

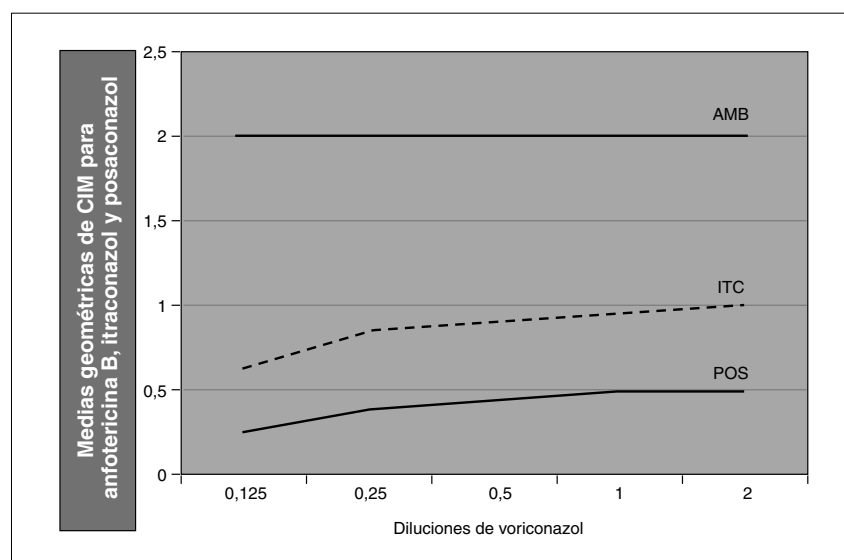
### Correlación entre las CIM de itraconazol, voriconazol y posaconazol en *Aspergillus fumigatus*

Los antifúngicos triazoles itraconazol, voriconazol y posaconazol son muy activos frente a cepas de *Aspergillus fumigatus*. Aunque la actividad antifúngica frente a aislados de *A. fumigatus* ha sido evaluada en diversos estudios<sup>1-7</sup>, no hay mucha información referente a la posible correlación entre las CIM de itraconazol, voriconazol, posaconazol y anfotericina B. En este estudio hemos estudiado esta poten-

cial correlación en una colección de 596 cepas de *A. fumigatus* sensibles a azoles recogidas del aire del hospital y de la calle en la provincia de Madrid, además de cepas provenientes de muestras clínicas.

Los fármacos estudiados se obtuvieron de sus respectivos fabricantes: anfotericina B (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri), itraconazol (Janssen Pharmaceutical Research and Development, Madrid, España), voriconazol (Pfizer Pharmaceutical Group, New York) y posaconazol (Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey). Los datos de sensibilidad antifúngica se obtuvieron de acuerdo a los criterios del CLSI M-38A. Para el análisis, la CIM de cada fármaco fue transformada en logaritmo. La correlación entre estas CIM se evaluaron por medio del coeficiente de correlación de Pearson, considerándose significativas aquellas correlaciones con un valor de  $p < 0,05$ .

Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre las CIM de los 3 azoles estudiados: el incremento en la CIM para uno de los azoles evaluados se acompañó de un incremento en la CIM para los otros dos, tal y como se muestra en la figura 1. Los coeficientes de correlación de Pearson obtenidos para las tres combinaciones fueron los siguientes: voriconazol/itraconazol 0,143; posaconazol/itraconazol 0,345; voriconazol/posaconazol 0,256. Este fenómeno se asoció con mayor fuerza en la comparación de posaconazol e itraconazol. No se observó correlación entre la variación de las CIM para anfotericina B y los azoles.



**Figura 1.** Medias geométricas de las CIM de anfotericina B, posaconazol e itraconazol para cada dilución de voriconazol.

En nuestro trabajo no se han incluido cepas resistentes a los azoles porque la mayoría de los aislados clínicos responsables de enfermedad invasora y los ambientales son sensibles<sup>2</sup> y el objetivo del estudio no era estudiar la resistencia cruzada existente entre los azoles, hecho que ya ha sido previamente demostrado<sup>1-4</sup>. Los hallazgos de nuestro estudio, al analizar solamente aislados sensibles, también revela que pequeños cambios en la sensibilidad a un derivado azólico, puede también reflejar cambios en la sensibilidad a otros antifúngicos de esta familia. La similitud estructural entre posaconazol e itraconazol puede explicar que esta correlación sea más marcada en estos 2 fármacos, que a la postre podría ilustrar las diferentes formas en las que fármacos azólicos estructuralmente diferentes interactúan con la diana, la 14- $\alpha$  lanosterol desmetilasa, o con las bombas de eflujo.

Este estudio ha sido parcialmente financiado por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa C/03/14 (REIPI) y por el proyecto número 08.2/0026/ 2001 1 de la Comunidad de Madrid. Jesús Guinea disfruta de un contrato Postformación Sanitaria Especializada (FIS) con número de referencia CM05/00171.

Jesús Guinea, Teresa Peláez,

Luis Alcalá y Emilio Bouza

Departamento de Microbiología Clínica.  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Universidad Complutense  
de Madrid. España.

6. Moore CB, Sayers N, Mosquera J, Slaven J, Denning DW. Antifungal drug resistance in *Aspergillus*. *J Infect*. 2000;41:203-20.
7. Mellado E, Díaz-Guerra TM, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Identification of two different 14- $\alpha$  sterol demethylase-related genes (*cyp51A* and *cyp51B*) in *Aspergillus fumigatus* and other *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol*. 2001;9:2431-8.

## Bibliografía

1. Manavathu EK, Abraham OC, Chandrasekar PH. Isolation and *in vitro* susceptibility to amphotericin B, itraconazole and posaconazole of voriconazole-resistant laboratory isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:130-7.
2. Guinea J, Peláez Z, Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Bouza E. Antifungal susceptibility of 596 *Aspergillus fumigatus* strains isolated from outdoor air, hospital air, and clinical samples: analysis by site of isolation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3495-7.
3. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1364-8.
4. Mosquera J, Denning DW. Azole cross-resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:556-7.
5. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:917-21.