</sup>	-	-	-	4 <sup>102</sup>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,25 <sup>119</sup>	<0,063-2 <sup>36</sup>	0,0625-0,5 <sup>42</sup>	0,048-0,78 <sup>99</sup>	-	-	0,5-2 <sup>102</sup>
<i>Trichophyton rubrum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	<0,004-2 <sup>36</sup>	0,0156-0,5 <sup>51</sup>	<0,048 <sup>99</sup>	-	-	0,5
<i>Trichophyton interdigitale</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton tonsurans</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,5 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton verrucosum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,03 <sup>119</sup>	-	-	-	-	-	-
<i>Trichophyton violaceum</i>	-	-	-	CMI <sub>90</sub> 0,125 <sup>119</sup>	<0,004-32 <sup>36</sup>	0,056 <sup>42</sup>	-	-	-	-

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014;31:42-4
2. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-6.
3. Ponton J, Ruchel R, Clemons KV, Coleman DC, Grillot R, Guarro J, et al. Emerging pathogens. *Med Mycol* 2000;38 (Suppl 1):225-6.
4. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000;17:73-81.
5. Garcia-Ruiz JC. Micosis en el paciente hematológico. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:13-6
6. de Pauw B. Is there a need for new antifungal agents? *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl 2):23-2.
7. Nicod LP, Pache JC, Howarth N. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001;17:133-40.
8. Kappe R, Rimek D. Fungal diseases. *Prog Drug Res* 2003; special number:13-38.
9. Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003;53:243-58.
10. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B, et al. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;121:161-6
11. Santamaría-Jáuregui JM, Zubero-Sulibarria Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos anti-retrovirales de gran eficacia. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:5-8
12. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 (Suppl)1:7-10.
13. Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M. Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12: 181-204.
14. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:4-7.
15. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Lopez-Ribot JL. Current developments in antifungal agents: present and future. *Curr Med Chem Ant Infect Agents* 2004;3:297-323.
16. Shetty A, Barnes RA. New developments in antifungal strategy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:269-77.
17. Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev* 1988;1:187-21.
18. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:579-60.
19. Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10: 21-33.
20. Roilides E, Lyman CA, Panagopoulou P, Chanock S. Immunomodulation of invasive fungal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:193-219.
21. Baddeley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. *Drugs* 2005;65:1461-8.
22. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:854-6.
23. Ichikawa T, Yamada M, Yamaguchi M, Kitazaki T, Matsushita Y, Higashikawa K, et al. Optically active antifungal azoles. XIII. Synthesis of stereoisomers and metabolites of 1-[[1R,2R]-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone (TAK-456). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1110-19.
24. Ichikawa T, Kitazaki T, Matsushita Y, Kitazaki T, Matsushita Y, Higashikawa K, et al. Optically active antifungal azoles. XII. Synthesis and antifungal activity of the water-soluble prodrugs of 1-[[1R,2R]-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1102-9.
25. Hossain MA, Ghannoum MA. New developments in chemotherapy for non-invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;10:1501-11
26. Ohwada J, Tsukazaki M, Hayase T, Oikawa N, Isshiki Y, Fukuda H et al. Design, synthesis and antifungal activity of a novel water soluble prodrug of antifungal triazole. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13:191-6
27. Espinel-Ingroff A. Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009). *Rev Iberoam Micol* 2009;26:15-2.
28. Sztanke K, Tuzimski T, Rzymowska J, Pasternak K, Kandefer-Szersze M. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2008;43:404-19.
29. Shalini K, Kumar N, Drabu S, Sharma PK. Advances in synthetic approach to and antifungal activity triazoles Beilstein J Org Chem 2011;7:668-77.
30. Vanden Bossche H, Ausma J, Bohets H, Vermuyten K, Willemsens G, Marichal P et al. The novel azole R126638 is a selective inhibitor of ergosterol synthesis in *Candida albicans*, *Trichophyton* spp., and *Microsporium canis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3272-8.
31. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra P, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:130-9.
32. Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;36(S1):31-41.
33. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:286-93.
34. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50,100 and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200 and 400 milligrams) of its prodrug,

- BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:279-85.
35. Imbof A, Schaer DJ, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;138:739-42
36. Kamai Y, Kubota M, Fukuoka T, Kamai Y, Maeda N, Hosokawa T, et al. Efficacy of CS-758, a novel triazole, against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:601-6.
37. Konosu T, Oida S, Nakamura Y, Seki S, Uchida T, Somada A, et al. Synthesis and in vitro antifungal activities of novel triazole antifungal agent CS-758. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2001;49:1647-50.
38. Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Uchida K, Yamaguchi H et al. In vitro and in vivo activities of CS-758 (R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:367-70.
39. Tatsumi Y, Yokoo M, Senda H, Kakehi K. Therapeutic efficacy of topically applied KP-103 against experimental tinea unguium in guinea pigs in comparison with amorolfine and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3797-801.
40. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. In vivo fungicidal effect of KP-103 in a guinea pig model of interdigital tinea pedis determined by using a new method for removing the antimycotic carryover effect. *Microbiol Immunol* 2002;46:433-9.
41. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. KP-103, a novel triazole derivative, is effective in preventing relapse and successfully treating experimental interdigital tinea pedis and tinea corporis in guinea pigs. *Microbiol Immunol* 2002;46:425-32.
42. Tatsumi Y, Yokoo M, Arika T, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of KP-103, a novel triazole derivative, and its therapeutic efficacy against experimental plantar tinea pedis and cutaneous candidiasis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1493-9.
43. Khan JK, Montaseri H, Poglod M, Bu HZ, Zuo Z, Salama SM, et al. Interspecies comparison of pharmacokinetics of the novel triazole antifungal agent SYN-2869 and its derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:910-5.
44. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In vitro activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1260-3.
45. Yotsuji A, Shimizu K, Araki H, Fujimaki K, Nishida N, Hori R et al. T-8581, a new orally and parenterally active triazole antifungal agent: in vitro and in vivo evaluations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:30-4.
46. Schell WA, De Almeida GM, Dodge RK, Okonogi K, Perfect JR. In vitro and in vivo efficacy of the triazole TAK-187 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2630-2.
47. Yamada H, Tsuda T, Watanabe T, Kusakabe S, Mochizuki H. Antifungal activity of D0870 against murine infections and its mechanism of action. *Chemother* 1998;44:112-20.
48. Fidel PL Jr, Cutright JL, Sobel JD. Efficacy of D0870 treatment of experimental *Candida* vaginitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1455-9.
49. Venkateswarlu K, Denning DW, Kelly SL. In-vitro activity of D0870, a new triazole antifungal drug, in comparison with fluconazole and itraconazole against *Aspergillus fumigatus* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:731-6.
50. Seyedmousavi S, Verweij PE, Mouton JW. Isavuconazole, a broad-spectrum triazole for the treatment of systemic fungal diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:9-27.
51. Warn PA, Sharp A, Mosquera J, Spickermann J, Schmitt-Hoffmann A, Heep M, et al. Comparative in vivo activity of BAL4815, the active component of the prodrug BAL8557, in a neutropenic murine model of disseminated *Aspergillus flavus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1198-207.
52. Perkhofers S, Lechner V, Lass-Flörl C. In vitro activity of isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1645-7.
53. Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole and fluconazole against 1007 isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus* and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1396-400.
54. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Dietrich RR, Jones RN, Pfaller MA. Isavuconazole and nine comparator antifungal susceptibility profiles for common and uncommon *Candida* species collected in 2012: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Mycopathologia*. 2014;178:1-9.
55. Chowdhary A, Kathuria S, Singh PK, Sharma B, Dolatabadi S, Hagen F, et al. Molecular characterization and in vitro antifungal susceptibility of 80 clinical isolates of mucormycetes in Delhi, India. *Mycoses* 2014;57 (Suppl 3):97-10
56. Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Guinea J, Hagen F, Meis JF, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex using the CLSI M27-A3 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:666-8.
57. Thompsom GR, Widerhold NP, Sutton DA, Fothergill A, Patterson TF. In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;64:79-83.
58. Guinea J, Recio S, Escribano P, Peláez T, Gama B, Bouza E. In vitro activities of isavuconazole and comparators against rare yeast pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;54:4012-1.
59. Najafzadeh MJ, Badali H, Illanit-Zaragozi MT, de Hoog GS, Meis JF. In vitro activities of eight antifungal drugs against 55 clinical isolates of *Fonsecaea* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1636-38.
60. Datta K, Rhee P, Byrnes E 3rd, Garcia-Effron G, Perlin DS, Staab JF, Marr KA. Isavuconazole activity against *Aspergillus lentulus*, *Neosartorya udagawae*, and *Cryptococcus gattii*, emerging fungal pathogens with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2013;51:3090-3.

61. Gregson L, Goodwin J, Johnson A, McEntee L, Moore CB, Richardson M, et al. In vitro susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to isavuconazole: correlation with itraconazole, voriconazole, and posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5778-80.
62. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:416-25.
63. Cornely OA, Böhme A, Schmitt-Hoffmann A, Ullmann AJ. Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:2078-85
64. Peixoto D, Gagne LS, Hammond SP, Gilmore ET, Joyce AC, Soiffer RJ, et al. Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1016-9
65. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann AH, Ghannoum M. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of three dosing regimens of isavuconazole compared with fluconazole in patients with uncomplicated esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1671-9
66. Van Rossem K, Lowe JA. A Phase I, randomized, open-label crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetics of 400 mg albaconazole administered to healthy participants as a tablet formulation versus a capsule formulation. *Clin Pharmacol* 2013;5:23-31.
67. Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:165-74
68. González GM, Robledo E, Garza-González E, Elizondo M, González JG. Efficacy of albaconazole against *Candida albicans* in a vaginitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4540-1
69. Arechavala AI, Bianchi MH, Robles AM, Santiso G, Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:35-8.
70. Gilgado F, Serena C, Cano J, Gené J, Guarro J. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4211-3.
71. Alves SH, Da Matta DA, Azevedo AC, Loreto ES, Boff E, Santurio JM, Guarro J. In vitro activities of new and conventional antimycotics against fluconazole-susceptible and non-susceptible Brazilian *Candida* spp. Isolates. *Mycoses* 2006;49:220-5
72. Trilles L, Fernández-Torres B, Lazéra Mdos S, Wanke B, Guarro J. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4815-7.
73. Miller JL, Schell WA, Wills EA, Toffaletti DL, Boyce M, Benjamin DK Jr, et al. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:384-7.
74. Garau M, Pereiro M Jr, del Palacio A. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2342-4.
75. Capilla J, Yustes C, Mayayo E, Fernández B, Ortoneda M, Pastor FJ, et al. Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1948-51.
76. Capilla J, Ortoneda M, Pastor FJ, Guarro J. In vitro antifungal activities of the new triazole UR-9825 against clinically important filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2635-7.
77. Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2151-3
78. González GM. In vitro activities of isavuconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol* 2009;47:71-6.
79. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:55-62.
80. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M, Rizzollo S, Boano E, Jacqz-Aigrain E, et al. Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. *Curr Drug Metab* 2013;14:193-202.
81. Mdodo R, Moser SA, Jaoko W, Baddley J, Pappas P, Kempf MC, et al. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates from AIDS patients in Kenya. *Mycoses* 2011;54:438-42.
82. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, García-Effrón G, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5136-8.
83. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46:2902-5.
84. Guinea J, Recio S, Escribano P, Torres-Narbona M, Peláez T, Sánchez-Carrillo C, et al. Rapid antifungal susceptibility determination for yeast isolates by use of Etest performed directly on blood samples from patients with fungemia. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2205-12.
85. Gómez-López A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:312-6.
86. Diekema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. *Clin Microbiol* 2005;43:476-8
87. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol* 2005;43:2163-7.
88. Perkins A, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Rates of antifungal resistance among Spanish clinical

- cal isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1144-7.
89. Scheid LA, Mario DA, Kubiça TF, Santurio JM, Alves SH. In vitro activities of antifungal agents alone and in combination against fluconazole-susceptible and -resistant strains of *Candida dubliniensis*. *Braz J Infect Dis* 2012;16:78-81.
90. Gupta AK, Leonardi C, Stoltz RR, Pierce PF, Conetta B; Ravuconazole onychomycosis group. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:437-43.
91. Meerpoel L, Heeres J, Backx LJ, Van der Veken LJ, Hendrickx R, Coorens D, et al. Synthesis and in vitro and in vivo antifungal activity of the hydroxy metabolites of saperconazole. *Chem Med Chem* 2010;5:757-69.
92. Faergemann J, Ausma J, Borgers M. In vitro activity of R126638 and ketoconazole against *Malassezia* species. *Acta Derm Venereol* 2006;86:312-5.
93. Pierard-Franchimont C, Ausma J, Wouters L, Vroome V, Vandeplassche L, Borgers M et al. Activity of the triazole antifungal R126638 as assessed by corneofungimetry. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:50-6.
94. Odds F, Ausma J, Van Gerven F, Woestenborghs F, Meerpoel L, Heeres J, et al. In vitro and in vivo activities of the novel azole antifungal agent R126638. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:388-91.
95. Oida S, Tajima Y, Konosu T, Nakamura Y, Somada A, Tanaka T, et al. Synthesis and antifungal activities of R-102557 and related dioxane-triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000;48:694-707.
96. Tanaka T, Takeda N, Konosu T, Yasuda H, Oida S, et al. Triazole antifungals. V. Synthesis and antifungal activities of some amides related to 3-acylamino-2-aryl-1-triazolyl-2-butanol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992;40:661-5.
97. Konosu T, Takeda N, Tajima Y, Yasuda H, Oida S, et al. Synthesis and antifungal activities of some thiolane-triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990;38:1258-65.
98. Kamai Y, Harasaki T, Fukuoka T, Ohya S, Uchida K, Yamaguchi H, et al. In vitro and in vivo activities of CS-758 (R-120758), a new triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:367-70.
99. Salama SM, Atwal H, Gandhi A, Simon J, Poglod M, Montaseri H, et al. In vitro and in vivo activities of syn2836, syn2869, syn2903, and syn2921: new series of triazole antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2420-6.
100. Zhao JX, Cao YY, Quan H, Liu CM, He QQ, Wu QY et al. In vitro and in vivo activities of HQQ-3, a new triazole antifungal agent. *Biol Pharm Bull* 2006;29:2031-4.
101. Takahata S, Okutomi T, Ohtsuka K, Hoshiko S, Uchida K, Yamaguchi H. In vitro and in vivo antifungal activities of FX0685, a novel triazole antifungal agent with potent activity against fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Med Mycol* 2005;43:227-33.
102. Gao PH, Cao YB, Xu Z, Zhang JD, Zhang WN, Wang Y, et al. In vitro antifungal activity of ZJ-522, a new triazole restructured from fluconazole and butenafine against clinically important fungi in comparison with fluconazole and butenafine. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1414-1.
103. Tsuchimori N, Hayashi R, Kitamoto N, Asai K, Kitazaki T, Iizawa Y et al. In vitro and in vivo antifungal activities of TAK-456, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1388-293.
104. Hayashi R, Kitamoto N, Iizawa Y, Ichikawa T, Itoh K, Kitazaki T, et al. Efficacy of TAK-457, a novel intravenous triazole, against invasive pulmonary Aspergillosis in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:283-7.
105. El-Hawash SA, Habib NS, Kassem MA. Synthesis of some new quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a]-quinoxalines for evaluation of in vitro antitumor and antimicrobial activities. *Arch Pharm (Weinheim)* 2006;339:564-71.
106. Tandon VK, Maurya HK, Yadav DB, Tripathi A, Kumar M, Shukla PK. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents. *Bioorg Med Chem* 2006;14:6120-6.
107. Carta A, Loriga M, Paglietti G, Mattana A, Fiori PL, Mollicotti P et al. Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-*Candida* in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides. *Eur J Med Chem* 2004;39:195-203.
108. Mohamed BG, Abdel-Alim AA, Hussein MA. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharm* 2006;56:31-48.
109. Mohamed BG, Hussein MA, Abdel-Alim AA, et al. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-alkyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazole derivatives. *Arch Pharm Res* 2006;29:26-33.
110. Calderone V, Giorgi I, Livi O, et al. Benzoyl and/or benzyl substituted 1,2,3-triazoles as potassium channel activators. VIII. *Eur J Med Chem* 2005;40:521-8.
111. Ozkirimli S, Apak TI, Kiraz M, Yegenoglu Y. Synthesis of new triazolyl-N,N-dialkyldithiocarbamates as antifungal agents. *Arch Pharm Res* 2005;28:121.
112. Banfi E, Scialino G, Zampieri D, et al. Antifungal and antimycobacterial activity of new imidazole and triazole derivatives. A combined experimental and computational approach. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:76-84.
113. Seifert H, Aubach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1818-21.
114. Carrillo-Muñoz AJ, Rojas F, Tur-Tur C, Sosa MA, Diez GO, Espada CM, Payá MJ, Giusiano G. In vitro antifungal activity of topical and systemic antifungal drugs against *Malassezia* species. *Mycoses* 2013;56:571-5.
115. Warn PA, Sharp A, Denning DW. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:135-13.



116. 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;41:3623-6.
117. Pastor FJ, Ruíz-Cendoya M, Pujol I, Mayayo E, Sutton DA, Guarro J. In vitro and in vivo antifungal susceptibilities of the Mucoralean fungus *Cunninghamella*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4550-5.
118. Gupta AK, Kohli Y, Batra R. In vitro activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol* 2005;43:179-85.
119. Fernández-Torres B, Carrillo-Muñoz AJ, Martín E, del Palacio A, Moore MB, Valverde A, Guarro J. In vitro of ten antifungal drugs against 508 strains of dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2524-8.