

Revisión

Actividad *in vitro* del voriconazol frente a levaduras y algas con los nuevos puntos de corte del patrón de resistencia

J. Pemán¹, E. Cantón², E. Calabuig³, M. Bosch¹, A. Valentín¹, A. Viudes⁴ y M. Gobernado¹

¹Servicio de Microbiología y Unidades de ²Microbiología Experimental y ³Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia; ⁴Departamento Médico, Pfizer, Madrid

RESUMEN

El voriconazol es un triazol de segunda generación derivado del fluconazol, pero con una potencia y espectro de actividad mayores, con buena actividad *in vitro* sobre las especies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, otros hongos filamentosos y hongos dimórficos. Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Inicialmente fue aprobado en 2002 por la Food and Drug Administration (FDA) para su utilización en el tratamiento de la aspergilosis invasora y de las infecciones por *Fusarium* y *Scedosporium apiospermum* en caso de intolerabilidad o resistencia a otros antifúngicos; posteriormente, tanto en EE.UU. como en Europa se aprobó para tratar la candidiasis esofágica, la candidemia en los pacientes no neutropénicos y las candidiasis diseminadas de piel, abdomen, riñón, vejiga y heridas. Recientemente, el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) ha establecido los puntos de corte provisionales para el voriconazol, según los cuales una cepa se clasifica como sensible si la CMI es ≤ 1 mg/l, sensible dependiendo de la dosis si la CMI es 2 mg/l y resistente si la CMI es ≥ 4 mg/l. Según esta nueva información, hemos revisado los trabajos publicados en la literatura sobre la actividad *in vitro* del voriconazol frente a levaduras y algas, comparándola con la de fluconazol e itraconazol. Incluimos un total de 27.340 aislamientos de levaduras, 24.177 del género *Candida*, 2.726 del género *Cryptococcus*, 453 de otros géneros y 104 Prototheca. Aproximadamente, el porcentaje de resistencia de las levaduras al voriconazol es del 1%, y el 71% de los aislamientos resistentes al fluconazol son sensibles al voriconazol.

Palabras clave: Voriconazol - Fluconazol - Antifúngicos - Levaduras - Resistencia

In vitro activity of voriconazole against yeast and algae isolates according to new resistance pattern break points

SUMMARY

Voriconazole is a second-generation triazole derived from fluconazole but with greater potency and spectrum of activity, showing good *in vitro* activity against *Candida*, *Cryptococcus* and *Aspergillus* species, and other filamentous and dimorphic fungi. It can be administered orally or intravenously. It was initially approved in 2002 by the U.S. Food and Drug Administration as a treatment option for invasive aspergillosis and *Fusarium* and *S. apiospermum* infections showing resistance or intolerance to other antifungals; later on, it also received approval in the United States and Europe as a treatment option for esophageal candidiasis; candida infection in non-neutropenic patients; disseminated candidiasis of skin, abdomen, kidney and bladder; and injuries. Recently, the Clinical Laboratory Standard Institute established some provisional break points for voriconazole, classifying isolates with an MIC ≤ 1 mg/l as susceptible, those with a 2 mg/l MIC as susceptible-dose dependent, and those with an MIC ≥ 4 mg/l as resistant. In line with these new data, we performed a systematic review of literature on *in vitro* activity of voriconazole against yeast and algae isolates, and compared it to that of fluconazole and itraconazole. The review included a total of 27,340 yeast isolates, 24,177 of *Candida* species, 2,726 of *Cryptococcus* species, 453 of other species, and 104 Prototheca. The yeast isolates resistant to voriconazole is approximately 1%, and 71% of fluconazole-resistant isolates are susceptible to voriconazole.

Key words: Voriconazole - Fluconazole - Antifungals - Yeast isolates - Resistance

INTRODUCCIÓN

El voriconazol es un triazol de segunda generación derivado del fluconazol, pero con una potencia y espectro de actividad mayores. Molecularmente se diferencia por la sustitución de un anillo triazol por una fluoropirimidina, y por la adición de un grupo α -metilo en la cadena propílica que une el anillo triazol con la fluoropirimidina, lo que le confiere una mayor actividad fungicida frente a los hongos filamentosos (1-7) (Fig. 1). El voriconazol posee una buena actividad *in vitro* sobre las especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, otros hongos filamentosos y hongos dimórficos (8-11). Su mecanismo de acción es similar al del resto de los azoles: inhibe la síntesis de ergosterol mediante la inhibición de la 14 α -desmetilasa, enzima dependiente del citocromo P450. La falta de ergosterol debilita la integridad y la función de la membrana celular fúngica y, como resultado, se produce una acumulación de precursores del esterol, tóxicos para la célula, que contribuyen a la actividad antifúngica del fármaco (12).

El voriconazol fue aprobado en 2002 por la *Food and Drug Administration* (FDA) americana para su utilización en el tratamiento de la aspergilosis invasora y de infecciones por *Fusarium* y *Scedosporium apiospermum* en caso de intolerabilidad o resistencia a otros antifúngicos. En noviembre de 2003 se aprobó su uso para tratar la candidiasis esofágica, y a finales de diciembre de 2004 la FDA permitió su utilización como tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y en las candidiasis diseminadas de piel, abdomen, riñón, vejiga y heridas (13). En Europa, el voriconazol fue aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA), en 2002, para el tratamiento de la aspergilosis invasora, las infecciones invasoras graves por *Candida* resistentes al fluconazol (incluida *Candida krusei*) y las infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.; en 2005 se ampliaron sus indicaciones al tratamiento de las candidemias en pacientes no neutropénicos (14).

El voriconazol se puede administrar por vía oral o intravenosa; tras su administración oral en ayunas se absor-

be rápidamente, alcanzando una concentración plasmática máxima en unas dos horas, con una biodisponibilidad relativa de hasta el 96% (15). Al contrario que el itraconazol y el posaconazol, la absorción no se altera por las variaciones del pH gástrico, pero las comidas ricas en grasa reducen la biodisponibilidad en un 22%, expresada como área bajo la curva (16). La concentración plasmática estable se consigue tras cinco días de tratamiento oral o intravenoso, pero puede lograrse en un día si se administra una dosis de carga de 6 mg/kg/12 horas.

Recientemente, el *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI, antes NCCLS) ha establecido los puntos de corte provisionales para el voriconazol (*Minute of CLSI Antifungal Subcommittee Meeting*, 2005), según los cuales una cepa se clasifica como sensible si la CMI es ≤ 1 mg/l, sensible dependiendo de la dosis si la CMI es 2 mg/l y resistente si la CMI es ≥ 4 mg/l (17, 18).

A la luz de esta nueva información, el objetivo del presente estudio ha sido revisar los trabajos publicados sobre la actividad *in vitro* del voriconazol frente a levaduras, compararla con la del fluconazol y el itraconazol, y determinar el porcentaje de cepas resistentes al voriconazol en cada trabajo revisado. En ciertos casos esto no ha sido posible, ya que algunos autores no indican el número de cepas que se inhiben con concentraciones de voriconazol ≥ 4 mg/l, o bien sólo refieren las que se inhiben con ≥ 1 mg/l.

Esta revisión presenta, de forma resumida, los datos de la actividad *in vitro* del voriconazol sobre levaduras y algas publicados con posterioridad al año 1999, excepto para aquellas especies con pocos aislamientos, de las que se han incluido publicaciones anteriores.

Se realizó una revisión de la literatura mediante la búsqueda sistemática de los términos voriconazol, levaduras, algas, sensibilidad y actividad *in vitro* en la base de datos *Medline* de la *National Library of Medicine* de EE.UU., desde 2000 hasta 2005. Se seleccionaron únicamente aquellos datos obtenidos de acuerdo con las recomendaciones del CLSI para estudiar la sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos (19).

Se incluyó un total de 27.340 aislamientos de levaduras, 24.177 del género *Candida*, 2710 del género *Cryptococcus* y 453 de otros géneros, todos ellos procedentes de diferentes tipos de muestras clínicas (esputo, sangre, orina, orofaringe, heces, catéter, vaginal, cutáneo, lavado broncoalveolar, etc.).

Las especies de *Candida* revisadas fueron 10.744 *C. albicans*, 5683 *C. glabrata*, 2802 *C. parapsilosis*, 1964 *C. tropicalis*, 1387 *C. krusei*, 605 *C. lusitaniae*, 377 *C. guilliermondii*, 345 *C. dubliniensis* y 270 de distintas especies incluidas dentro del grupo "otras". En la Tabla 1 se resumen los datos de la actividad *in vitro* del voriconazol, el fluconazol y el itraconazol frente a las diferentes especies evaluadas.

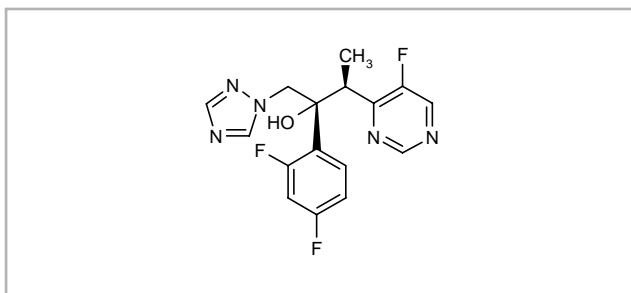


Figura 1. Estructura química del voriconazol.

Tabla 1. Actividad *in vitro* de voriconazol, itraconazol y fluconazol sobre 27.340 aislamientos clínicos de levaduras y 104 algas.

Género y especie (n)	Azol	Intervalo CMI	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Ref.
<i>Arxiozyma telluris</i> (6)	VOR	0,03-0,5	0,12		100
	ITR	0,03-0,5	0,11		
<i>Candida albicans</i> (10.744)	VOR	0,008->64	0,008-0,5	0,016-2	7, 10, 20-23, 37, 100-113
	ITR	0,016-16	0,016-2	0,06-8	
	FLU	0,06->64	0,25-1	0,25-64	
<i>C. cifferii</i> (6)	VOR	0,12-0,5	0,25		114
	ITR	0,5-2		1	
	FLU	32->64		64	
<i>C. colliculosa</i> (1)	VOR	0,25			115
<i>C. dubliniensis</i> (345)	VOR	≤0,008-8	≤0,008-0,125	0,030-0,125	7, 23, 72, 100, 109, 115-118
	ITR	0,015->16	0,03-0,25	0,06-1	
	FLU	0,125-64	0,125-0,5	0,125-64	
<i>C. famata</i> (22)	VOR	0,008-1		0,03-0,5	7, 72, 114, 118
	ITR	0,06-2	0,5	0,12-1	
	FLU	0,25-64	0,5-8	2-16	
<i>C. glabrata</i> (5683)	VOR	≤0,008-64	0,06-0,5	0,25-4	7, 10, 20, 21, 23, 35, 37, 100-102, 104-113, 119-125
	ITR	0,008-16	0,06-1	0,5-8	
	FLU	0,125-64	4-16	8-64	
<i>C. guilliermondii</i> (377)	VOR	0,008->8	0,06-0,125	0,25-0,5	7, 23, 35, 37, 72, 100, 105, 109, 118, 123
	ITR	0,015-0,5	0,12-1	0,25-1	
	FLU	0,25-64	2-4	8-16	
<i>C. haemulonii</i> (6)	VOR	0,12-16	8		100
	ITR	0,12-16			
<i>C. inconspicua</i> (6)	VOR	0,016-4	0,12		72, 100, 118
	ITR	0,12-8	0,5	>8	
	FLU	4->64	64	64	
<i>C. kefyr</i> (76)	VOR	0,008-0,125	0,015	0,03-0,06	37, 72, 104, 109, 114, 118
	ITR	0,06-0,25		0,25	
	FLU	0,008-0,125	0,015	0,03-0,06	
<i>C. krusei</i> (1387)	VOR	0,008-4	0,06-0,5	0,25-1	7, 10, 20, 21, 23, 35, 37, 72, 100, 101, 104-113, 118, 121, 123-125
	ITR	0,008-4	0,06-1	0,25-1	
	FLU	4-64	16-64	32-64	
<i>C. lambica</i> (8)	VOR	<0,03-0,5	<0,03		72, 114
	ITR	0,06-0,25	0,12		
	FLU	16->64	32		
<i>C. lipolytica</i> (24)	VOR	0,016-4	0,06	1-4	35, 72, 107, 109, 114, 118
	ITR	0,03-8	1	8	
	FLU	0,5-64	2-4	2-64	
<i>C. lusitaniae</i> (608)	VOR	0,008-4	0,008-0,03	0,016-0,5	7, 10, 20, 23, 35, 37, 72, 100, 105, 107, 109, 110, 118, 123-126
	ITR	0,008-2	0,03	0,06-0,25	
	FLU	0,06-64	0,25-1	1-64	
<i>C. norvegensis</i> (2)	VOR	0,12	0,12		72, 118
	ITR	0,25			
	FLU	16			
<i>C. parapsilosis</i> (2802)	VOR	0,008-8	0,008-0,06	0,015-4	7, 10, 10, 20, 21, 23, 35, 37, 72, 100-102, 104-113, 118, 124, 125, 127
	ITR	0,008-8	0,06-0,5	0,06-0,5	
	FLU	0,125-64	0,25-1	1-8	

Continúa →

Tabla 1. Actividad *in vitro* de voriconazol, itraconazol y fluconazol sobre 27.340 aislamientos clínicos de levaduras y 104 algas (continuación).

Género y especie (n)	Azol	Intervalo CMI	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Ref.
<i>C. pelliculosa</i> (62)	VOR	0,06-0,25	0,12	0,25-0,5	10, 35, 37, 72, 118
	ITR	0,12-1	0,25	0,5-1	
	FLU	2-8	4	8	
<i>C. rugosa</i> (52)	VOR	0,008-0,25	0,06-0,25	0,25	72, 100, 109, 114, 118, 123
	ITR	0,015-1	0,12-0,25	0,25	
	FLU	0,5-32	4-8	8-16	
<i>C. sake</i> (3)	VOR	0,016-8	0,5		72, 107
	ITR	0,5		0,5	
	FLU	4->128	4		
<i>C. sphaerica</i> (1)	VOR	0,03			109
	ITR	0,13			
	FLU	4			
<i>C. stellatoidea</i> (1)	VOR	0,125			114
	ITR	0,125			
<i>C. tropicalis</i> (1964)	VOR	0,008->32	0,03-0,5	0,06-32	7, 10, 20, 21, 23, 35, 37, 100-102, 104-113, 124, 125
	ITR	0,008-16	0,06-0,5	0,06-8	
	FLU	0,125-64	0,5-16	0,5-64	
<i>C. zeylanoides</i> (6)	VOR	0,007-0,25	0,12		118 72
	ITR	0,06-0,25			
	FLU	0,12-1	0,5	1	
<i>Cryptococcus albidus</i> (4)	VOR	0,25-4	0,5		100, 128
	ITR	0,03-1	0,4	1	
	FLU	0,5-256	9,8	64	
<i>C. laurentii</i> (16)	VOR	0,06-8	0,25	0,25	100, 128
	ITR	0,03-8	0,09	0,25	
	FLU	16-64	35,75	64	
<i>C. neoformans</i> (2687)	VOR	0,008->32	0,12-0,25	0,12-0,25	10, 37, 75, 100, 129, 130
	ITR	0,016-2	0,25	1	
	FLU	0,06-64	2-16	8-32	
<i>C. neoformans</i> var. <i>gatii</i> (19)	VOR	0,03-1	0,25		100
	ITR	0,12-2	0,31		
	ITR	0,06-8	0,16		
<i>Geotrichum candidum</i> (9)	VOR	0,03-4	0,5		100
	ITR	0,12-8	0,25		
<i>G. capitatum</i> (46)	VOR	0,016-2	0,12	0,25	99, 100
	ITR	0,03-2	0,125	0,25	
	FLU	1-32	8	8	
<i>Hansenula anomala</i> (5)	VOR	0,12-0,25	0,25		114
	ITR	0,25-1	0,5		
	FLU	2-4	2		
<i>Kloaekera apis</i> (1)	VOR	0,25			115
<i>Malassezia</i> spp. (70)	VOR	<0,03-0,12	<0,03	<0,03-0,06	131
	ITR	0,015-0,06	0,03	0,06	
	FLU	0,25-4	0,5-4	1-4	
<i>Pichia</i> spp. (11)	VOR	0,03-0,5	0,06	0,25	100, 115
	ITR	0,06-0,5			

Tabla 1. Actividad *in vitro* de voriconazol, itraconazol y fluconazol sobre 27.340 aislamientos clínicos de levaduras y 104 algas (continuación).

Género y especie (n)	Azol	Intervalo CMI	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Ref.
<i>Rhodotorula glutinis</i> (33)	VOR	<0,06-4	2	4	81, 100, 115, 128, 132
	ITR	0,12-32	2	16-32	
	FLU	32->64	>64	>64	
<i>R. mucilaginosa (rubra)</i> (53)	VOR	<0,06-16	2	8	81, 100, 114, 132, 133
	ITR	0,0616	2-4	8-16	
	FLU	0,5-64	64	64	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (48)	VOR	0,06-2	0,12	1	37, 100, 114
	ITR	0,12-16	0,5		
	FLU	0,25->64	2	64	
<i>Sporobolomyces salmonicolor</i> (3)	VOR	0,25-4			114, 128
	ITR	0,03-0,06	0,03	0,06	
	FLU	64-256	>64	>64	
<i>Torulospira delbrueckii</i> (3)	VOR	0,06-4	0,12		100
	ITR	0,12-4			
<i>Trichosporon asahii</i> (71)	VOR	0,06-8	<0,03-0,06	0,03-0,25	93, 100, 114, 115, 128, 134
	ITR	0,03->16	0,12-2	0,5-4	
	FLU	0,25->64	2	64	
<i>T. asteroides</i> (2)	VOR	<0,03-0,12			134
	ITR	0,25-0,5	0,35		
	FLU	0,5-1	0,71		
<i>T. cutaneum</i> (8)	VOR	0,06-8	0,06	0,012	100, 134
	ITR	0,016-8			
	FLU	0,5			
<i>T. dulcitum</i> (2)	VOR	0,25-1	0,5		134
	ITR	1-2	1,41		
	FLU	16			
<i>T. inkin</i> (13)	VOR	0,03-0,5	0,12	0,5	90, 134
	ITR	0,06-2	0,25	1	
	FLU	1-32	2	8	
<i>T. mucoides</i> (31)	VOR	0,03-8	0,25	1	100, 115, 134
	ITR	0,03-8			
	FLU	2,0-16	5,66		
<i>Yarrowia lipolytica</i> (8)	VOR	0,016-2	0,25		100
	ITR	0,12-2	0,7		
<i>Prototheca wickerhamii</i> (104)	VOR	<0,008-0,5	0,12	0,5	135
	ITR	0,5-16	1	1	
	FLU	64-256	64	256	

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE *CANDIDA ALBICANS*

C. albicans es la especie que se aísla con mayor frecuencia en casi todo tipo de muestras clínicas y unidades de hospitalización. Puede ser un comensal o invadir órganos profundos, y es la levadura más frecuentemente aislada en los hemocultivos. Además, *C. albicans* es capaz de colonizar y desarrollar biopelículas sobre diferentes tipos

de materiales biológicos tales como prótesis, implantes, tubos endotraqueales, marcapasos y catéteres.

En la presente revisión se han incluido 10.744 aislamientos de esta especie, sensibles y resistentes al fluconazol. El voriconazol ha mostrado ser muy activo sobre *C. albicans*; la CMI₉₀ en la mayoría de las publicaciones es <0,125 mg/l, oscilando entre 0,016 y 2 mg/l, aunque este último valor sólo se ha obtenido en dos trabajos (20, 21).

En general, los aislamientos de *C. albicans* resistentes al fluconazol son sensibles al voriconazol, aunque con CMI más elevadas. Algunos autores han observado que los aislamientos con fenotipo de resistencia al fluconazol y el itraconazol son también resistentes al voriconazol (22, 23). En los trabajos que indican el número de aislamientos inhibidos con 2 y ≥ 4 mg/l de voriconazol, se observa que el 1% de *C. albicans* son resistentes y el 0,81% presentan sensibilidad disminuida.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE *CANDIDA PARAPSILOSIS*

C. parapsilosis es un patógeno nosocomial importante, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, incluyendo fungemias, endocarditis, artritis sépticas y peritonitis (24). En España e Italia es la segunda especie de *Candida* en las infecciones hematógenas nosocomiales, siendo la prevalencia de candidemias por *C. parapsilosis* mayor (36% y 31%, respectivamente) que en el resto de Europa y Norteamérica (25, 26). *C. parapsilosis* es una especie ubicua y frecuentemente coloniza la piel. Además, presenta una gran capacidad para adherirse a las superficies de los dispositivos intravasculares y prolifera rápidamente en soluciones ricas en glucosa (27). Se han observado brotes epidémicos causados por esta especie relacionados con el uso de bolsas de nutrición parenteral, catéteres intravasculares, monitores de presión arterial y otros dispositivos (28, 29). A diferencia de las infecciones profundas producidas por otras especies, como *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, de origen endógeno, las causadas por *C. parapsilosis* se asocian generalmente con una fuente externa: el medio ambiente o las manos del personal sanitario (24).

Recientes estudios multicéntricos siguen confirmando la gran sensibilidad de esta especie al fluconazol y al resto de los azoles (30, 31). La mayoría de los 2802 aislamientos de *C. parapsilosis* incluidos en la presente revisión eran sensibles al fluconazol (CMI₉₀ <8 mg/l) y al voriconazol (CMI₉₀ ≤ 4 mg/l), y sólo en un estudio la CMI₉₀ del voriconazol fue de 4 mg/l (10).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE *CANDIDA GLABRATA*

En los últimos años, *C. glabrata* ha emergido como un patógeno oportunista y potencialmente resistente a los antifúngicos. Además, en EE.UU. la incidencia de *C. glabrata* como causa de sepsis en pacientes críticos ha aumentado notablemente desde 1993 (32, 33). Sin embargo, estudios de otras partes del mundo sugieren que el incremento de

esta especie es menor que en EE.UU., y no es tan resistente al fluconazol como en los aislamientos estadounidenses (21, 34, 35). El estudio ARTEMIS, que reúne aislamientos causantes de infección invasora de *C. glabrata* procedentes de cuatro regiones geográficas diferentes (Norteamérica, Europa, Latinoamérica y Asia-Pacífico), demuestra que la actividad de los azoles sobre *C. glabrata* depende del área geográfica, siendo la región Asia-Pacífico la que presenta aislamientos más sensibles a los azoles (33). Además, también se ha observado que la sensibilidad de esta especie está ligada tanto a la edad del paciente (los aislamientos de pacientes ancianos son más resistentes) como al tipo de muestra (los aislamientos de sangre y orina son más resistentes, con CMI₉₀ de 4 mg/l, que los de origen respiratorio, con CMI₉₀ de 0,5 mg/l) (36, 37).

C. glabrata es menos sensible al fluconazol y a la amfotericina B que la mayoría de las otras especies de *Candida* (23, 38-40), y posee la capacidad de desarrollar resistencia a todos los azoles mediante la inducción de las bombas de expulsión expresadas por los genes CgCDR1 y PDH1 (41, 42). Por lo tanto, la exposición de *C. glabrata* a concentraciones subterapéuticas del fluconazol favorece la aparición de resistencias, pudiendo incrementarse la colonización y la infección por esta especie en los pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol (43).

En la Tabla 1 se resumen los resultados de sensibilidad de los 5683 aislamientos de *C. glabrata* revisados. En la mayoría de los estudios, la CMI₉₀ del fluconazol más frecuentemente observada es ≥ 32 mg/l y la del voriconazol ≤ 1 mg/l.

La resistencia cruzada a los azoles en esta especie es variable. El 13% de los aislamientos resistentes al fluconazol y al itraconazol (fenotipo RR) son sensibles al voriconazol (5, 33).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE *CANDIDA TROPICALIS*

C. tropicalis causa con más frecuencia infección sistémica en pacientes hematológicos que en pacientes con tumores sólidos, probablemente porque la quimioterapia empleada en estos últimos produce un menor daño en la mucosa digestiva (44, 45). Los factores predisponentes que se han asociado a la infección por esta especie son neutropenia, disbacteriosis intestinal y daño en la mucosa digestiva. Además, se ha sugerido que su gran capacidad invasora puede deberse a las proteinasas por ella producidas (46, 47). *C. tropicalis* origina lesiones embólicas cutáneas con mayor frecuencia que las otras especies, y las biopsias de estas lesiones pueden probar la diseminación de la enfermedad (48, 49).

De los 1964 aislamientos clínicos de *C. tropicalis* evaluados, el 5,3% no eran sensibles al fluconazol. La mayor parte de los aislamientos son sensibles a los tres azoles, siendo la CMI₉₀ más frecuente del itraconazol 0,5 mg/l y la del voriconazol 0,125 mg/l. Al igual que en *C. albicans* y *C. glabrata*, en esta especie se ha observado resistencia cruzada al voriconazol en los aislamientos con fenotipo de resistencia al fluconazol y al itraconazol (22, 23).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE CANDIDA KRUSEI

C. krusei, como agente causal de fungemia, es la especie asociada a mayor mortalidad (60%) (25), y supone el 2% a 3% de todas las fungemias por *Candida* (21, 31, 44, 50). Debido a su resistencia intrínseca al fluconazol, esta especie suele causar infecciones en unidades donde éste se utiliza como profilaxis (51, 52). Sin embargo, la colonización y la infección entre pacientes con neoplasias hematológicas por esta especie también se ha observado en algunos centros antes del uso del fluconazol (53, 54).

En la presente revisión, que incluye datos de 1387 aislamientos de *C. krusei*, el perfil de sensibilidad de esta especie se corresponde con el de un patógeno multirresistente, con resistencia intrínseca al fluconazol (CMI₉₀ ≥64 mg/l), pero no a los nuevos azoles como ravuconazol, posaconazol y voriconazol, cuya CMI₉₀ es de 0,5 mg/l. Por otra parte, con *C. krusei* no se observa resistencia cruzada entre el fluconazol y el voriconazol, ya que prácticamente el 100% de los aislamientos revisados son sensibles al voriconazol (CMI <4 mg/l).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE CANDIDA LUSITANIAE

C. lusitaniae suele causar fungemia en pacientes con neoplasias u otras condiciones de comorbilidad graves, pudiendo originar brotes en pacientes inmunodeprimidos (55). Algunos autores han referido la capacidad de esta especie para desarrollar resistencia a la amfotericina B durante el curso del tratamiento (40, 56); sin embargo, los datos de sensibilidad *in vitro* mediante *E-test*[®] (AbBiodisk, Solna) (57) de 103 cepas de *C. lusitaniae* publicados recientemente indican una tasa de resistencia muy baja (3%). Además, otros autores sugieren que la concentración mínima fungicida (CMF) es el parámetro que correlaciona mejor con la evolución de los pacientes tratados con amfotericina B (39, 58).

Habitualmente *C. lusitaniae* es muy sensible a los azoles. De los 608 aislamientos clínicos incluidos en la presente revisión, la mayoría fueron sensibles al fluconazol, al

itraconazol y al voriconazol (CMI₉₀ de 2, 0,25 y 0,06 mg/l, respectivamente).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE CANDIDA DUBLINIENSIS

C. dubliniensis es una nueva especie, identificada en 1995 e inicialmente asociada a candidiasis oral en pacientes VIH positivos (59). Está bioquímicamente relacionada con *C. albicans*, pero es génicamente diferente (60). Aunque en un principio se asoció sólo con la infección por el VIH, ya ha sido aislada como agente causal de fungemias en Norteamérica, Europa y Australia (61-63).

La mayoría de *C. dubliniensis* son sensibles a los azoles, pero se han observado aislamientos clínicos resistentes al fluconazol por sobreexpresión del gen *CdMDR1* en pacientes con sida tratados previamente con este azol (64, 65).

Nuestra revisión incluye información sobre la sensibilidad a los triazoles de 345 aislamientos de *C. dubliniensis*. Todas las cepas son altamente sensibles a los azoles (CMI₉₀ de fluconazol, itraconazol y voriconazol: 8, 0,25 y 0,03 mg/l, respectivamente), excepto dos (0,58%) que son resistentes al fluconazol.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE CANDIDA GUILLIERMONDII

La frecuencia de aislamiento de *C. guilliermondii* en hemocultivos es muy variable (0,4% a 17%), dependiendo del tipo de hospital y el área geográfica (50, 66). Esta especie se ha encontrado como causa de osteomielitis y de candidiasis hematogena diseminada en unidades de cuidados intensivos neonatales. Los tratamientos antineoplásicos, la neutropenia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos son reconocidos factores de riesgo para adquirir una fungemia por esta especie (67-71). El tratamiento de las infecciones causadas por esta especie puede presentar problemas especialmente en los pacientes inmunodeprimidos, ya que un elevado porcentaje de aislamientos tienen sensibilidad disminuida al fluconazol y al itraconazol (57, 72).

Aproximadamente el 10% de los 377 aislamientos de *C. guilliermondii* evaluados en esta revisión son resistentes al fluconazol (CMI >64 mg/l), mientras que sólo el 1,1% son resistentes al voriconazol.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

La criptococosis es una de las más frecuentes micosis oportunistas adquiridas en la comunidad. Aunque la me-

ningoencefalitis o la criptococemia pueden ocurrir en individuos sanos, la mayoría de las infecciones se observan en pacientes receptores de órganos, con neoplasias malignas e infectados por el VIH en estado avanzado (73).

Al igual que ocurre con *C. glabrata*, la sensibilidad a los antifúngicos de *C. neoformans* depende del área geográfica. Los aislamientos procedentes de África suelen ser más sensibles al fluconazol que los de Camboya, la India o España (74, 75). Además, la capacidad de melanogénesis de algunos aislamientos se considera un factor de virulencia y puede reducir notoriamente su sensibilidad a la amfotericina B y a la caspofungina (76). La resistencia *in vitro* de *C. neoformans* a los antifúngicos es poco frecuente y no ha aumentado en los últimos años; más bien se observa una tendencia a disminuir, pasando del 2% en el periodo 1990-1994 al 1% en 2000-2004 (11). Este hecho podría estar relacionado con el descenso de criptococosis en los pacientes VIH positivos tratados con antirretrovirales, tal y como se ha observado también con *C. albicans* en estos pacientes. Si se aplica el criterio de punto de corte de resistencia propuesto por Aller y cols. (≥ 16 mg/l) (77), el 25% de los aislamientos en EE.UU. y el 46% en España presentan sensibilidad disminuida al fluconazol (11, 75).

De los 2687 aislamientos clínicos de *C. neoformans* recogidos en la presente revisión, el 99,1% eran sensibles al voriconazol (CMI ≤ 1 mg/l). Es destacable la baja sensibilidad de *C. laurentii* a los azoles, por lo que se aconseja una correcta identificación de la especie implicada para instaurar el tratamiento adecuado.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE RHODOTORULA SPP.

Las tres especies del género *Rhodotorula*, *R. glutinis*, *R. mucilaginosa* (antes *R. rubra*) y *R. minuta*, se encuentran en el suelo, el aire y los productos lácteos, y como comensales en la piel, las uñas y las mucosas. Hasta hace poco tiempo este género era considerado como saprófito no virulento, pero en los últimos años se ha descrito su acción patógena en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos agresivos (78-80).

Hay muy pocos estudios publicados sobre la sensibilidad *in vitro* de *Rhodotorula* spp. a los antifúngicos sistémicos. Habitualmente los aislamientos son sensibles a la amfotericina B y a la 5-fluorocitosina, pero resistentes al fluconazol (CMI₉₀ 256 mg/l) (81). El itraconazol es moderadamente activo (CMI₉₀ de 1 mg/l), siendo la CMI del voriconazol cuatro veces superiores a la del itraconazol.

En la presente revisión se recogen 35 aislamientos de *R. glutinis* y 61 de *R. mucilaginosa*, y más del 50% eran resistentes a los azoles estudiados, especialmente *R. mucilaginosa*.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE SACCHAROMYCES CEREVISIAE

S. cerevisiae es una levadura de interés industrial utilizada en la elaboración del pan, la cerveza y el vino. Habitualmente se encuentra en las plantas y en el suelo, y puede formar parte de la flora normal del tubo digestivo, habiéndose aislado también en la orina, el aparato genital y la orofaringe. Hasta hace poco no era considerado como microorganismo patógeno, pero en los últimos años, debido al aumento de enfermos inmunodeprimidos, cada vez se comunican más infecciones por esta especie (82). El tratamiento con fármacos probióticos que incluyen *Saccharomyces boulardii* en su composición se ha identificado como factor de riesgo para sufrir fungemia, ya que actualmente *S. boulardii* se considera como una variante genotípicamente idéntica de *S. cerevisiae* (83-87). En algunos aislamientos de esta especie las CMI de fluconazol e itraconazol son elevadas (>8 mg/l); en cambio, las de amfotericina B y 5-fluorocitosina son bajas. Por ello, estos dos antifúngicos han sido usados habitualmente en el tratamiento de las fungemias por *S. cerevisiae*. Un porcentaje no despreciable de los aislamientos de esta especie no crecen bien en el medio RPMI 1640 utilizado en las pruebas de sensibilidad; los valores de las CMI obtenidos en otros medios (YNB) suelen ser una o dos diluciones más elevados que los obtenidos con RPMI (88).

La totalidad de los 48 *S. cerevisiae* evaluados en esta revisión, que incluyen aislamientos resistentes al fluconazol, fueron sensibles al voriconazol y sólo uno se inhibió con 2 mg/l (sensible dependiendo de la dosis).

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE TRICHOSPORON SPP.

Trichosporon es una levadura ubicua que puede formar parte de la flora normal de la boca, la piel y las uñas. Puede producir fungemias asociadas a catéter en enfermos neutropénicos, y también se puede aislar en el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias. Actualmente, el género *Trichosporon* incluye varias especies patógenas; *Trichosporon asahii* (antes *T. beigeli*) y *T. mucoides* son causa reconocida de infecciones invasoras, aunque otras especies también se han descrito como causa de infecciones profundas y asociadas con una alta tasa de mortalidad (89, 90).

Trichosporon spp. es la causa más frecuente de infección por levaduras no *Candida* en pacientes con neoplasias hematológicas, provocando infecciones con una tasa de mortalidad superior al 80% (91). Por otra parte, la habitual resistencia de *T. asahii* a la amfotericina B es una amenaza añadida para los pacientes no neutropénicos, aunque los nuevos triazoles parecen ser más activos que el fluconazol frente a la mayoría de las especies de este género (92, 93).

Los estudios de sensibilidad *in vitro* de *Trichosporon* son limitados y generalmente incluyen un número reducido de aislamientos (Tabla 1). Los azoles en general, y particularmente el voriconazol, tienen una actividad superior a la amfotericina B. En la presente revisión se hallaron datos de sensibilidad *in vitro* de 148 aislamientos de *Trichosporon*. Aunque la mayoría de las especies son sensibles a los tres azoles revisados, *T. asahii* y *T. inkin* son las más sensibles. También se ha descrito actividad fungicida del voriconazol sobre algunos aislamientos (93). El 30% de los 31 *T. mucoides* revisados son resistentes al fluconazol y algunos de ellos son también resistentes al itraconazol, pero la mayoría son sensibles al voriconazol.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE *BLASTOSCHIZOMYCES CAPITATUS*

Entre las levaduras consideradas como patógenos oportunistas, *Blastoschizomyces capitatus* (previamente conocido como *Geotrichum capitatum*; teleomorph, *Dipodascus capitatus*) es una rara especie que produce infección sistémica grave en pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos con neoplasias hematológicas (94-96). Está ampliamente distribuida en la naturaleza y puede encontrarse como parte de la flora cutánea normal. La infección por *B. capitatus* se presenta de forma similar a la causada por *Trichosporon* spp.: brotes en pacientes neutropénicos (36% de los episodios), fungemias con diseminación multiorgánica (incluyendo el cerebro) y alta tasa de mortalidad (60% a 80%) (97).

Los datos de sensibilidad de *B. capitatus* son limitados, pero se ha descrito resistencia al fluconazol y sensibilidad disminuida a la amfotericina B (98, 99). De los 46 aislamientos clínicos de *B. capitatus* recogidos en esta revisión, 16 eran resistentes al fluconazol; sin embargo, las CMI₉₀ de itraconazol y voriconazol son 0,25 mg/l y 0,25 mg/l, por lo que ambos antifúngicos pueden ser tratamientos adecuados para estas infecciones.

ACTIVIDAD DEL VORICONAZOL SOBRE OTRAS LEVADURAS

Especies de *Candida* menos habituales, como *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. lambi-*

ca, *C. pelliculosa*, *C. norvegensis*, *C. zeylanoides* y *C. sake*, han sido incluidas de forma individualizada, a diferencia de otras revisiones, para dar a conocer su sensibilidad *in vitro*. Algunas de estas especies se han descrito como intrínsecamente resistentes o con sensibilidad disminuida al fluconazol. La actividad *in vitro* del voriconazol sobre estas especies depende del aislamiento (Tabla 1).

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo ha sido realizado gracias a la colaboración del Instituto de Salud Carlos III, de Madrid (CM04/00248), y de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe, de Valencia (2/2005/0140).

BIBLIOGRAFÍA

- George, D., Minitier, P., Andriole, V.T. *Efficacy of UK-109496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 86-91.
- Murphy, M., Bernard, E.M., Ishimaru, T., Armstrong, D. *Activity of voriconazole (UK-109,496) against clinical isolates of Aspergillus species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 696-698.
- Radford, S.A., Johnson, E.M., Warnock, D.W. *In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent, against emerging and less-common mold pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 841-843.
- Espinel-Ingroff, A. *In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens*. J Clin Microbiol 1998; 36: 198-202.
- Marco, F., Pfaller, M.A., Messer, S., Jones, R.N. *In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of Candida spp.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 161-163.
- Sabo, J.A., Abdel-Rahman, S.M. *Voriconazole: A new triazole antifungal*. Ann Pharmacother 2000; 34: 1032-1043.
- Rubio Calvo, M.C., Gil, J., Ramírez, D.O., Benito, R., Rezusta, A. *In vitro activity of fluconazole, voriconazole and posaconazole against Candida spp.* Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 227-232.
- Cuenca-Estrella, M., Rodríguez-Tudela, J.L., Mellado, E., Martínez-Suárez, J.V., Monzón A. *Comparison of the in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), itraconazole and amphotericin B against clinical isolates of Aspergillus fumigatus*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 531-533.
- Cuenca-Estrella, M., Ruiz-Díez, B., Martínez-Suárez, J.V., Monzón, A., Rodríguez-Tudela, J.L. *Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of Scedosporium prolificans and Scedosporium apiospermum*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 149-151.
- Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L. y cols. *In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of Candida spp. and Cryptococcus neoformans collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48: 201-205.

11. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L. y cols. *Global trends in the antifungal susceptibility of Cryptococcus neoformans (1990 to 2004)*. J Clin Microbiol 2005; 43: 2163-2167.
12. Sanati, H., Belanger, P., Fratti, R., Ghannoum, M. *A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in Candida albicans and Candida krusei*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2492-2496.
13. FDA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b201Pfizer.pdf>. 2002.
14. EMEA. www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/404901en1.pdf. 2005.
15. Kofla, G., Ruhnke, M. *Voriconazole: Review of a broad spectrum triazole antifungal agent*. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 1215-1229.
16. Purkins, L., Wood, N., Kleinermans, D., Greenhalgh, K., Nichols, D. *Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole*. Br J Clin Pharmacol 2003; 56 (Suppl. 1): 17-23.
17. Pfaller, M.A., Boyken, L., Messer, S.A., Tendolkar, S., Hollis, R.J., Diekema, D.J. *Comparison of results of voriconazole disk diffusion testing for Candida species with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program*. J Clin Microbiol 2005; 43: 5208-5213.
18. Espinel-Ingroff, A., Barchiesi, F., Cuenca-Estrella, M. y cols. *International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of Candida spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole*. J Clin Microbiol 2005; 43: 3884-3889.
19. NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA, 2002.
20. Pfaller, M.A., Espinel-Ingroff, A., Jones, R.N. *Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole*. J Clin Microbiol 2004; 42: 4577-4580.
21. Pemán, J., Cantón, E., Gobernado, M. *Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood: Results of a 2-year multicentre study in Spain*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 23-30.
22. Cuenca-Estrella, M., Díaz-Guerra, T.M., Mellado, E., Monzón, A., Rodríguez-Tudela, J.L. *Comparative in vitro activity of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant clinical isolates of Candida species from Spain*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 432-435.
23. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Hollis, R.J., Jones, R.N., Diekema, D.J. *In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of Candida spp.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1723-1727.
24. Pfaller, M.A. *Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission*. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl. 2): S89-S94.
25. Pemán, J., Cantón, E., Orero, A., Viudes, A., Frasquet, J., Gobernado, M. *Epidemiología de la candidemia en España. Estudio multicéntrico*. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 30-35.
26. Girmenia, C., Martino, P., De Bernardis, F. y cols. *Rising incidence of Candida parapsilosis fungemia in patients with hematologic malignancies: Clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains*. Clin Infect Dis 1996; 23: 506-514.
27. Shin, J.H., Kee, S.J., Shin, M.G. y cols. *Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients: Comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources*. J Clin Microbiol 2002; 40: 1244-1248.
28. Abi-Said, D., Anaissie, E., Uzun, O., Raad, I., Pinzcowski, H., Vartivarian, S. *The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species*. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-1128.
29. Huang, Y.C., Lin, T.Y., Leu, H.S., Peng, H.L., Wu, J.H., Chang, H.Y. *Outbreak of Candida parapsilosis fungemia in neonatal intensive care units: Clinical implications and genotyping analysis*. Infection 1999; 27: 97-102.
30. Hajjeh, R.A., Sofair, A.N., Harrison, L.H. y cols. *Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program*. J Clin Microbiol 2004; 42: 1519-1527.
31. Pfaller, M.A., Diekema, D.J. *Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 1): 11-23.
32. Trick, W.E., Fridkin, S.K., Edwards, J.R., Hajjeh, R.A., Gaynes, R.P. *Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999*. Clin Infect Dis 2002; 35: 627-630.
33. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L., Tendolkar, S., Hollis, R.J., Diekema, D.J. *Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of Candida glabrata to seven systemically active antifungal agents: A global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002*. J Clin Microbiol 2004; 42: 3142-3146.
34. Richet, H., Roux, P., Des, C.C., Esnault, Y., Andreumont, A. *Candidemia in French hospitals: Incidence rates and characteristics*. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 405-412.
35. Tortorano, A.M., Rigoni, A.L., Biraghi, E., Prigitano, A., Viviani, M.A. *The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: Antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans Candida isolates from blood*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 679-682.
36. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L., Tendolkar, S., Hollis, R.J., Diekema, D.J. *Variation in susceptibility of bloodstream isolates of Candida glabrata to fluconazole according to patient age and geographic location*. J Clin Microbiol 2003; 41: 2176-2179.
37. Morace, G., Polonelli, L. *Voriconazole activity against clinical yeast isolates: A multicentre Italian study*. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 247-253.
38. Cantón, E., Pemán, J., Viudes, A., Quindos, G., Gobernado, M., Espinel-Ingroff, A. *Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream Candida species*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 203-206.
39. Cantón, E., Pemán, J., Gobernado, M., Viudes, A., Espinel-Ingroff, A. *Patterns of amphotericin B killing kinetics against seven Candida species*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2477-2482.
40. Pappas, P.G., Rex, J.H., Sobel, J.D. y cols. *Guidelines for treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-189.
41. Sanglard, D., Ischer, F., Calabrese, D., Majcherczyk, P.A., Bille, J. *The ATP binding cassette transporter gene CgCDRI from Candida glabrata is involved in the resistance of clinical isolates to azole antifungal agents*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2753-2765.
42. Bennett, J.E., Izumikawa, K., Marr, K.A. *Mechanism of increased fluconazole resistance in Candida glabrata during prophylaxis*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1773-1777.

43. Marr, K.A., Seidel, K., White, T.C., Bowden, R.A. *Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole*. J Infect Dis 2000; 181: 309-316.
44. Viudes, A., Pemán, J., Cantón, E., Úbeda, P., López-Ribot, J.L., Gobernado, M. *Candidemia at a tertiary-care hospital: Epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 767-774.
45. Weinberger, M., Leibovici, L., Pérez S. y cols. *Characteristics of candidaemia with Candida-albicans compared with non-albicans Candida species and predictors of mortality*. J Hosp Infect 2005; 61: 146-154.
46. Wingard, J.R., Dick, J.D., Merz, W.G., Sandford, G.R., Saral, R., Burns, W.H. *Differences in virulence of clinical isolates of Candida tropicalis and Candida albicans in mice*. Infect Immun 1982; 37: 833-836.
47. Walsh, T.J., Merz, W.G. *Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of Candida tropicalis*. Am J Clin Pathol 1986; 85: 498-502.
48. Wingard, J.R., Merz, W.G., Saral, R. *Candida tropicalis: A major pathogen in immunocompromised patients*. Ann Intern Med 1979; 91: 539-543.
49. Meunier-Carpentier, F., Kiehn, T.E., Armstrong, D. *Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality*. Am J Med 1981; 71: 363-370.
50. Sandven, P. *Epidemiology of candidemia*. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 73-81.
51. Wingard, J.R., Merz, W.G., Rinaldi, M.G., Johnson, T.R., Karp, J.E., Saral, R. *Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole*. N Engl J Med 1991; 325: 1274-1277.
52. Wingard, J.R. *Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1386-1390.
53. Iwen, P.C., Kelly, D.M., Reed, E.C., Hinrichs, S.H. *Invasive infection due to Candida krusei in immunocompromised patients not treated with fluconazole*. Clin Infect Dis 1995; 20: 342-347.
54. Wingard, J.R. *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients*. Clin Infect Dis 1995; 20: 115-125.
55. Hawkins, J.L., Baddour, L.M. *Candida lusitanae infections in the era of fluconazole availability*. Clin Infect Dis 2003; 36: e14-e18.
56. Pappagianis, D., Collins, M.S., Hector, R., Remington, J. *Development of resistance to amphotericin B in Candida lusitanae infecting a human*. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16: 123-126.
57. Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Messer, S.A., Boyken, L., Hollis, R.J., Jones, R.N. *In vitro susceptibilities of rare Candida bloodstream isolates to ravuconazole and three comparative antifungal agents*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48: 101-105.
58. Viudes, A., Pemán, J., Cantón, E. y cols. *Two cases of fungemia due to Candida lusitanae and a literature review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 294-299.
59. Sullivan, D.J., Westerneng, T.J., Haynes, K.A., Bennett, D.E., Coleman, D.C. *Candida dubliniensis sp. nov.: Phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals*. Microbiology 1995; 141 (Pt. 7): 1507-1521.
60. Coleman, D.C., Sullivan, D.J., Bennett, D.E., Moran, G.P., Barry, H.J., Shanley, D.B. *Candidiasis: The emergence of a novel species, Candida dubliniensis*. AIDS 1997; 11: 557-567.
61. Meis, J.F., Ruhnke, M., De Pauw, B.E., Odds, F.C., Siegert, W., Verweij, P.E. *Candida dubliniensis candidemia in patients with chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow transplantation*. Emerg Infect Dis 1999; 5: 150-153.
62. Brandt, M.E., Harrison, L.H., Pass, M. y cols. *Candida dubliniensis fungemia: The first four cases in North America*. Emerg Infect Dis 2000; 6: 46-49.
63. Marriott, D., Laxton, M., Harkness, J. *Candida dubliniensis candidemia in Australia*. Emerg Infect Dis 2001; 7: 479.
64. Moran, G.P., Sullivan, D.J., Henman, M.C. y cols. *Antifungal drug susceptibilities of oral Candida dubliniensis isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 617-623.
65. Martínez, M., López-Ribot, J.L., Kirkpatrick, W.R., Coco, B.J., Bachmann, S.P., Patterson, T.F. *Replacement of Candida albicans with C. dubliniensis in human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole*. J Clin Microbiol 2002; 40: 3135-3139.
66. Krcmery, V., Barnes, A.J. *Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance*. J Hosp Infect 2002; 50: 243-260.
67. Dick, J.D., Rosengard, B.R., Merz, W.G., Stuart, R.K., Hutchins, G.M., Saral, R. *Fatal disseminated candidiasis due to amphotericin-B-resistant Candida guilliermondii*. Ann Intern Med 1985; 102: 67-68.
68. Yagupsky, P., Dagan, R., Chipman, M., Goldschmied-Reouven, A., Zamora, E., Karplus, M. *Pseudooutbreak of Candida guilliermondii fungemia in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 928-932.
69. Vázquez, J.A., Lundstrom, T., Dembry, L. y cols. *Invasive Candida guilliermondii infection: In vitro susceptibility studies and molecular analysis*. Bone Marrow Transplant 1995; 16: 849-853.
70. Krcmery, V., Grausova, S., Mraz, M., Pichnova, E., Jurga, L. *Candida guilliermondii fungemia in cancer patients: Report of three cases*. J Infect Chemother 1999; 5: 58-59.
71. Tietz, H.J., Czaika, V., Sterry, W. *Case report. Osteomyelitis caused by high resistant Candida guilliermondii*. Mycoses 1999; 42: 577-580.
72. Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Messer, S.A., Boyken, L., Hollis, R.J., Jones, R.N. *In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against Candida species infrequently isolated from blood*. J Clin Microbiol 2003; 41: 78-83.
73. Pappas, P.G., Perfect, J.R., Cloud G.A. y cols. *Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy*. Clin Infect Dis 2001; 33: 690-699.
74. Sar, B., Monchy, D., Vann, M., Keo, C., Sarthou, J.L., Buisson, Y. *Increasing in vitro resistance to fluconazole in Cryptococcus neoformans Cambodian isolates: April 2000 to March 2002*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 563-565.
75. Perkins, A., Gómez-López, A., Mellado, E., Rodríguez-Tudela, J.L., Cuenca-Estrella, M. *Rates of antifungal resistance among Spanish clinical isolates of Cryptococcus neoformans var. neoformans*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 1144-1147.
76. Van Duin, D., Casadevall, A., Nosanchuk, J.D. *Melanization of Cryptococcus neoformans and Histoplasma capsulatum reduces their susceptibilities to amphotericin B and caspofungin*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3394-3400.
77. Aller, A.I., Martín-Mazuelos, E., Lozano, F. y cols. *Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in cryptococcal infection*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1544-1548.
78. Lanzafame, M., De, C.G., Parinello, A., Trevenzoli, M., Cattelan, A.M. *Rhodotorula glutinis-related meningitis*. J Clin Microbiol 2001; 39: 410.

79. Braun, D.K., Kauffman, C.A. *Rhodotorula fungaemia: A life-threatening complication of indwelling central venous catheters*. Mycoses 1992; 35: 305-308.
80. Hsueh, P.R., Teng, L.J., Ho, S.W., Luh, K.T. *Catheter-related sepsis due to Rhodotorula glutinis*. J Clin Microbiol 2003; 41: 857-859.
81. Zaas, A.K., Boyce, M., Schell, W., Lodge, B.A., Miller, J.L., Perfect, J.R. *Risk of fungemia due to Rhodotorula and antifungal susceptibility testing of Rhodotorula isolates*. J Clin Microbiol 2003; 41: 5233-5235.
82. Bouza, E., Muñoz, P. *Saccharomyces cerevisiae: El fin de la inocencia*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 227-231.
83. Bassetti, S., Frei, R., Zimmerli, W. *Fungemia with Saccharomyces cerevisiae after treatment with Saccharomyces boulardii*. Am J Med 1998; 105: 71-72.
84. Perapoch, J., Planes, A.M., Querol, A. y cols. *Fungemia with Saccharomyces cerevisiae in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 468-470.
85. Riquelme, A.J., Calvo, M.A., Guzman, A.M. y cols. *Saccharomyces cerevisiae fungemia after Saccharomyces boulardii treatment in immunocompromised patients*. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 41-43.
86. Muñoz, P., Bouza, E., Cuenca-Estrella, M. y cols. *Saccharomyces cerevisiae fungemia: An emerging infectious disease*. Clin Infect Dis 2005; 40: 1625-1634.
87. De Llanos, R., Querol, A., Pemán, J., Gobernado, M., Fernández-Espinar, M.T. *Food and probiotic strains from the Saccharomyces cerevisiae species as a possible origin of human systemic infections*. Int J Food Microbiol 2006; en prensa.
88. Barchiesi, F., Arzeni, D., Compagnucci, P., Di Francesco, L.F., Giacometti, A., Scalise, G. *In vitro activity of five antifungal agents against clinical isolates of Saccharomyces cerevisiae*. Med Mycol 1998; 36: 437-440.
89. Akowuah, E.F., Davies, W., Oliver, S. y cols. *Prosthetic valve endocarditis: Early and late outcome following medical or surgical treatment*. Heart 2003; 89: 269-272.
90. Ramos, J.M., Cuenca-Estrella, M., Gutiérrez, F., Elia, M., Rodríguez-Tudela, J.L. *Clinical case of endocarditis due to Trichosporon inkin and antifungal susceptibility profile of the organism*. J Clin Microbiol 2004; 42: 2341-2344.
91. Walsh, T.J., Groll, A., Hiemenz, J., Fleming, R., Roilides, E., Anaissie, E. *Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 1): 48-66.
92. Wolf, D.G., Falk, R., Hacham, M. y cols. *Multidrug-resistant Trichosporon asahii infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units*. J Clin Microbiol 2001; 39: 4420-4425.
93. Paphitou, N.I., Ostrosky-Zeichner, L., Paetznick V.L., Rodríguez, J.R., Chen, E., Rex, J.H. *In vitro antifungal susceptibilities of Trichosporon species*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1144-1146.
94. Buchta, V., Zak, P., Kohout, A., Otcenasek, M. *Case report. Disseminated infection of Blastoschizomyces capitatus in a patient with acute myelocytic leukaemia*. Mycoses 2001; 44: 505-512.
95. Bouza, E., Muñoz, P. *Invasive infections caused by Blastoschizomyces capitatus and Scedosporium spp.* Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 1): 76-85.
96. Girmenia, C., Pagano, L., Martino, B. y cols. *Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature*. J Clin Microbiol 2005; 43: 1818-1828.
97. Martino, R., Salavert, M., Parody, R. y cols. *Blastoschizomyces capitatus infection in patients with leukemia: Report of 26 cases*. Clin Infect Dis 2004; 38: 335-341.
98. Venditti, M., Posteraro, B., Morace, G., Martino, P. *In-vitro comparative activity of fluconazole and other antifungal agents against Blastoschizomyces capitatus*. J Chemother 1991; 3: 13-15.
99. Girmenia, C., Pizzarelli, G., D'Antonio, D., Cristini, F., Martino, P. *In vitro susceptibility testing of Geotrichum capitatum: Comparison of the E-test, disk diffusion, and Sensititre colorimetric methods with the NCCLS M27-A2 broth microdilution reference method*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3985-3988.
100. Cuenca-Estrella, M., Gómez-López, A., Mellado, E., García-Effron, G., Rodríguez-Tudela, J.L. *In vitro activities of ravuconazole and four other antifungal agents against fluconazole-resistant or -susceptible clinical yeast isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3107-3111.
101. Chávez, M., Bernal, S., Valverde, A., Gutiérrez, M.J., Quindos, G., Mazuelos, E.M. *In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral Candida spp. isolates from HIV-infected patients*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 697-700.
102. Pfaller, M.A., Jones, R.N., Doern, G.V. y cols. *International surveillance of blood stream infections due to Candida species in the European SENTRY Program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe)*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 19-25.
103. Girmenia, C., Tuccinardi, C., Santilli, S. y cols. *In vitro activity of fluconazole and voriconazole against isolates of Candida albicans from patients with haematological malignancies*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 479-483.
104. Uzun, O., Arikan, S., Kocagoz, S., Sancak, B., Unal, S. *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.
105. Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M. *Comparison of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species*. J Clin Microbiol 2002; 40: 3841-3844.
106. Laverdiere, M., Hoban, D., Restieri, C., Habel, F. *In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against Candida bloodstream isolates from cancer patients*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 119-123.
107. Pelletier, R., Loranger, L., Marcotte, H., De Carolis, E. *Voriconazole and fluconazole susceptibility of Candida isolates*. J Med Microbiol 2002; 51: 479-483.
108. Marco, F., Danes, C., Almela, M. y cols. *Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of Candida bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46: 259-264.
109. Ostrosky-Zeichner, L., Rex, J.H., Pappas, P.G. y cols. *Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream Candida isolates in the United States*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3149-3154.
110. Linares, M.J., Charriel, G., Solis, F., Casal, M. *Comparison of two microdilution methods for testing susceptibility of Candida spp. to voriconazole*. J Clin Microbiol 2004; 42: 899-902.

111. Takakura, S., Fujihara, N., Saito, T., Kudo, T., Iinuma, Y., Ichiyama, S. *National surveillance of species distribution in blood isolates of Candida species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 283-289.
112. Yang, Y.L., Cheng, H.H., Lo, H.J. *In vitro activity of voriconazole against Candida species isolated in Taiwan*. Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 294-296.
113. Cuenca-Estrella, M., Rodríguez, D., Almirante, B. y cols. *In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of Candida species to six antifungal agents: Results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 194-199.
114. Espinel-Ingroff, A., Boyle, K., Sheehan, D.J. *In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: Review of the literature*. Mycopathologia 2001; 150: 101-115.
115. Cantón, E., Pemán, J., Bosch, M., Viudes, A., Gobernado, M. *Activity of voriconazole against yeasts isolated from blood culture determined by two methods*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 308-312.
116. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Gee, S. y cols. *In vitro susceptibilities of Candida dubliniensis isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents*. J Clin Microbiol 1999; 37: 870-872.
117. Quindos, G., Carrillo-Muñoz, A.J., Arévalo, M.P. y cols. *In vitro susceptibility of Candida dubliniensis to current and new antifungal agents*. Chemotherapy 2000; 46: 395-401.
118. Maxwell, M.J., Messer, S.A., Hollis, R.J. y cols. *Evaluation of Etest method for determining fluconazole and voriconazole MICs for 279 clinical isolates of Candida species infrequently isolated from blood*. J Clin Microbiol 2003; 41: 1087-1090.
119. Barchiesi, F., Spreghini, E., Maracci, M. y cols. *In vitro activities of voriconazole in combination with three other antifungal agents against Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3317-3322.
120. Burn, A.K., Fothergill, A.W., Kirkpatrick, W.R. y cols. *Comparison of antifungal susceptibilities to fluconazole and voriconazole of oral Candida glabrata isolates from head and neck radiation patients*. J Clin Microbiol 2004; 42: 5846-5848.
121. Drago, M., Scaltrito, M.M., Morace, G. *In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of Candida glabrata and Candida krusei*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 619-624.
122. Pai, M.P., Jones, A.L. *Altered susceptibility of Candida glabrata bloodstream isolates to triazoles at clinically relevant pH values: Comparison of the NCCLS M27-A2, Sensititre YeastOne, and Etest methods*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4441-4443.
123. Pfaller, M.A., Diekema, D.J. *Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004; 42: 4419-4431.
124. Swinne, D., Wattle, M., Van der Flaes, M., Nolard, N. *In vitro activities of voriconazole (UK-109, 496), fluconazole, itraconazole and amphotericin B against 132 non-albicans bloodstream yeast isolates (CANARI study)*. Mycoses 2004; 47: 177-183.
125. Swinne, D., Wattle, M., Nolard, N. *In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non Candida albicans yeast isolates*. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 24-28.
126. Favel, A., Michel-Nguyen, A., Detry, A. y cols. *Susceptibility of clinical isolates of Candida lusitanae to five systemic antifungal agents*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 526-529.
127. Vázquez, J.A., Lynch, M., Boikov, D., Sobel, J.D. *In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant Candida species*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1612-1614.
128. Serena, C., Pastor, F.J., Ortoneda, M., Capilla, J., Nolard, N., Guarro, J. *In vitro antifungal susceptibilities of uncommon basidiomycetous yeasts*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2724-2726.
129. Chandenier, J., Adou-Bryn, K.D., Douchet, C. y cols. *In vitro activity of amphotericin B, fluconazole and voriconazole against 162 Cryptococcus neoformans isolates from Africa and Cambodia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 506-508.
130. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Boyken, L. y cols. *Global trends in the antifungal susceptibility of Cryptococcus neoformans (1990 to 2004)*. J Clin Microbiol 2005; 43: 2163-2167.
131. 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: 2342-2344.
132. Diekema, D.J., Petroelje, B., Messer, S.A., Hollis, R.J., Pfaller, M.A. *Activities of available and investigational antifungal agents against Rhodotorula species*. J Clin Microbiol 2005; 43: 476-478.
133. Gómez-López, A., Mellado, E., Rodríguez-Tudela, J.L., Cuenca-Estrella, M. *Susceptibility profile of 29 clinical isolates of Rhodotorula spp. and literature review*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 312-316.
134. McGinnis, M.R., Pasarell, L., Sutton, D.A., Fothergill, A.W., Cooper, C.R., Jr., Rinaldi, M.G. *In vitro activity of voriconazole against selected fungi*. Med Mycol 1998; 36: 239-242.
135. Linares, M.J., Solis, F., Casal, M. *In vitro activity of voriconazole against Prototheca wickerhamii: Comparative evaluation of Sensititre and NCCLS M27-A2 methods of detection*. J Clin Microbiol 2005; 43: 2520-2522.