

Original

Actividad *in vitro* de posaconazol frente a levaduras aisladas en hemocultivo

E. Cantón¹, J. Pemán², A. Orero¹, A. Viudes², J. Gil³, M.C. Rubio³ y M. Gobernado²

¹Unidad de Microbiología Experimental, Centro de Investigación, ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ³Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

RESUMEN

Se ha valorado la actividad *in vitro* de posaconazol comparándola con la de fluconazol en especies de levaduras aisladas en hemocultivo, así como el factor tiempo de incubación para la detección de resistencias a estos azoles. Se estudiaron un total de 112 levaduras: 32 *Candida albicans*, 33 *C. parapsilosis*, 17 *C. tropicalis*, 8 *C. glabrata*, 8 *C. guilliermondii*, 3 *C. famata*, 2 *C. lusitaniae*, 1 *C. lipolytica*, 1 *C. inconspicua*, 1 *C. lambica*, 3 *Saccharomyces cerevisiae*, 1 *Blastoschizomyces capitatus*, 1 *Geotricum spp.* y 1 *Pichia omheri*. La CMI se determinó mediante el método de microdilución M27-A descrito por el NCCLS para *Candida spp.* y *Cryptococcus neoformans*. Las especies más sensibles a posaconazol fueron *C. parapsilosis* (CMI₉₀ 0,016 mg/l), *C. glabrata* (CMI₉₀ 0,5 mg/l), *C. guilliermondii* (CMI₉₀ 0,12 mg/l) y el grupo de *Candida spp.* (CMI₉₀ 0,25 mg/l). Sin embargo, este azol no mejora la actividad de fluconazol frente a *C. tropicalis* (CMI₉₀ 8 mg/l) y *C. albicans* (CMI₉₀ 8 mg/l). El tiempo de lectura influyó a la hora de detectar resistencias, ya que a las 48 horas el número de cepas resistentes fue mayor que a las 24 horas, en el caso de *C. albicans* y *C. tropicalis*; el resto de las especies estudiadas fueron igual de sensibles en los dos tiempos de lectura.

Palabras clave: Posaconazol - Fluconazol - Antifúngicos - Levaduras

In vitro activity of posaconazole against yeasts isolated in blood cultures

SUMMARY

The *in vitro* activity of posaconazole against *Candida* species isolated from blood cultures and the influence of incubation time was studied and compared with that of fluconazole. A total of 112 isolates were studied: 32 *Candida albicans*, 33 *C. parapsilosis*, 17 *C. tropicalis*, 8 *C. glabrata*, 8 *C. guilliermondii*, 3 *C. famata*, 2 *C. lusitaniae*, 1 *C. lipolytica*, 1 *C. inconspicua*, 1 *C. lambica*, 3 *Saccharomyces cerevisiae*, 1 *Blastoschizomyces capitatus*, 1 *Geotricum spp.* and 1 *Pichia omheri*. The MIC was obtained using the M27-A microdilution method described by the NCCLS for *Candida spp.* and *Cryptococcus neoformans*. The species most susceptible to posaconazole were *C. parapsilosis* (MIC₉₀ 0.016 mg/l), *C. guilliermondii* (MIC₉₀ 0.12 mg/l), *C. glabrata* (MIC₉₀ 0.5 mg/l) and *Candida spp.* (MIC₉₀ 0.25 mg/l). However, this azole did not improve the activity of fluconazole against *C. tropicalis* (MIC₉₀ 8 mg/l) and *C. albicans* (MIC₉₀ 8 mg/l). The time of reading was important in the detection of resistance, as the number of strains resistant to fluconazole or posaconazole was higher at 48 hours than at 24 hours for *C. albicans* and *C. tropicalis*. All the other species of *Candida* were susceptible at both reading times.

Key words: Posaconazole - Fluconazole - Antifungal agents - Yeast

INTRODUCCIÓN

El riesgo de infecciones sistémicas por agentes oportunistas ha aumentado en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los sometidos a terapia anticancerosa (quimioterapia y radioterapia) (1), receptores de órganos sólidos y de médula ósea (2, 3), infectados con el VIH y los recién nacidos prematuros (4, 5). Aunque *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada en las infecciones sistémicas por hongos, hay otras especies, tanto de este género como de otros (*Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria*, algunos dematiáceos y hongos dimorfos), que están emergiendo como agentes causales de infecciones oportunistas (6-10).

El aumento en la incidencia de las infecciones fúngicas, así como la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes a los antifúngicos en uso y los efectos adversos de otros, han conducido a la búsqueda de nuevos fármacos más activos, con mejor farmacocinética y menos tóxicos.

El posaconazol es un nuevo triazol de amplio espectro, desarrollado por Schering-Plough, con una estructura química similar al itraconazol, cuyo mecanismo de acción es común al resto de los azoles. Se ha descrito como activo *in vitro* frente a *Candida* spp. (11-13) y *Aspergillus* spp. (13), e *in vivo* frente a *Cryptococcus neoformans* (14), *Coccidioides immitis* (15) y *Aspergillus fumigatus* (4). También ha mostrado una buena actividad sobre cepas de *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. resistentes al fluconazol (11, 12, 16-18).

El objetivo de este estudio fue valorar la actividad *in vitro* de posaconazol y compararla con la de fluconazol en especies de *Candida* aisladas en hemocultivo, así como la influencia del factor tiempo de incubación en la detección de resistencia a estos azoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Microorganismos

Se estudiaron un total de 112 levaduras: 32 *C. albicans*, 33 *C. parapsilosis*, 17 *C. tropicalis*, 8 *C. glabrata*, 8 *C. guilliermondii*, 3 *C. famata*, 2 *C. lusitaniae*, 1 *C. lipolytica*, 1 *C. lambica*, 1 *C. inconspicua*, 3 *Saccharomyces cerevisiae*, 1 *Blastoschizomyces capitatus*, 1 *Geotricum* spp., y 1 *Pichia omheri*. Las cepas se aislaron de hemocultivos de pacientes con diferentes enfermedades y se identificaron mediante el medio colorimétrico *CHROM-Agar*[®] (BioMerieux Inc.) y la tarjeta de identificación de levaduras *YEAST*[®] de VITEK (BioMerieux Inc.). Las cepas se mantuvieron en suspensión acuosa a temperatura ambiente hasta su utilización, y se les hizo dos pases consecutivos en agar de Sabouraud glucosa (Difco) antes de determinar su sensibilidad.

Antifúngicos

El posaconazol se obtuvo por gentileza de Schering-Plough (Kenilworth, N.J.), en forma de polvo valorado. Se preparó una solución inicial de 1600 mg/l en dimetilsulfóxido (DMSO), que se almacenó en alícuotas a -70 °C hasta su utilización (menos de seis meses). Las concentraciones probadas fueron de 0,016 a 8 mg/l. El fluconazol se obtuvo como *Diflucan*[®] (Pfizer), preparado para solución intravenosa, y las concentraciones trabajadas fueron de 0,06 a 64 mg/l.

Determinación de la CMI

Para la determinación de la sensibilidad se empleó el método de microdilución M27-A descrito por el NCCLS (19) para *Candida* spp. y *C. neoformans*, con un inóculo de $1,5 \pm 1,0 \times 10^3$ UFC/ml, utilizando el medio RPMI 1640 tamponado con MOPS (0,164 M) hasta un pH final de 7,0. Las placas se incubaron a 35 °C y se leyeron a las 24 y 48 horas. La CMI se consideró como la concentración más baja del antifúngico que produjo una inhibición del crecimiento al menos del 50% respecto al crecimiento control. Las CMI de ambos antifúngicos se determinaron en paralelo utilizando el mismo inóculo.

Control de calidad

Se realizó incluyendo las cepas control recomendadas por el NCCLS (19) en el documento M27-A: *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258.

RESULTADOS

Actividad *in vitro*

En la Fig. 1 se representa la distribución de frecuencia de las CMI de posaconazol para todas las especies de *Candida* estudiadas, y se observan claramente dos poblaciones: una que se inhibe con concentraciones $\leq 0,016$ mg/l y otra con ≥ 8 mg/l. Teniendo en cuenta las cepas que integran el primer pico, se observa que el posaconazol es muy activo frente a la mayoría de las levaduras estudiadas, y se pueden intuir los puntos de corte microbiológicos.

El posaconazol presentó, de forma global, una buena actividad *in vitro* frente a las especies de *Candida* estudiadas (Tabla 1). Las especies más sensibles fueron *C. parapsilosis* (CMI₉₀ 0,016 mg/l), *C. glabrata* (CMI₉₀ 0,5 mg/l), *C. guilliermondii* (CMI₉₀ 0,12 mg/l) y el grupo de *Candida* spp. (CMI₉₀ 0,25 mg/l); sin embargo, la actividad de posaconazol es baja frente a *C. tropicalis* (CMI₉₀ 8 mg/l) y *C. albicans* (CMI₉₀ 8 mg/l).

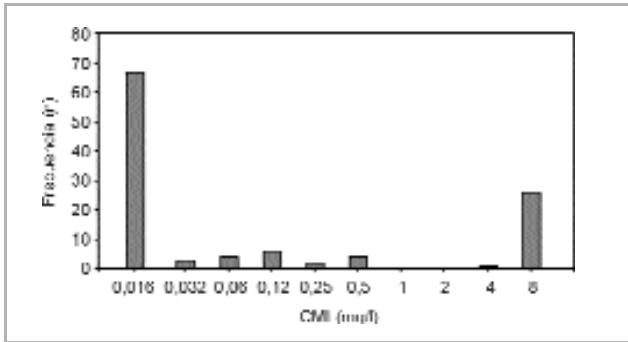


Figura 1. Distribución de las CMI de posaconazol frente a *Candida* spp.

Las CMI del fluconazol para estas mismas cepas fueron más elevadas: para *C. albicans* ≥ 64 mg/l en 17 cepas (53,13%) y para las otras 15 cepas dentro del intervalo de 0,12 a 1 mg/l. Las CMI de posaconazol, en esta misma especie, fueron ≥ 8 mg/l para 18 cepas (56,3%) y $\leq 0,016$ mg/l para las 14 restantes (43,8%). De las 17 cepas de *C. albicans* resistentes al fluconazol, 15 se inhibieron con ≥ 8 mg/l de posaconazol y las otras dos con $< 0,016$ mg/l. Hubo tres cepas sensibles al fluconazol cuya CMI de posaconazol fue ≥ 8 mg/l.

El posaconazol fue muy activo sobre *C. parapsilosis*, ya que el 96,9% de las cepas se inhibieron con 0,016 mg/l, y el 100% con 0,12 mg/l, mientras que con fluconazol resultaron inhibidas el 65% de las cepas con 1 mg/l y el 100% con 16 mg/l. El mismo comportamiento se observó en *C. glabrata* y *C. guilliermondii*. Las CMI de fluconazol para *C. glabrata* fueron de 4 mg/l (cinco cepas) y de 8 mg/l (una cepa); para estas mismas cepas, la CMI de posaconazol fue $\leq 0,5$ mg/l. En el caso de *C. guilliermondii*, las CMI de fluconazol fueron de 16 mg/l en dos cepas y otra fue resistente, mientras que las CMI de posaconazol fueron $< 0,12$ mg/l. Frente a *C. tropicalis* el posaconazol tuvo baja actividad, ya que en 8 de las 17 cepas estudiadas (48%) la CMI fue ≥ 8 mg/l, mientras que sólo dos cepas fueron resistentes al fluconazol.

La CMI del posaconazol para especies de levaduras que se aíslan con menor frecuencia fue excelente, en comparación con la del fluconazol: *C. famata*, *S. cerevisiae* y *C. inconspicua* fueron resistentes al fluconazol, con CMI entre 32 y 64 mg/l, mientras que las CMI de posaconazol estuvieron dentro del intervalo de 0,016 a 0,5 mg/l. En *C. lusitanae*, *C. lipolytica*, *B. capitatus* y *P. omheri* la CMI del fluconazol estuvo entre 1 y 16 mg/l, mientras que la del posaconazol fue $\leq 0,03$ mg/l (Tabla 2).

Tabla 1. Sensibilidad *in vitro* al posaconazol y al fluconazol de 112 cepas de *Candida* spp. aisladas en hemocultivos.

Especie (n° cepas)	CMI (mg/l)		CMI ₅₀ (24/48 h)	CMI ₉₀ (24/48 h)
	24 horas	48 horas		
<i>C. albicans</i> (32)				
Posaconazol	0,016-8	0,016-8	0,016/8	8/8
Fluconazol	0,12-64	0,12-64	0,5/64	64/64
<i>C. parapsilosis</i> (33)				
Posaconazol	0,016-0,12	0,016-0,12	0,016/0,016	0,016/0,016
Fluconazol	0,25-4	0,25-16	0,5/1	2/8
<i>C. tropicalis</i> (17)				
Posaconazol	0,016-8	0,016-8	8/4	8/8
Fluconazol	0,12-64	0,25-64	1/0,5	64/64
<i>C. glabrata</i> (8)				
Posaconazol	0,016-8	0,016-0,5	0,016/0,12	8/0,5
Fluconazol	0,25-2	1-8	1/4	2/8
<i>C. guilliermondii</i> (8)				
Posaconazol	0,016-8	0,016-0,12	0,016/8	0,06/0,12
Fluconazol	0,25-4	0,5-64	2/4	4/64
Otras levaduras* (14)				
Posaconazol	0,016-0,25	0,016-0,5	0,016/0,12	0,016/0,25
Fluconazol	0,12-32	0,25-64	2/4	16/64
Total (112)				
Posaconazol	0,016-8	0,016-8	0,016/0,016	8/8
Fluconazol	0,12-64	0,12-64	1/2	16/64

**C. famata* (3), *C. lusitanae* (2), *S. cerevisiae* (3), *C. lipolytica* (1), *B. capitatus* (1), *C. lambica* (1), *C. inconspicua* (1), *Geotrichum* spp. (1) y *P. omheri* (1).

Tabla 2. Intervalos de CMI para el fluconazol y el posaconazol obtenidos a las 24 y 48 horas de incubación de la placa, en las especies de levaduras menos habituales.

Especie (nº cepas)	Intervalo CMI (mg/l) 24/48 h	
	Fluconazol	Posaconazol
<i>C. famata</i> (3)	0,5-4/4-64	0,016-0,03/0,016-0,12
<i>C. lusitaniae</i> (2)	0,12-0,25/0,25-2	0,016/0,016
<i>S. cerevisiae</i> (3)	4-16/4-16	0,016-0,12/0,016-0,25
<i>C. lipolytica</i> (1)	0,25/1	0,016/0,016
<i>B. capitatus</i> (1)	16/16	0,016/0,016
<i>C. inconspicua</i> (1)	16/32	0,016/0,03
<i>Geotricum</i> sp. (1)	16/32	0,25/0,5
<i>P. omheri</i> (1)	1/1	0,016/0,016

En la Tabla 3 se presentan los tres fenotipos encontrados en nuestro estudio. Del fenotipo 1 (posaconazol CMI ≥ 8 mg/l, fluconazol R), la especie más frecuente fue *C. albicans*; sin embargo, del fenotipo 2 (posaconazol CMI ≥ 8 mg/l, fluconazol S) la especie más frecuente fue *C. tropicalis*. En el fenotipo 3, frente al cual el posaconazol tiene unas CMI bajas y son levaduras resistentes al fluconazol, se encuentran especies tales como *C. guilliermondii* y *C. famata*.

Tiempo de incubación

Se valoraron las diferencias entre las CMI obtenidas a las 24 y 48 horas de incubación en función del antibiótico y de la especie de levadura (Tablas 1, 2 y 4). La CMI de fluconazol y posaconazol no cambió ($\pm 1 \log_2$) con el tiempo de incubación en el 61,3% y el 67,7% de las cepas de *C. albicans*, respectivamente. Considerando los puntos de corte del NCCLS para el género *Candida*, sólo 7 de las 17 cepas de *C. albicans* resistentes al fluconazol fueron resistentes a las 24 horas (CMI ≥ 64 mg/l). En 9 cepas la CMI estuvo comprendida entre 0,25 y 1 mg/l, y en otra fue de 16 mg/l; sin embargo, la CMI de posaconazol fue ≥ 8 mg/l en 13 cepas a las 24 horas y en 18 cepas a las 48 horas.

Para *C. tropicalis* la equivalencia entre ambas lecturas fue del 64,7% y el 88,1% para fluconazol y posaconazol, respectivamente. Hubo una cepa sensible al fluconazol a

las 24 horas pero resistente a las 48 horas, y otra cepa que fue resistente ya a las 24 horas. Para el posaconazol se mantuvieron constantes las 8 cepas con CMI ≥ 8 mg/l en los dos tiempos de lectura. En *C. parapsilosis* la equivalencia para los dos azoles fue mayor que en otras especies, con un 78,8% para fluconazol y el 100% para posaconazol, y no se observaron resistencias. Las cepas de *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. famata* mantuvieron las CMI dentro del intervalo de $\pm 1 \log_2$ en el 50% de las cepas; sin embargo, en las dos últimas especies hubo una cepa sensible al fluconazol a las 24 horas y resistente a las 48 horas.

DISCUSIÓN

La mayoría de los trabajos publicados hasta el momento estudian cepas que no siempre han producido un episodio de candidemia, y son estudios realizados en otros países, por lo que no se tiene un conocimiento amplio de la sensibilidad a este nuevo azol de las cepas aisladas en nuestro entorno.

Para el posaconazol no se han establecido puntos de corte de sensibilidad, pero la distribución de las CMI nos diferencia claramente dos poblaciones: cepas que se inhiben con $\leq 0,016$ mg/l y otras que requieren CMI ≥ 8 mg/l. Entre estas dos poblaciones hay muy pocas cepas con CMI comprendida entre 0,03 y 1 mg/l, distribuidas en las especies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. famata*, fundamentalmente. Por tanto, para efectos comparativos con el fluconazol, consideramos resistentes al posaconazol, desde un punto de vista microbiológico, aquellas cepas que se inhibieron con una concentración ≥ 8 mg/l.

En la distribución de las CMI de los dos azoles estudiados se observa un gran paralelismo, ya que las cepas que se inhiben con concentraciones bajas de fluconazol también se inhiben con concentraciones bajas de posaconazol.

De las 17 cepas de *C. albicans* resistentes al fluconazol, 16 se inhibieron con ≥ 8 mg/l de posaconazol, lo que indica que la resistencia cruzada no es total. En el caso de *C. parapsilosis*, la actividad del posaconazol fue muy buena (CMI $\leq 0,016$ mg/l en el 96,7% de las cepas) e incluso más favorable que con fluconazol, lo que coincide con lo des-

Tabla 3. Fenotipos de *Candida* spp. y sensibilidad al posaconazol y al fluconazol (sólo cepas con algún tipo de resistencia).

Fenotipo (nº cepas)	Especie (nº cepas)
Fenotipo 1: Posa R-Fluco R (18)	<i>C. albicans</i> (17), <i>C. tropicalis</i> (1)
Fenotipo 2: Posa R-Fluco S (10)	<i>C. albicans</i> (3), <i>C. tropicalis</i> (7)
Fenotipo 3: Posa S-Fluco R (6)	<i>C. albicans</i> (2), <i>C. tropicalis</i> (1), <i>C. guilliermondii</i> (1), <i>C. famata</i> (2)

Tabla 4. Influencia del tiempo de lectura en la categorización de las especies de *Candida* con resistencia al fluconazol o una CMI de posaconazol ≥ 8 mg/l.

Especie (nº cepas)	Resistencia al fluconazol		CMI posaconazol ≥ 8 mg/l	
	24 horas (%)	48 horas (%)	24 horas (%)	48 horas (%)
<i>C. albicans</i> (32)	7 (21,8)	17 (53,1)	13 (40,6)	18 (56,2)
<i>C. tropicalis</i> (17)	1 (5,8)	2 (11,6)	8 (47)	8 (47)
<i>C. parapsilosis</i> (33)	0	0	0	0
<i>C. glabrata</i> (8)	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (8)	0	1 (14,3)	0	0
<i>C. famata</i> (3)	0	1 (33,3)	0	0
Total: (101)	8	21	21	26

crito por otros autores (20-22), aunque Pfaller ya encontró, en 1998, un valor máximo del intervalo de CMI de posaconazol de 8 mg/l, valor no obtenido por nosotros en ningún caso (23). Las cepas de *C. parapsilosis* estudiadas proceden, en su mayoría, de neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos, para quienes el antifúngico de elección suele ser la amfotericina B debido a la gravedad del cuadro clínico, por lo que en principio no deben considerarse con exposición previa a azoles; sin embargo, al haberse determinado los cuidados de enfermería como uno de los principales factores de riesgo en la adquisición de *C. parapsilosis* por parte de estos enfermos, es de suponer que son cepas de origen nosocomial, con gran presión antifúngica, por lo que podrían presentar resistencia intrínseca (24). Las cepas son también sensibles al fluconazol, aunque con CMI más elevadas que las de posaconazol. Estos datos hacen suponer que el posaconazol podría considerarse un antifúngico de elección en tales neonatos.

El posaconazol tiene unos valores de CMI elevados para *C. tropicalis*, e incluso la CMI₅₀ a las 24 y 48 horas es mayor que para fluconazol, lo que indica, según nuestros datos, que para esta especie el posaconazol no presenta una buena actividad. En la literatura encontramos trabajos que coinciden con nuestros resultados (21) y otros que encuentran CMI₉₀ más bajas de posaconazol que de fluconazol, aunque estos últimos también obtienen valores de CMI de posaconazol que indican una baja actividad (16, 20, 23).

Frente a *C. glabrata* y *C. guilliermondii* la actividad del posaconazol es buena. Para la primera, los datos obtenidos con fluconazol en otros trabajos encuentran intervalos de CMI más bajos que los aquí presentados, mientras que la CMI del posaconazol es similar a la obtenida por nosotros y siempre inferior a la del fluconazol (16, 20-23). Para *C. guilliermondii* los intervalos de CMI del posaconazol no sobrepasan el valor de 0,12 mg/l, mientras que los del fluconazol alcanzan valores de 64 mg/l. La CMI₉₀ (0,12 mg/l) del

posaconazol para *C. guilliermondii* confirma la buena actividad descrita también por otros autores (20).

El posaconazol parece ser una buena alternativa al fluconazol en *S. cerevisiae*, *C. famata*, *C. lusitaniae* y *C. lypolitica*; sin embargo, otros autores encuentran peores resultados para posaconazol en estas especies (20, 22).

El tiempo de incubación es un parámetro esencial a la hora de detectar especies resistentes, y en especial a los azoles, debido al llamado "efecto cola". Algunos autores indican que, considerando la buena correlación entre ambas lecturas y que la de 24 horas se correlaciona mejor con los resultados *in vivo* obtenidos en animales, y elimina el error de interpretación de CMI por el "efecto cola", podría sustituirse ésta por la de 48 horas establecida en el documento M-27A del NCCLS (25-28). Según nuestros datos, en general, el tiempo de lectura tiene menos influencia con posaconazol que con fluconazol, aunque varía en función de la especie de *Candida*; así, las CMI de posaconazol para *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son prácticamente iguales independientemente del tiempo de lectura, lo cual, en el caso de la primera, posiblemente se debe a su gran sensibilidad al antifúngico, y en el caso de la segunda justamente por lo contrario. *C. albicans* es la especie en que más influencia tiene el tiempo de lectura con ambos azoles: sólo 7 de las 17 cepas resistentes al fluconazol lo fueron ya a las 24 horas; de las 10 cepas discrepantes, 9 eran sensibles y una sensible dependiendo de la dosis. En el caso del posaconazol, con ≥ 8 mg/l se inhibieron 13 cepas a las 24 horas y 18 cepas a las 48 horas. Con *C. tropicalis* se obtuvo una cepa resistente al fluconazol a las 24 horas y dos cepas a las 48 horas. Por tanto, parece aconsejable realizar las lecturas a las 24 horas y a las 48 horas para que al realizar los estudios de correlación *in vivo* pueda determinarse cuál es el tiempo de lectura que mejor se correlaciona con los resultados *in vitro*.

En resumen, el posaconazol tiene buena actividad sobre especies de *Candida* como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. famata*, sobre *S. cerevisiae* y *C. guilliermondii*, y muy buena actividad frente a *C. parapsilosis*, lo que se traduce en una alternativa al tratamiento con fluconazol en neonatos prematuros y niños en general, en los cuales *C. parapsilosis* tiene una prevalencia del 50% (29); en pacientes inmunodeprimidos, donde *C. glabrata* es habitual; y en pacientes con nutrición parenteral, donde *C. guilliermondii* es el agente causal de candidemia más frecuente (29).

BIBLIOGRAFÍA

- Anaissie, E. *Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review*. Clin Infect Dis 1992; 14: S43-S53.
- Hadley, S., Karchmer, A.W. *Fungal infections in solid organ transplant recipients*. Infect Dis Clin N Am 1995; 9: 1045-1074.
- Morrison, V.A., Haake, R.J., Weisdorf, D.J. *The spectrum on non-Candida fungal infections following bone marrow transplantation*. Medicine (Baltimore) 1993; 72: 78-89.
- Khoo, S.H., Denning, D.W. *Invasive aspergillosis in patients with AIDS*. Clin Infect Dis 1994; 19: S41-S48.
- Walsh, T.J., González, C., Roilides E. y cols. *Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: New epidemiologic patterns, emerging pathogens, and improved outcome with antifungal therapy*. Clin Infect Dis 1995; 20: 900-906.
- Barchiesi, F., Tortorano, A.M., Falconi, L. y cols. *In-vitro activity of five antifungal agents against uncommon clinical isolates of Candida spp*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 295-299.
- Nguyen, M.H., Peacock J.E., Morris A.J. y cols. *The changing face of candidemia: Emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance*. Am J Med 1996; 100: 617-623.
- Jarvis, W.R. *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species*. Clin Infect Dis 1995; 20: 1526-1530.
- Patterson, T.F., Andriole, V.T., Zervos, M.J. y cols. *The epidemiology of pseudallescheriasis complicating transplantation: Nosocomial and community-acquired infection*. Mycoses 1990; 33: 297-302.
- Dixon, D.M., McNeil, M.M., Cohen, M.L. y cols. *Fungal infections: A growing threat*. Public Health Rep 1996; 111: 226-235.
- Galgiani, J.N., Lewis, M.L. *In vitro studies of activities of the antifungal triazoles SCH56592 and itraconazole against Candida albicans, Cryptococcus neoformans, and other pathogenic yeasts*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 180-183.
- Law, D., Moore, C.B., Denning, D.W. *Activity of SCH 56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against Candida spp*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2310-2311.
- Oakley, K.L., Morrissey, G., Denning, D.W. *Efficacy of SCH-56592 in a temporarily neutropenic murine model of invasive aspergillosis with an itraconazole-susceptible and an itraconazole-resistant isolate of Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1504-1507.
- Perfect, J.R., Cox, G.M., Dodge, R.K. y cols. *In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1910-1913.
- Lutz, J.E., Clemons, K.V., Aristizabal, B.H. y cols. *Activity of the triazole SCH56592 against disseminated murine coccidioidomycosis*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1558-1561.
- Espinel-Ingroff, A. *Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH 56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeast*. J Clin Microbiol 1997; 36: 2950-2956.
- Marco, F., Pfaller, M.A., Messer, S.A. y cols. *In vitro activity of a new triazole antifungal agent, SCH 56592, against clinical isolates of filamentous fungi*. Mycopathologia 1998; 141: 73-77.
- Oakley, K.L., Moore, C.B., Denning, D.W. *In vitro activity of SCH 56592 and comparison with activities of amphotericin B and itraconazole against Aspergillus spp*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1124-1126.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- Barchiesi, F., Arzeni, D., Fothergill, A.W. y cols. *In vitro activities of the new antifungal triazole SCH 56592 against common and emerging yeast pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 226-229.
- Cacciapuoti, A., Loebercnberg, D., Corcoran, E. y cols. *In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against Aspergillus and Candida*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2017-2022.
- Pfaller, M.A., Messer, S., Jones, R.N. *Activity of a new triazole, SCH 56592, compared with those of four other antifungal agents tested against clinical isolates of Candida spp. and Saccharomyces cerevisiae*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 233-235.
- Pfaller, M.A., Messer, S.A., Hollis, R.J. y cols. *In vitro susceptibilities of Candida bloodstream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, SCH 56592, and voriconazole*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3242-3244.
- Saiman, L., Ludington, E., Pfaller, M. y cols. *Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 319-324.
- Anaissie, E., Paetznick, V., Bodey, G.P. *Fluconazole susceptibility testing of Candida albicans: Microtiter method that is independent of inoculum size, temperature, and time of reading*. Antimicrob Agents Chemother 199; 35: 1641-1646.
- Espinel-Ingroff, A. *Is it necessary to incubate 48 h to determine the susceptibilities of Candida albicans against fluconazole and itraconazole*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998; Abstract J-118.
- Lozano-Chiu, M., Arikan, S., Paetznick, V.L. y cols. *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: 2755-2759.
- Uzun, O., Arikan, S., Kocagöz, S. y cols. *Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University Hospital and effect of time of reading*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38: 101-107.
- Cantón, E., Viudes, A., Pemán, J. *Infección sistémica nosocomial por levaduras*. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 51-55.