

ASPECTOS ACTUALES Y REVISIÓN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Yovani Marrero Ponce, Yunaimy Echeverría Díaz, Ricardo Medina Marrero y Gerardo Casañola Martín

Unidad de Descubrimiento Molecular *Biosilico* Asistido por Ordenadores e Investigaciones Bio-informáticas (CAMD-BIR Unit), Facultad de Química-Farmacia, Universidad Central de Las Villas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Información de contacto



Fax: 53-42-281130 (Cuba)



Phone: 53-42-281192 (Cuba)



Cell: 610028990



e-mails: ymarrero77@yahoo.es



URL: <http://www.uv.es/yoma/>

RESUMEN

En el presente trabajo se describen los modos de acción de los fármacos usados en la terapéutica antifúngica y de las nuevas entidades moleculares bioactivas.

1. INTRODUCCIÓN

Desde los albores de la humanidad el hombre ha estado relacionado con los hongos, beneficiándose de ellos en unos casos, en otros siendo afectado ya sea de forma directa o indirectamente por los daños que provocan en animales, plantas o en alimentos almacenados (Bennett, 2003; <http://www.unsa.edu.ar/matbib/micagricap6.pdf>).

Desde finales del siglo pasado se ha evidenciado un aumento de las enfermedades fungosas (Gavalda y Ruiz, 2003). Esto está estrechamente vinculado a cambios producidos en la práctica médica como son: uso de fármacos que producen inmunosupresión (quimioterapia contra el cáncer, tratamiento con esteroides, tratamiento con inmunosupresores en pacientes con

transplantes de órganos), uso frecuente y a veces indiscriminado de antibióticos de amplio espectro que elimina la flora normal y el uso de catéteres intravenosos (Sevilla y col, 1998; Marr y col, 2002). Además, a esto se une la aparición de enfermedades infecciosas que provocan inmunosupresión crónica como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Todo esto ha hecho que los hongos sean considerados patógenos de importancia.

El desarrollo de los fármacos antifúngicos se inició más tardíamente y de forma más lenta si se compara con el de los antibacterianos. Esto estuvo dado por la poca relevancia que tenían las enfermedades fungosas y a la dificultad que representaba y aún representa lograr un fármaco con efectividad frente a las células fúngicas y a la vez ser inocuo a la célula del huésped (mamífero) debido a que ambos son eucariotas y por tanto tienen gran similitud en cuanto a estructura y función biológica celular (Sheehan y col, 1999).

Desde entonces la terapéutica a las infecciones fúngicas no ha dejado de evolucionar mejorando no solo su eficacia y espectro de acción sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento (Carrillo, 1996). No obstante, un aspecto que ha complicado la situación es el desarrollo de mecanismos de resistencia primaria y secundaria a los antimicóticos por algunas especies de hongos (Gavalda y Ruiz, 2003; Sevilla y col, 1998). Entre los mecanismos de resistencia utilizados por los hongos es importante hacer referencia a la sobreproducción de blancos enzimáticos, la implementación de vías metabólicas alternas y la producción de bombas de flujo externo que expulsan los medicamentos al espacio extracelular (Gavalda y Ruiz, 2003; Sevilla y col, 1998; Marr y col, 2002; http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/jan99.html).

1.1 Importancia de las Enfermedades por Hongos

El estudio de los hongos comienza antes que el de las bacterias. En 1677, Hooke construye unas lentes y estudia las manchas amarillas de las hojas de una rosa, donde observa que estaban constituidas por organismos filamentosos, los cuales describe en detalle e ilustra con dibujos.

En 1729, Micheli describe el género *Aspergillus* entre otros hongos. En la primera mitad del siglo XIX se realizan progresos en el estudio de los hongos y no es hasta entonces que aquellos parásitos para el hombre comienzan a atraer la atención.

Los hongos son microorganismos eucarióticos, aerobios, no fotosintéticos, inmóviles; tienen una pared celular que constituye el 90 % del peso seco del hongo, la cual está constituida de polisacáridos como: quitina, celulosa, glucanos y mananos, entre otros; esto constituye entre el 70 al 80 % y el 10 al 20 % lo forman proteínas y glicoproteínas las cuales son antigénicas y quizá expliquen la reacción mediada por células que se produce frente a los antígenos de *Candida* (candidina) y dermatofitos (tricotina). Esta pared le imparte al hongo rigidez, actúa como barrera osmótica, determina la forma del microorganismo, es importante en la taxonomía y propiedades antigénicas.

Por lo general, los hongos patógenos no producen toxinas, provocan enfermedades crónicas con lesiones de tipo granulomatosas y son resistentes a los tratamientos. Las micosis superficiales y cutáneas pueden ser crónicas, pero rara vez afectan la salud general, mientras que las profundas sí la afectan y a veces son mortales.

Los hongos son reconocidos en el laboratorio por su morfología macroscópica y microscópica, y de acuerdo con ello se dividen en dos grupos:

1. **Hongos filamentosos:** la hifa o filamento es el elemento primario de estos hongos; son estructuras cilíndricas parecidas a tubos; pueden tener tabiques o septos en número variable o no tenerlos y ser aceptadas o cenocíticas; poseen poros pequeños. Según la forma que adopten pueden ser: vesiculosas, nodulares, pectinadas, en raqueta, en candelabro fávico y otras. Al conjunto de hifas unidas y entrelazadas se les denomina micelio, el cual puede ser aéreo o reproductivo, es el que crece en la superficie del medio de cultivo y donde podemos encontrar las conidias o esporas; el micelio vegetativo o nutritivo es aquel que se introduce en el medio de cultivo para absorber los nutrientes. En el micelio aéreo se desarrolla la colonia del hongo, que de acuerdo con el género o especie a que pertenezcan van a tener diferentes formas y colores. Así pueden ser: algodonosas, pulverulentas, cerebriformes, crateriformes, etc.; y los pigmentos pueden ser: rojo, carmelita, violeta, verde, amarillo y otros.
2. **Hongos levaduriformes:** forman colonias suaves, cremosas, con pigmentos variados según el género y la especie; pueden ser: blancas, crema, color café, negras; van a estar constituidas por células redondas, ovales o gemantes denominadas blastosporas o blastoconidias; en algunas levaduras estas células quedan unidas y se alargan formando una especie de filamento denominado pseudomicelio. La reproducción es asexual por gemación.

Las enfermedades por hongos se clasifican clínicamente en 1) *superficiales* (afectan la epidermis), *cutáneas* (afectan la epidermis, dermis, pelos y uñas), *Micosis subcutáneas* (afectan la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo; pueden invadir el tejido muscular y óseo. Comúnmente no se observan diseminaciones, ni linfáticas, ni hematógenas), *Micosis sistémicas o profundas* (por lo general, la lesión inicial es a nivel del pulmón, diseminándose por vía hematógena a otros sistemas u órganos de la economía). Estas se pueden transmitir por contacto directo (dermatofitosis), penetración a través de heridas en la piel (cromomicosis), penetración a través del tracto respiratorio (histoplasmosis), Penetración por cateterismo intravenoso (candidiasis), autoinfección (pitiriasis versicolor).

Dentro de los factores asociados a las infecciones fúngicas invasivas se encuentran: prolongada duración de las operaciones, disfunción crónica de los injertos, inmunosupresión pretransplante, infección post-operatoria por citomegalovirus, retransplantes, prolongadas estancias en Unidades de Cuidados Intensivos, inmunosupresión preoperatoria, prolongado uso de terapia

antibacteriana de amplio espectro, infecciones por virus inmunomoduladores, infecciones recurrentes por virus de hepatitis c, malnutrición, diabetes mellitus, granulocitopenia y trombocitopenia, entre otros (Munksgaard, 2004).

De todos los hongos causantes de infecciones en humanos, las especies de los géneros *Candida* y *Aspergillus* son los que más incidencia tienen. Con él termino candidiasis se nombran numerosas infecciones provocadas por levaduras del género *Candida*. Dentro de este, *C. albicans* es el agente etiológico de mayor importancia en este tipo de patologías. Al microscopio se observa como células redondeadas, ovales (3-7 μm de diámetro) o gemantes las cuales quedan unidas para formar pseudomicelios o se alargan para formar micelio. Dentro del género, la especie *Candida albicans*, es la única que produce tubos germinativos. En agar sabouraud crecen formando colonias blancas, blandas, cremosas, lisas.

La adherencia de *C. albicans* es el primer paso en la colonización e invasión de los tejidos mucocutáneos, la cual es probablemente mediada por la interacción de las glucoproteínas de superficie de la levadura con la célula epitelial del hospedero. Luego se produce la aparición de tubos germinativos, micelio o pseudomicelio (según la especie), los cuales penetran directamente en la célula epitelial. La adherencia continúa con la producción de enzimas hidrofílicas como proteinasa, fosfatasa, y fosfolipasa. Una vez dentro de la célula epitelial los hongos proliferan. Generalmente las especies de *Candida* que no se adhieren son no patógenas.

Las candidiasis pueden presentarse en una diversidad de formas clínicas entre las que se encuentran la candidiasis genital, candidiasis oral, intertrigo, onicomocis, granulomas, candidiasis mucocutánea crónica, candidiasis urinaria y candidiasis sistémica profunda (Macola, 2001).

Recientemente han aparecido una serie de hongos que hasta hace poco no eran patógenos para los humanos, los cuales son responsables de una serie de enfermedades emergentes, como por ejemplo:

- *Fusarium* spp., son representantes de un grupo emergente de hongos hialinos que causan infecciones respiratorias y diseminadas en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento de la fusariosis diseminada es desalentador con una morbilidad y mortalidad que excede el 80 %. Además, la fusariosis es con frecuencia resistente a los antifúngicos usados en la actualidad (Boutati and Anaissie, 1997; Merz y col, 1998).
- *Paecilomyces* spp. es un hongo hialino emergente que puede causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Estas infecciones pueden manifestarse en forma de fungemia, infecciones en tejidos blandos e infecciones diseminadas. Algunas especies de *Paecilomyces* tales como *Paecilomyces lilacinus* pueden ser resistentes *in vitro* e *in vivo* a anfotericin B, fluconazole e itraconazol (Shing y col, 1996; Chan-Tack y col, 1999).
- *Trichoderma* spp, considerado hasta ahora un organismo saprofítico de baja patogenicidad, ha sido reportado como causante de infecciones debidas principalmente a *Trichoderma longibrachiatum*. Se reporta que este microorganismo puede causar infecciones

diseminadas, pulmonares, cerebrales y en tejidos blandos con una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales en pacientes inmunocomprometidos (Richter y col, 1999; Munoz y col, 1997).

2 AGENTES ANTIFÚNGICOS

La diversidad de agentes antifúngicos disponibles en la terapéutica es mucho menor que la de los antibacterianos debido fundamentalmente a que las infecciones bacterianas eran consideradas, hasta hace poco, más importantes que las desarrolladas por hongos; y porque, el descubrimiento de tales agentes se ha dificultado sobremanera debido a la gran semejanza de las células fúngicas con la de organismos superiores.

En el desarrollo de fármacos con actividad antifúngica se pueden considerar tres etapas. Una primera que va hasta la década de 1950, en la cual se utilizaron tratamientos tópicos tradicionales que actuaban como exfoliantes químicos de la capa córnea (queratolíticos) y antifúngicos débiles. Entre los preparados de mayor uso destacaron el ungüento de Whiffield (ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%), colorantes fenólicos como la Tintura de Castellani (solución de fucsina al 0,3%) y ácido undecilénico al 5% (Bikandi, 1998). Una segunda etapa, entre los años 1950 y 1980, en la cual se sintetizan los primeros antifúngicos de uso tópico y sistémico, como Tolnaftato, Griseofulvina, los imidazoles y los inhibidores de la síntesis de pirimidinas como 5-fluorocitosina y los poliénicos entre los que se encuentran Nistatina, Amfotericin B, Natamicina y Hamicina, que fueron desarrollados a principios de los años 1950 (Kondori y col, 2004; Ghannoum y col, 1999).

La tercera etapa comenzó en la década del 80 con el desarrollo de los nuevos triazoles (Itraconazol, Fluconazol y Voriconazol), de nuevas formulaciones de antifúngicos poliénicos ya conocidos (Amfotericin B liposomal, Amfotericin B complejo lipídico, Amfotericin B en dispersión coloidal, Nistatina liposomal), de alilaminas (naftifina y la terbinafina), nuevas moléculas activas por vía oral y tópica frente a dermatofitos (Sánchez y col, 1999; Jiménez-Armau, 2002) y otros antifúngicos de exclusivo uso tópico, como Ciclopirox olamina y Amorolfina (Ghannoum y col, 1999).

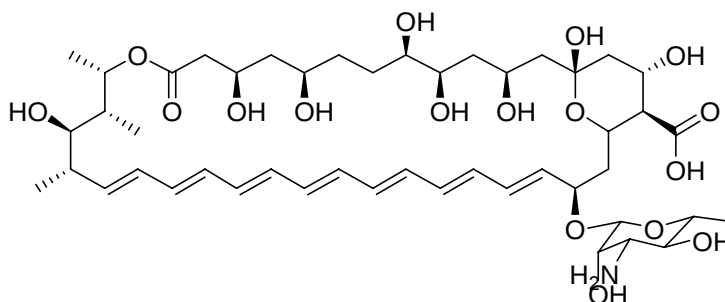
En la actualidad la clasificación de los antifúngicos más usados en la terapéutica de las micosis se realiza atendiendo a su mecanismo de acción en:

- ✓ Compuestos que intervienen en la función de la membrana citoplasmática
- ✓ Compuestos activos frente a la pared celular
- ✓ Compuestos activos frente a ácidos nucleicos
- ✓ Compuestos que inhiben la síntesis Proteica
- ✓ Compuestos que inhiben el ensamble de los microtúbulos

2.1 Compuestos que intervienen en la función de la membrana citoplasmática.

La actividad de los tres grupos de antifúngicos de mayor uso clínico (polienos, azoles y alilaminas) está dada por la inhibición de la síntesis del ergosterol o interactuando directamente con este. El ergosterol es un biorregulador de los fluidos de la membrana y por tanto de la integridad de la célula fúngica (Ghannoum y col, 1999).

2.1.1 Polienos



Anfotericina B

Desde la década del 50 hasta el descubrimiento de los azoles, los polienos fueron considerados el standard en el tratamiento sistémico de las infecciones fúngicas (Palacio y col, 1999). En la actualidad Amfotericin B continua siendo uno de los más efectivos dentro de los antifúngicos disponibles, sin embargo su utilidad clínica se ve limitada debido a su alta toxicidad (Palacio y col, 2002; Leshner, 1996).

Existe una marcada asociación entre la susceptibilidad a los polienos y la presencia de esteroides en el plasma de la membrana celular. Todos los organismos sensibles a los polienos (levaduras, algas, protozoos) contienen esteroides en la membrana celular y los organismos resistentes a este no (Mikamo, 2000). Se ha observado que se puede proteger a los hongos de la actividad de ciertos polienos añadiendo esteroides al medio de cultivo (Boogaerts y col, 2001; Dube y col, 1997). Esto sugiere que existe una interacción físico-química entre los polienos y los esteroides que previenen la unión de la droga a los esteroides fúngicos.

Para muchos polienos, como Anfotericin B, se ha propuesto que la interacción de los antifúngicos con los esteroides de la membrana produce poros acuosos. Estos consisten en un anillo de 8 moléculas de Anfotericin B unidas hidrofóbicamente a los esteroides de la membrana. Esta configuración da un levantamiento al poro en los cuales los residuos hidroxil polieno quedan dirigidos hacia adentro, lo cual altera la permeabilidad de la célula y provoca la salida de componentes vitales del citoplasma trayendo consigo la muerte celular (Yeo y Wong, 2002). También se ha sugerido que la anfotericina B causa daños oxidativos a la membrana plasmática fúngica (Bossche y col, 1994) y que la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos está implicada en la susceptibilidad de las levaduras a los polienos (Rao y col, 1985a y 1985b).

La resistencia a los polienos es rara (Martins y Rex, 1996) y ocurre por disminución en el contenido de ergosterol (Dick y col, 1980; Kelly y col, 1980) o sustituyendo el ergosterol por otros esteroides con menor afinidad por los polienos (Mbongo y col, 1998; Michaelis y Berkower, 1995).

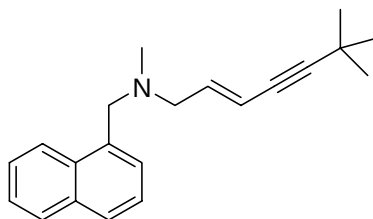
La Nistatina sigue teniendo un uso extendido, pero limitado este a formulaciones tópicas (Fernández y col, 1998), aunque en la actualidad se investigan nuevas formulaciones que permitan la ampliación de su uso (Pfaffer y col, 2002). Por otro lado, Anfotericina B (ANB) es una herramienta terapéutica con demostrada utilidad en el manejo de diferentes infecciones fúngicas o en el tratamiento empírico de pacientes con una infección probable, como: candidiasis sistémica, aspergilosis invasora pulmonar o extrapulmonar, criptococosis meníngea, mucormicosis y en el manejo de pacientes con neutropénicos febriles sin respuesta al tratamiento antibacteriano. En este último grupo, los resultados de un meta-análisis sugieren que anfotericina B podría ser el único preparado asociado a una disminución de la mortalidad de esta condición, a diferencia de otros compuestos antifúngicos. Anfotericina B tiene una utilidad muy limitada para el tratamiento de las infecciones por *A. terreus*, *Trichosporon beigelii* y *P. boydii*.

Durante la infusión de ANB pueden ocurrir cefaleas, náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, malestar, dolores musculares y articulares, anorexia, diarreas, cólicos, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, fibrilación auricular, paro cardíaco, *rash* cutáneo, reacciones anafilácticas, visión borrosa, *tinnitus*, sordera, vértigo, alteraciones hepáticas, neuropatía periférica y convulsiones, han sido reportadas.

La nefrotoxicidad es común con su uso intravenoso, aumenta la creatinina y los uratos, además produce pérdidas urinarias de potasio y magnesio. Datos limitados relacionan la toxicidad renal con la depleción de sodio. Una anemia normocítica normocrómica se ve por un efecto supresor del ANB sobre la producción renal de eritropoyetina. Se han reportado además trombocitopenias, leucopenias, agranulocitosis, eosinofilia y coagulopatías. Su solución parenteral irrita el endotelio vascular, produce dolor y tromboflebitis en el sitio de la inyección. Con su uso intratecal pueden irritarse las meninges (Martínez y col, 1998).

En los últimos años varias investigaciones se han dirigido a estudiar los factores que pueden influir en la toxicidad de anfotericina B (Groll y col, 2000). Dos estrategias se han delineado para controlar los efectos adversos asociados al uso de anfotericina B deoxicolato. Estas estrategias involucran por una parte, modificaciones en la forma de administración de la misma, lo que incluye precargas salinas, aporte de potasio o administración del medicamento en 24 horas en lugar de las 4 horas convencionales. La otra alternativa es el reemplazo por formulaciones que reduzcan sus efectos adversos fundamentalmente su acción nefrotóxica y aumente su biodisponibilidad (Cohen, 1992- Lampen y col, 1960; Martínez y col, 1998).

2.1.2 Alilaminas y Tiocarbamatos



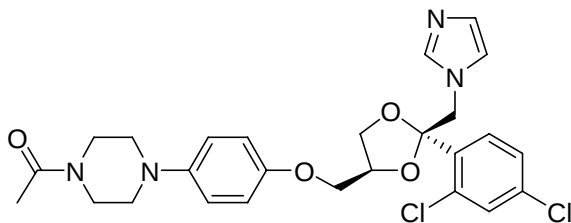
Terbinafina

Las Alilaminas son agentes fungicidas sintéticos que producen una inhibición no competitiva de la escualeno epoxidasa, enzima que junto a la escualeno ciclasa convierte el escualeno en lanosterol (Ryder y Favre, 1997). La muerte celular es causada en mayor medida por la acumulación del producto intermediario más que por la deficiencia de ergosterol (Andriole, 1999), pues el aumento de los niveles de escualeno puede incrementar la permeabilidad de la membrana (Ryder y Favre, 1997).

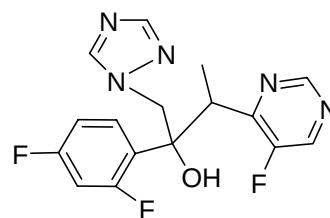
La terbinafina es un antifúngico de amplio espectro, útil en el tratamiento de infecciones por dermatofitos, aunque se han publicado casos de fracasos terapéuticos en tiña capitis en niños con las dosis habituales no estando en relación con una resistencia estricta del dermatofito, siendo pues necesario ajustar la duración del tratamiento y/o la dosis (Sánchez y col, 1999). Tiene, además, una buena actividad *in vitro* frente al *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* y otros hongos filamentosos pero una actividad variable frente a las levaduras (Hitchcock y col, 1990; Vago y col, 1994). La naftifina es una alilamina solo útil por vía tópica, efectiva frente a dermatofitos y levaduras con un potente efecto antiinflamatorio (Sánchez y col, 1999).

Los efectos secundarios de estos agentes son generalmente gastrointestinales y se pueden manifestar ya a las pocas semanas del tratamiento. Se han descrito ocasionalmente alteración hepática y efectos secundarios cutáneos en forma de toxicodermia que puede llegar excepcionalmente a síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. No se ha demostrado en animales de laboratorio embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenia.

2.1.3 Azoles



Ketoconazol



Voriconazol

Los primeros reportes de las propiedades antifúngicas de los azoles aparecieron en la década del 60 (Yeo y Wong, 2002; Sheehan, 1999). Estos se clasifican en imidazoles o triazoles atendiendo al número de átomos de nitrógeno que presentan en el anillo azólico, dos o tres,

respectivamente. De forma general los azoles se caracterizan por su amplio espectro de actividad y por la posibilidad de ser administrados por cualquier vía: tópica, oral o parenteral (Sheehan, 1999; Hitchcock y col, 1990).

Los azoles son fármacos lipófilos que actúan alterando funcionalmente la membrana fúngica mediante la inhibición de la síntesis del ergosterol, principal esteroide fúngico, a diferentes niveles. Aunque los azoles de más reciente aparición son inhibidores de la 14 α -demetilasa, existe una heterogenicidad de acción entre estos antifúngicos. Los más primitivos (Miconazol, Econazol y Ketoconazol) tienen un complejo modo de acción, inhibiendo varias enzimas que intervienen en la biosíntesis de los lípidos de la membrana (Jenkinson, 1996). Varios autores plantean que el sitio primario de acción de estos compuestos es una heme proteína, dependiente del citocromo P-450, la cual co-cataliza la 14 α -demetilación del lanosterol: precursor del ergosterol (Yeo y Wong, 2002; Lequaglie, 2002). La inhibición de la 14 α -demetilasa provoca una disminución del contenido de ergosterol en la membrana de la célula fúngica y la acumulación de los precursores lo cual trae como resultado una alteración en la estructura y función de la misma (Yeo y Wong, 2002; Lequaglie, 2002).

La síntesis de colesterol en mamíferos también puede ser bloqueada en el paso de la 14 α -demetilación por la presencia de los azoles, pero la dosis requerida para observar un efecto similar debe ser mucho mayor (Lequaglie, 2002). Los efectos clínicos de la inhibición del ergosterol en animales es más prominente en el Ketoconazol (Hitchcock, 1990).

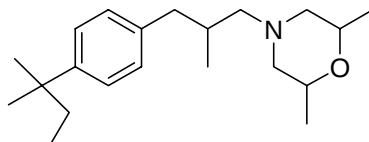
La resistencia a estos agentes está determinada por la producción de 14 α -demetilasas con reducida afinidad por los azoles (Bossche y col, 1983; Orozco y col, 1998) a través de mutaciones que alteran la unión de estos, pero no de los sustratos internos, así como por la superproducción de 14 α -demetilasas (Bossche y col, 1992) a través de mecanismos de amplificación genética (Marichal y col, 1997; White y col, 1998).

La presencia de bombas de flujo específicas (CDR1, PDR5, y BEN^r) (Walsh y col, 1996; Clark y col, 1996; Denning y col, 1997; Lopez-Ribot y col, 1998) y cambios en la composición de los esteroides y/o fosfolípidos de la membrana celular fúngica que conlleva a una disminución en la adquisición de los azoles (Hitchcock y col, 1987; Mago y Khuller, 1989) también han estado implicados en la resistencia a dichos agentes. Los cambios en la biosíntesis de esteroides se deben a mutaciones en la $\Delta^{5(6)}$ -desaturasa lo cual produce acumulación de 14 α -metilfecosterol en lugar de ergosterol (Ghannoum y Rice, 1999).

Debido a su carácter lipófilo, los azoles tienen la capacidad de crear un reservorio a nivel del estrato córneo, lo cual los convierte en antifúngico de elección para las micosis que afectan la piel y sus anexos (Jenkinson, 1996; Benkö y col, 1999). La penetración dentro de la membrana celular viene dada por la lipofilia que está relacionada con el peso molecular; a menor peso molecular son más lipófilos y tienen una mayor penetración (Lequaglie, 2002). De los nuevos

antifúngicos azólicos en la actualidad se destacan los triazoles (Itraconazol, Fluconazol y Voriconazol) los que se han convertido en el estándar de los azoles y han reemplazado al Amfotericin B en el tratamiento de ciertos tipos de micosis sistémicas (Leshner, 1996)

2.1.4 Morfolinas



Amorolfina

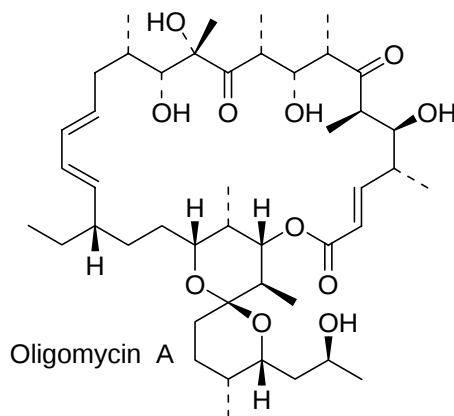
Es un nuevo grupo de antimicóticos representado por un solo derivado, la amorolfina, de uso exclusivamente tópico, su espectro de acción incluye a dermatofitos, hongos dimórficos y algunos hongos filamentosos, hongos dematiáceos y levaduras.

Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la síntesis de ergosterol actuando a nivel de la vía metabólica del mismo a niveles distintos de los azoles y las alilaminas. Estas inhiben específicamente las enzimas Δ^{14} reductasa y $\Delta^8 - \Delta^7$ isomerasa. Como consecuencia de su acción se produce privación de ergosterol pero también acúmulo de escualeno y otros metabolitos intermedios con su consecutiva acción fungicida.

Tiene efecto sinérgico con antifúngicos orales, pero no está demostrado que el uso coadyuvante con antifúngicos orales reduzca la terapia de estos últimos. Se emplea en el tratamiento de las onicomicosis usando como excipiente una laca que consigue un contacto prolongado y la liberación del fármaco lentamente a la uña y de una forma sostenida produciendo además un aumento en la concentración de la amorolfina, lo que permite la aplicación semanal.

Como efectos secundarios a su aplicación tópica se encuentran: sensación de quemazón, prurito, eritema y descamación locales y se han descrito casos de dermatitis de contacto a compuestos de amorolfina con laca. Se considera que una combinación de terapia tópica y sistémica puede aumentar la eficacia del tratamiento y reducir la duración del tratamiento oral y, por lo tanto, la posibilidad de aparición de efectos secundarios (Sánchez y col, 1999).

2.1.5 Esfingolípidos



Se sugiere que la vía biosintética de los esfingolípidos es un buen sitio para la terapia antifúngica. Los esfingolípidos son esenciales para la célula fúngica por lo que mutantes que posean esfingolípidos no son viables y los hongos mueren al ser tratados con inhibidores de la síntesis de estos (Nagiec y col, 1997; Wells y col, 1983; Zweerink y col, 1992; Mandala y col, 1995).

Todos los inhibidores de la vía de los esfingolípidos provienen de fuentes naturales. Los inhibidores de la serina palmitoiltransferasa, la primera enzima involucrada en la síntesis de esfingolípidos, comprende a las esfingofunginas, miriocinas, lipoxamicinas y viridifunginas y, aunque estos son potentes inhibidores de dicha enzima, también inhiben la enzima de los mamíferos (Miyake y col, 1995; Mandala y col, 1994 y 1997).

Los inhibidores de la ceramida sintetasa incluyen a la australifungina y las fumonisinas. Estas últimas son micotoxinas y han demostrado una elevada toxicidad en animales, mientras que australifungina posee una potente actividad antifúngica pero se sabe poco acerca de su toxicidad (Mandala y col, 1995; Oh y col, 1997; Wang y col, 1991; Gelderblom y col, 1988; Riley y col, 1994).

Los inhibidores de la Inositol Fosfoceramida Sintetasa (IFC) incluyen a Aureobasidina, Rustimicina (galbonolide A) y Khafrefungina. Rustimicina es un inhibidor reversible de la IFC sintetasa con una potencia *in vivo* mucho menor que la demostrada *in vitro*. Por otro lado Khafrefungina ha mostrado ser específica para los hongos al no poseer actividad sobre la IFC de los mamíferos (Takesako y col, 1991; Harris y col, 1998; Mandala y col, 1997).

2.2 Compuestos activos frente a la Pared Celular

La pared celular de los hongos contienen elementos como la quitina y el α - y β -glucano exclusivos del reino de los hongos. Estos compuestos son identificados como posibles sitios de acción de nuevos antifúngicos por ofrecer la ventaja de la toxicidad selectiva (Elewski, 1998).

La pared celular en los hongos está compuesta por estructuras multicapas compuesta por quitina, β -glucano y manoproteína; representando los dos últimos compuestos cerca de un 80% de la masa de la pared celular (Andriole, 1999; Groll y col, 1998). El conocimiento de la composición y estructura de la pared celular de los hongos está dado, en buena medida, a estudios realizados con la *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* (Andriole, 1999).

En los últimos 30 años se han descubierto varios compuestos que tienen la habilidad de afectar la pared celular de los hongos. Los inhibidores de la síntesis de quitina, tales como las nikkomicinas, se han investigado ampliamente (Jessup y col, 1998; Lipke y Ovalle, 1998), pero estos productos no han sido comercialmente desarrollados. En el caso de los inhibidores de la síntesis del glucano sí han alcanzado un alto grado de desarrollo.

2.2.1 Inhibidores de la síntesis de glucano

Su mecanismo de acción está basado en la inhibición competitiva de la β -(1,3)-glucano sintetasa viéndose de esta forma afectada la formación de β -glucano. El tratamiento de los hongos con estos compuestos inhibe la síntesis de la estructura del glucano sin afectar los ácidos nucleicos y la síntesis de manano. Los inhibidores de la síntesis de glucano también tienen efecto secundario en otros compuestos de la célula intacta incluyendo una reducción en el contenido de ergosterol y lanosterol y un incremento en el contenido de quitina en la pared celular (Martínez y col, 1998). La inhibición de la β -(1,3)-glucano sintetasa provoca cambios citológicos y ultraestructurales en el hongo caracterizado por el crecimiento de pseudohifas y espesamiento de la pared celular (Goldberg y col, 2000).

Las equinocandinas representan una clase de antimicóticos con un nuevo mecanismo de acción, que inicialmente recibieron el nombre de neumocandinas, por su actividad frente a *Pneumocystis carinii* y *Candida*. Se trata de lipopéptidos derivados a partir de un producto original sintetizado por un hongo conocido como *Glarea lazayensis*.

[illegible]

El blanco de las equinocandinas es el complejo de síntesis de la pared celular fúngica β -1,3-D glucano sintetasa. En base a tal mecanismo se ha planteado una homología con penicilina y sus derivados que actúan sobre transpeptidasas y sintetisas en la pared bacteriana (PBP), por lo que

algunos autores insinúan que las equinocandinas serán las “penicilinas antifúngicas”. Dado que las células de mamíferos carecen de pared celular, este blanco de acción es óptimo para los antifúngicos. La consecuente depleción de glucano de la pared fúngica lleva a un colapso osmótico, balonamiento y finalmente lisis de la célula fúngica (Diomedi, 2004)

El mecanismo de resistencia intrínseco a la caspofungina se ha estudiado en hongos en los que este fármaco es inactivo, como *Saccharomyces cerevisiae*, y parece estar ligado a la sobreexpresión de la proteína *Sbep* del aparato de Golgi, controlada por el gen *GAL1*, que regula los mecanismos de transporte de componentes celulares hacia la pared fúngica. Ello explica la resistencia natural de algunos hongos a este antifúngico. En cuanto a la resistencia adquirida, hasta la fecha no se ha detectado ningún caso de resistencia *in vitro* a la caspofungina en cepas procedentes de pacientes participantes en ensayos clínicos. Así mismo, tampoco se han observado variaciones significativas en la sensibilidad de la caspofungina frente a cepas de *Candida* expuestas a concentraciones subinhibitorias del fármaco, lo que indica un bajo potencial de desarrollo de resistencia.

Sin embargo, se conoce que la glucansintetasa es un enzima heterodimérica, con una subunidad reguladora GTPasa y una subunidad catalítica, codificadas por un conjunto de genes conocidos *FKS1*, *FKS2* y *RHO1*. Mutaciones en estos genes podrían conferir potencialmente resistencia al fármaco. De hecho, en el laboratorio, han podido construirse mutantes de *C. albicans* resistentes a la caspofungina mediante la mutación artificial en uno de los alelos del gen *FKS1*. Pese a ello, la repercusión clínica de estos hallazgos es desconocida ya que, como se ha dicho, hasta el momento no se han aislado nunca mutantes resistentes *in vivo*, ni en humanos ni en modelos animales.

Las equinocandinas han mostrado pocos efectos adversos y toxicidad. La máxima dosis tolerada de caspofungina en ratas es menor de 38 mg/kg, este dato no está disponible para micafungina o anidulafungina. Las reacciones de liberación de histamina son relativamente frecuentes dado su composición polipeptídica. Sin embargo, tales reacciones no se ven después de la administración de caspofungina o micafungina, pero pueden verse si la administración de anidulafungina es muy rápida. La irritación local en el sitio de infusión es un problema común de estos medicamentos. La incidencia para caspofungina es cercana a 16%, no habiéndose reportado para micafungina. Otro efecto común para caspofungina y micafungina es la alteración de las pruebas hepáticas, algo mayor para el primer fármaco sobre todo al combinarse con ciclosporina. La fiebre es un efecto adverso frecuente del tratamiento con caspofungina, pudiendo alcanzar una incidencia de hasta 35%. En cambio sólo 1% de los pacientes tratados con micafungina evidencia fiebre. La cefalea es un efecto adverso frecuente del grupo, 3% durante el empleo de micafungina y 15% con caspofungina. Así, el perfil de seguridad de las tres equinocandinas es favorable, y mucho mejor que el de anfotericina B, ya sea liposomal (o lipídica) o no. Tal vez caspofungina tendría un menor margen terapéutico, en relación a las

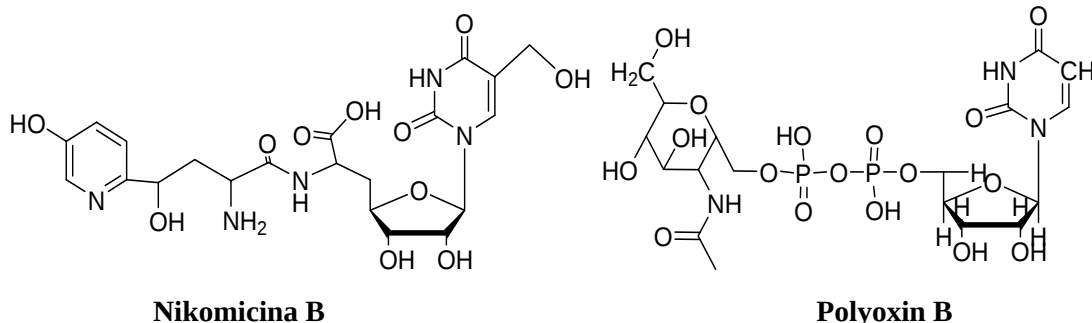
alteraciones hepáticas y el uso concomitante de ciclosporina, que los otros dos fármacos. Dada su farmacocinética predecible en las diferentes poblaciones de pacientes, son poco probables los efectos tóxicos relacionados con la dosis. Finalmente, a la luz de los datos expuestos, podemos afirmar que las equinocandinas emergen como una alternativa concreta y segura frente a anfotericina B en aquellos pacientes con candidiasis o aspergilosis que cursen con una falla renal previa o desencadenada por el uso de anfotericina (Diomedi, 2004).

En general todos estos acontecimientos adversos son transitorios y de escasa importancia; solo en un 2,4% de los enfermos incluidos en estudios clínicos precisaron suspensión del tratamiento por efectos indeseables. La caspofungina es embriotóxica en ratas y conejos, produciendo defectos de osificación en cráneo, huesos del torso y calcáneo, por lo que no se recomienda su administración durante el embarazo a menos que se considere superior el posible efecto beneficioso sobre los riesgos.

2.2.2 Inhibidores de la síntesis de quitina

Producidos por algunas especies de *Streptomyces*, entre ellos se encuentran la nikomicina, la polioxina y la tunicamicina. Las nikomicinas Z y X son sustancias producidas por *Streptomyces tendae* y las polioxinas se obtienen como una mezcla a partir del filtrado de cultivos de *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*. Las polioxinas D y L, las de mayor actividad antifúngica, son análogos de la uDP-N-acetil-d-glucosamina.

Polioxinas y Nikomicinas



Las polioxinas son sustancias producidas por especies del género *Streptomyces*, como *S. cacaoi*. Las polioxinas y nikomicinas se comportan como inhibidores competitivos de la enzima quitina sintetasa debido a que estas sustancias son estructuralmente similares a la uridina difosfato-N-acetilglucosamina, sustrato de la enzima (Hori y col, 1974).

Su reducida actividad frente a *C. albicans*, en comparación con la que muestran en hongos filamentosos, ha llevado a la aparición de derivados de la polioxina y de nikomicina, con una mayor afinidad por las peptidopermeasas. En este caso, la síntesis de tripeptidil polioxinas, transportadas por medio del sistema de transporte peptídico, abre un nuevo mecanismo de acción al tratarse de sustancias no activas hasta que se encuentran en el citoplasma, donde son transformadas en antifúngicos activos por el metabolismo celular.

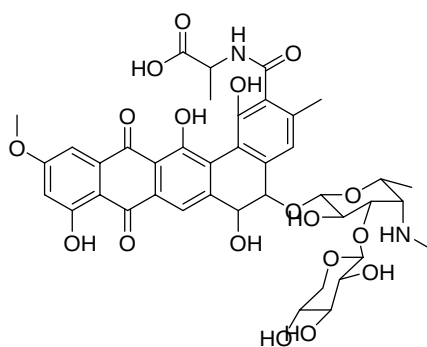
Su reducida toxicidad se contrapone a su baja eficacia en modelos animales de candidiasis cuando se suspende el tratamiento, a pesar de que en otras infecciones como coccidioidomicosis y blastomicosis sí es activa. Las nikomicinas son bien toleradas por vía oral, ocasionando, en algunos casos, elevación transitoria de las transaminasas.

2.2.3 Inhibidores de la síntesis del manano

Pradimicinas

Las pradimicinas fueron aisladas a partir de un cultivo de *Actinomadura hibisca* (Oki y col, 1988).

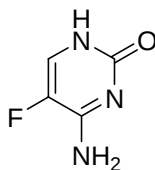
Estos antibióticos forman un complejo insoluble con los mananos presentes en la pared celular fúngica en presencia de iones Ca^{2+} lo que altera la permeabilidad de la membrana y conduce a la muerte celular tipo apoptosis (Ueki y col, 1993; Fujikawa, 1998). La resistencia a estos agentes puede deberse a mutaciones puntuales en la proteína fosfotransferasa YPD1 (Hiramoto y col, 2003), así como por mutaciones en el dominio de glicosidación de la proteína osmosensora Sln1 (Hiramoto y col, 2005).



Pradimicin A

2.3 Compuestos activos frente a ácidos nucleicos.

2.3.1 5-Fluorocitocina



5-Fluorocitocina (Flucitosina) es una pirimidina fluorinada sintetizada en 1957, como un análogo de la citosina, con el objetivo de ser empleada en el tratamiento de leucemia. De forma

general actúa inhibiendo el metabolismo de la pirimidina por interferencia en la síntesis de RNA, DNA y proteína de la célula fúngica.

Flucitosina penetra a la célula fúngica ayudada por la enzima citosina permeasa. Una vez en el interior es desaminada a 5-fluorouracilo el cual es incorporado al RNA. Entonces la uridina 5-monofosfato pirofosforilasa convierte al fluorouracilo en fluorodeoxyuridina monofosfato la cual inhibe la timidilato sintetasa e interfiere la síntesis de ADN. Esta droga tiene una toxicidad selectiva a los hongos ya que las células de mamíferos carecen de citosina permeasa y de esta forma no se produce el paso de flucitosina a 5-fluorouracilo (Yeo y Wong, 2002).

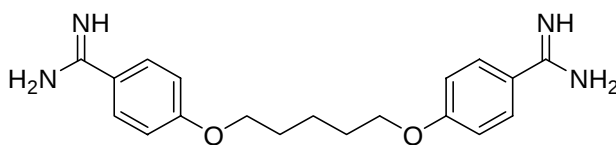
La resistencia primaria a flucitosina se debe a mutaciones en cualquiera de las enzimas involucradas en su transporte (citosina permeasa), metabolismo (citosina deaminasa, uracil:fosforibosil transferasa) y/o a su incorporación en el ARN (Bossche, 1997; Hope y col, 2004).

Flucitosina es esencialmente un agente antilevadura, activa contra candidas y sus especies, *Cryptococcus neoformans* y algunos hongos negros (Martínez y col, 1998).

En la actualidad su mayor uso está dado por la aplicación de terapias combinadas con otros antifúngicos, sobre todo de aquellos que presentan como sitio de acción la membrana de la célula fúngica (Diamond y col, 1998; Nguyen y col, 1995; Schwarz y col, 2003).

Flucitosina produce náuseas, vómitos y diarreas. Tiene una hepatotoxicidad entre el 5 y el 10 dosis dependiente, provoca depresión medular, por lo que no se usa en transplantes de médula ósea ni en pacientes con SIDA y criptococosis meníngea por la agranulocitosis que produce en el 30 % de los pacientes (Martínez y col, 1998).

2.3.2 Compuestos Aromáticos Dicatiónicos



Pentamidina

Las diamidinas aromáticas se usan clínicamente desde los años 30, en especial la pentamidina, la cual se ha usado para tratar la tripanosomiasis africana y para la profilaxis de neumonías por *Pneumocystis carinii* en pacientes con VIH (King y col, 1938; Sands y col, 1985; Obaji y col, 2003).

Los compuestos aromáticos dicatiónicos se unen a la curvatura menor del ADN, aunque los datos sobre el grado de unión al mismo no se corresponden directamente con la actividad de estos agentes; por lo que se plantea que su unión al ADN trae como resultado la inhibición competitiva de enzimas claves como la Topoisomerasa II y endo o exonucleasas (Boykin y col, 1995 y 1998; Czarny y col, 1995; Patrick y col, 1997; Bell y col, 1993; Hildebrandt y col, 1998).

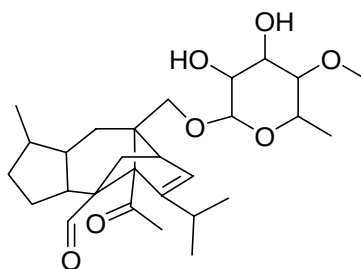
Las bombas de eflujo parecen ser el principal mecanismo de resistencia a pentamidina, el cual evita su acumulación en el interior de las mitocondrias y además realiza su bombeo hacia el exterior de la célula (Basselin, 2002).

Los principales efectos adversos de la pentamidina incluyen hipotensión, náuseas, vómitos; aunque también puede presentarse leucopenia, hipoglicemia y alteraciones de las funciones hepáticas (Sands y col, 1985).

2.4 Compuestos que Inhiben la síntesis Proteica.

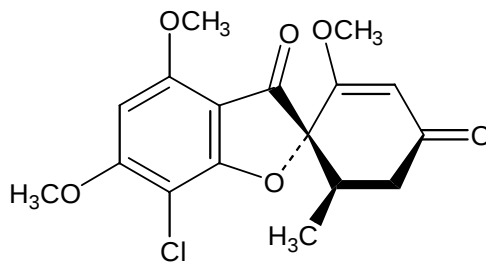
Las sordarinas son productos naturales aislados originalmente a partir de *Sordaria araneosa* (Hauser y Sigg, 1971). Las mismas se unen con elevada afinidad al factor de elongación 2 (EF-2) en presencia de los ribosomas (Domínguez y Martín, 1998; Capa y col, 1998) e inhiben la síntesis proteica al bloquear el ciclo de elongación en los pasos iniciales de la traslocación, previo a la hidrólisis de GTP (Domínguez y col, 1999). Estos compuestos actúan selectivamente sobre los hongos pero no sobre eucariotas superiores (Domínguez y col, 1998). Mutaciones en el factor de elongación EF2 o en las proteínas ribosomales rpP0 confieren resistencia a las sordarinas, aunque el primero es el de mayor especificidad (Shastry y col, 2001).

Sordarinas



Sordarin

2.5 Compuestos que inhiben el ensamble de los microtúbulos



Griseofulvina

La griseofulvina es un antibiótico producido por varias especies de *Penicillium* cuyo espectro de acción está restringido exclusivamente a los dermatofitos.

Su acción está limitada a bloquear la reproducción del hongo ya que inhibe selectivamente el proceso de la mitosis. Para ello se fija a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. Actúa solamente sobre los hongos que se encuentran en fase reproductiva. Su acción solo se ejerce cuando se administra por vía sistémica, mostrando

particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, uñas y pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. Conforme crece el tejido, va desplazando y eliminando al infectado; este es el motivo por el cual la curación requiere varias semanas o meses, según la velocidad del recambio del tejido enfermo. Su administración es exclusivamente por vía oral.

El efecto adverso más frecuente es la cefalea que cede sin necesidad de suspender la medicación, otros efectos indeseables son las molestias gastrointestinales, sequedad de boca y pérdida temporal del sabor; alguna vez puede ocasionar reacciones alérgicas en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad. Otras reacciones de carácter neurológico han sido descritas, pero son raras como: neuritis periférica, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, visión borrosa e insomnio.

Es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos. Por su capacidad inductora, acelera el metabolismo de otros fármacos reduciendo su actividad, entre los que destacan los anticoagulantes orales, el fenobarbital y sedantes; y potencia el efecto de tolbutamida, alcohol, clorpromacina y anticonceptivos orales.

Está contraindicado en la insuficiencia hepática y las porfirias sobre todo en las formas aguda intermitente y cutánea tarda.

La griseofulvina es teratógena en animales por lo que no se recomienda su administración durante el embarazo y los varones deben abstenerse de procrear por su efecto sobre los espermatozoides. Es el antifúngico de primera elección en el tratamiento sobre todo de tiña capitis. En los últimos años el dermatofito más frecuentemente aislado en nuestro entorno en tiña capitis es *Microsporum canis* frente al cual otros antifúngicos orales presentan una menor sensibilidad que griseofulvina. Teniendo ésta las mismas tasas de curación que otros antifúngicos como terbinafina o itraconazol, sin embargo tiene la desventaja de tener pautas posológicas de doble duración que los anteriores (Sánchez y col, 1999).

3 CONSIDERACIONES SOBRE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En el análisis bibliográfico realizado se describe el impacto que las enfermedades infecciosas causadas por hongos han tenido en el humano, sobretodo aquellas que han emergido como nuevos agentes infecciosos y que son resistentes a los antifúngicos convencionales. Este capítulo ofrece además, un estudio pormenorizado sobre el mecanismo de acción farmacológico de los principales agentes antifúngicos usados tradicionalmente en la terapéutica, los cuales han ofrecido un gran impacto en la calidad de vida de la población mundial, así como de algunos que se están investigando actualmente. De forma paralela se describen los mecanismos desarrollados por los microorganismos para evadir la acción de dichos agentes. Se evidencia,

por tanto, la necesidad de desarrollar nuevos agentes que actúen a través de mecanismos de acción diferentes a los tradicionales.

Del mismo modo, es obvia la necesidad del desarrollo de nuevos agentes antifúngicos, no sólo porque ha existido un incremento sostenido de la resistencia a estos sino porque, casi todos estos agentes actúan únicamente a través de la disrupción de la función de la membrana fúngica, y es altamente deseable el desarrollo de agentes que actúen a través de otros mecanismos.

4. REFERENCIAS

- Ablordeppey, S.Y.; Fan, P.; Li, S.; Clarkb, A.M.; Huffordb, ChD. Substituted Indoloquinolines as New Antifungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 1337–1346.
- Alzina, R. B. Introduccion Conceptual al Análisis Multivariable. Un Enfoque Informático con los Paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL Y SPAD; PPU, SA: Barcelona, Capít 8-10, Vol. 1, 202-264 (1989)
- Andriole, V.T. Current and Future Antifungal Therapy: New Targets for Antifungal Agents. *J Antimicrob Chemother* **1999**, *44*, 151-62.
- Arikan, S.; Ostrosky-Zeichner, L.; Lozano-Chiu, M.; Paetznick, V.; Gordon, D.; Wallace, T.; et al. *In Vitro* Activity of Nystatin Compared with Those of Liposomal Nystatin, Amphotericin B, and Fluconazole Against Clinical *Candida* Isolates. *J Clin Microbiol* **2002**, *40*, 1406-12.
- Arka, T.; Yokoo, M.; Yamaguchi, H. *In Vitro* and *In Vivo* Anti-*Candida Albicans* Activities of Butenafine Hydrochloride. *Jpn J Med Mycol* **1991**, *32*, 55-60.
- Axler, S. Linear Algebra Done Right. Springer-Verlag: New York, **1996**, 37-70.
- Baldi, P.; Brunak, S.; Chauvin, Y.; Andersen, C. A.; Nielsen, H. Assessing the Accuracy of Prediction Algorithms for Classification: an Overview. *Bioinformatics*. **2000**, *16*, 412–424.
- Barrett, D.; Tanaka, A.; Harada, K.; Ohki, H.; Watabe, E.; Maki, K.; Ikeda, F. Synthesis and Biological Activity of Novel Macrocyclic Antifungals: Acylated Conjugates of the Ornithine Moiety of the Lipopeptidolactone FR901469. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 479-482.
- Basak, S., C.; Magnuson, V., R.; Niemi, G., J.; Regal, R., R. *Discrete Appl. Math.* **1988**, *19*, 17.
- Bedi, P. M.; Mahajanb, M.P.; Kapoorc, V.K. Amidine derived 1,3-diazabuta-1,3-dienes as potential antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 3821–3824.
- Behr, J.B. Chitin Synthase As an Antifungal Target: Recent Advances. *Curr. Med. Chem. - Anti-Infective Agents*. **2003**, *2*, 173-189.
- Benkő, I.; Hernádi, I.; Megyeri, A.; Kiss, A.; Somogyi, G.; Tegye, Z.; et al... Comparison of the Toxicity of Fluconazole and other Azole Antifungal Drugs Ton Murine and Humand

- Granulocyte-Macrophage Progenitor Cells *In Vitro*. *J Antimicrob Chemother* **1999**, *43*, 675-81.
- Bennett, J.W.; Klich, M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* **2003**, *16*, 497-516
- Bikandi, J.; Millán, R.; Regúlez, P.; Moragues M.D.; Quindós, G.; Pontón, J. Detection of Antibodies to *Candida Albicans* Germ Tubes During Experimental Infections by Different *Candida* Species. *Clin Diagn Lab Immunol* **1998**, *5*, 369-74.
- Binnie, Craig, de la firma York Medical Inc., de Canadá. 1998. Comunicación personal.
- Blondeau, J.M.; Castañedo, N.; González, O.; Medina, R.; Silveira, E. In Vitro Evaluation G1: A Novel Antimicrobial Compound. Final Report. Royal University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan, Canada. **1998**.
- Blondeau, J.M.; Castañedo, N.R.; González, O.; Medina, R.; Silveira, E.A. In Vitro Evaluation of G-1: A Novel Antimicrobial Compound. *Int J Antimicrob Agents* **1999**, *11*, 163-6
- Boogaerts, M.; Maertens, J.; Hoof, A.; Bock, R.; Fillet, G.; Peetersman, M, et al.. Itraconazole versus Amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* **2001**, *48*, 97-103
- Botta, M.; Corelli, F.; Manetti, F.; Mugnaini, C.; Tafi, A. Rational Design and Synthesis of Homochiral Azole Antifungal Agents. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1477–1485.
- Boutati, E.I.; Anaissie, E.J. *Fusarium*, a Significant Emerging Pathogen in Patients with Hematologic Malignancy: Ten Years' Experience at a Cancer Center and Implications for Management. *Blood* **1997**, *90*, 999–1008.
- Bozzola, J.J.; Mehta, R.; Nisbet, L.; Valenta, J. The Effect of Aculeacin A and Papulacandin B on Morphology and Cell Wall Ultrastructure in *Candida Albicans*. *Can J Microbiol* **1984**, *30*, 857-63.
- Brayman, T.G.; Wilks, J.W. Sensitive Assay for Antifungal Activity of Glucan Synthase Inhibitors That Uses Germ Tube Formation in *Candida albicans* as an End Point. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **2003**, *47*, 3305–3310.
- Browder, A. Mathematical Analysis. An Introduction. Springer-Verlag, New York, Inc., 176-296 (1996)
- Bryskier, A. Novelties in the Field of Anti-infectives in 1997. *Clinical Infectious Diseases.* **1998**, *27*, 865-883.
- Bryskier, A. Novelties in the Field of Anti-infectives in 1999. *Clinical Infectious Diseases.* **2000**, *31*, 1423–1466.
- Buchta, V.; Pour, M.; Kubanova, P.; Silva, L.; Votruba, I.; Vopršalova, M.; Schiller, R.; Fakova, H.; Spulak, M. In Vitro Activities of 3-(Halogenated Phenyl)-5-Acyloxymethyl-2,5-Dihydrofuran-2-ones against Common and Emerging Yeasts and Molds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2004**, *48*, 873–878.

- Bueno, J.M.; Cuevas, J.C.; Fiandor, J.M.; Garcia-Ochoa, S.; Gomez de las Heras, F. Antifungal Sordarins. Synthesis and Structure–Activity Relationships of 30, 40-Fused Dioxolane and Dioxane Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 121–124.
- Calvo, A.M.; Morales, S.; Bravo, L.R.; Estrada, E.; Gómez, M.; Castañedo, N.R.; et al. Caracterización Físico-Química y Estructural del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano. Métodos para su Evaluación Cualitativa y Cuantitativa. Informe Técnico. *Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de las Villas. Santa Clara. Cuba. 2003.* (*6)
- Carrillo-Muñoz, A.J.; Brió, S.; Quindós, G. Una Nueva Generación de Fármacos Antifúngicos. *Rev Iberoam Micol* **2001**, *18*, 2-5.
- Carrillo-Muñoz, A.J.; Ruesga, M.; Brio, S.; del Valle, O.; Rodríguez, V.; Santos, P.; et al. Comparison of in vitro antifungal activities of Amphotericin B lipid complex with itraconazole against 708 clinical yeast isolates and opportunistic moulds determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards methods M27-A and M38-P. *Chemotherapy* **2002**; *48*:224-31
- Carta, A.; Paglietti, G.; Rahbar, M.E.; Sanna, P.; Sechi, L.; Zanett, S. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 355–366.
- Castañedo NR, Goizueta RD, González Oraida, Pérez JA, González J, Silveira EA, et al. Inventores. 1999. Procedure for the obtention of 2-bromo-5-(2-bromo-2nitrovinil)-furano and its action as microcide. Japan patent 2,875,969
- Castañedo, N.R.; Goizueta, R.D.; González, O.; Pérez, J.A.; González, J.; Silveira, E.A.; y col. Inventores. 1999. Procedure for the obtention of 2-bromo-5-(2-bromo-2nitrovinil)-furano and its action as microcide. Canada patent 2,147,594
- Cenas, N.; Bromate, D.; Kulys, J. Internation of Nitrofurans with Glutathione Reductase. *Biochim Biophys* **1990**, *16*,195-9.
- Cenas, N.; Bromate, D.; Kulys, J.; Sikhooro, N. Nitroreductase Treactions of the Nadph: Adrenoxin Reductose and the Adrenoxin Compex. *Biomed Biochin Acta* **1990**, *4*,1667-72.
- Chan-Tack, K.M.; Thio, C.L.; Miller, N.S.; Karp, C.L.; Ho, C.; Merz, W.G. *Paecilomyces Lilacinus* Fungemia in an Adult Marrow Transplant Recipient. *Med Mycol* **1999**, *37*, 57–60.
- Chapman & Hall. The Merck Index. Twelfth Edition, 1996.
- Clark, D. E.; Pickett, S. D. Computational methods for the prediction of drug-likeness. *Drug Discov. Today.* **2000**, *5*, 49-58.
- Clemons, K.V.; Stevens, D.A. Efficacies of Two Novel Azole Derivatives Each Containing a Morpholine Ring, UR-9746 and UR-9751, against Systemic Murine Coccidioidomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, *41*, 200–203

- Cohen, M.L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* **1999**, 257, 1050-5.
- Debono, M.; Gordee, R.S. Antibiotics that Inhibit Fungal Cell wall Development. *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, 4, 471-97.
- Del Poeta, M.; Schell, W.A.; Dykstra, C.C.; Jones, S.; Tidwell, R.R.; Czarny, A.; Bajic, M.; Bajic, M.; Kumar, A.; Boykin, D.; Perfect, J.R. Structure-In Vitro Activity Relationships of Pentamidine Analogues and Dication-Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **1998a**, 42, 2495–2502.
- Del Poeta, M.; Schell, W.A.; Dykstra, C.C.; Jones, S.K.; Tidwell, R.R.; Kumar, A.; Boykin, D.W.; Perfect, J.R. In Vitro Antifungal Activities of a Series of Dication-Substituted Carbazoles, Furans, and Benzimidazoles. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **1998b**, 42, 2503–2510.
- Denning, D.W. Echinocandins and Pneumocandins a New Antifungal Class with a Novel Mode of Action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **1997**, 40, 611–614.
- Devlin, J. P., Ed., *High Throughput Screening*, Marcel Dekker: New York, **2000**
- Diamond, D.M.; Bauer, M.; Daniel, B.E.; Leal, M.E.; Johnson, D.; Williams, B.K. Amphotericin B Colloidal Dispersion Combined With Flucytosine With or Without Fluconazole for Treatment of Murine Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**, 4, 528-33.
- Dickman, D.A.; Ding, H.; Li, Q.; Nilus, A.M.; Balli, D.J.; Ballaron, S.J.; Trevillyan, J.M.; Smith, M.L.; Seif, L.S.; Kim, K.; Sarthy, A.; Goldman, R.C.; Plattner, J.J.; Bennani, Y.L. Antifungal Rapamycin Analogues with Reduced Immunosuppressive Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10, 1405-1408.
- Difonzo, E. M.; Terragni, L. El Laboratorio en las Micosis Superficiales. *Barcelona: Publicidad Permanyer* 1990.
- Diomedi, A. Nuevos Antifúngicos: Las Equinocandinas. *Rev Chil Infect* 2004, 21, 89-101.
- Domínguez, J.M.; Gómez-Lorenzo, M.G.; Martín, J.J. Sordarin Inhibits Fungal Protein Synthesis by Blocking Translocation Differently to Fusidic Acid. *The Journal of Biological Chemistry* **1999**, 274, 22423–22427,
- Domínguez, J.M.; Martín, J.J. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2279–2283.
- Domínguez, J.M.; Nelly, V.A.; Kinsman, O.S.; Marrito, M.S.; Gomez De Las Heras, F.; Martin, J.J. Sordarins: A New Class of Antifungals with Selective Inhibition of the Protein Synthesis Elongation Cycle in Yeasts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, 42, 2274–2278
- Drie, J. H. V.; Lajiness, M. S. Approaches to Virtual Library Design. *Drug Disc. Today*. **1998**, 3, 274-283.

- Dube, M.P.; Heseltine, P.N.; Rinaldi, M.G. Nystatin prophylaxis. *Clin Microbiol Rev* **1997**, *10*, 368.
- Dupont, B. Overview of the Lipid Formulations of Amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* **2002**, *49*, 31-6.
- Ebiike, H.; Masubuchi, M.; Liu, P.; Kawasaki, K.; Morikami, K.; Sogabe, S.; Hayase, M.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shindoh, H.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsukaa, T.; Shimmaa, N. Design and Synthesis of Novel Benzofurans as a New Class of Antifungal Agents Targeting Fungal N-Myristoyltransferase. Part 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 607–610
- Edwards, C.H.; Penney, D. E. *Elementary Linear Algebra*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs: New Jersey, USA, 1988.
- Elewski, B. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev* **1998**, *11*, 415-29.
- Emami, S.; Falahati, M.; Banifatemib, A.; Shafieec, A. Stereoselective Synthesis And Antifungal Activity of (Z)-Trans-3-Azoly-2-Methylchromanone Oxime Ethers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 5881–5889.
- Fah, S.; Wong, B. Current Status of Nonculture Methods for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *Clin Microbiol Rev* **2002**, *15*, 465-84.
- Favre, B.; Ryder, N.S. Characterization of Squalene Epoxidase Activity from the Dermatophyte *Trichophyton rubrum* and Its Inhibition by Terbinafine and Other Antimycotic Agents. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **1996**, *40*, 443–447.
- Fernández, C.M.; González, M.; Illnait, M.T.; Martínez, G. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria de Anfotericina B en Levaduras de Interés Médico. *Rev Cubana Med Trop* **1998**, *50*, 48-53.
- Fica, C. A. Tratamiento de Infecciones Fúngicas Sistémicas. III parte: Anfotericina B, Aspectos Farmacoeconómicos y Decisiones Terapéuticas. *Rev Chil Infect* **2004**, *21*, 317-326.
- Figueras, M.J.; González, O.; Silveira, E.A.; Ortopeda, M.; Guarro, J. Alteraciones ultraestructurales producidas por el 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano sobre *Trichophyton rubrum*. *Rev Electron Vet* [serial on line] 2003; 4(6) URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060603.html>
- Fostel, J.M.; Lartey, P.A.. Emerging Novel Antifungal Agents. *DDT* **2000**, *5*, 25-32.
- French IW. Presidente de la firma IWF CONSULTING SERVICES, Ontario, Canadá. 1996. Comunicación personal.
- Fujikawa K, Tsukamoto Y, Oki T and Chuan Lee Y. Spectroscopic studies on the interaction of pradimicin BMY-28864 with mannose Derivatives. *Glycobiology* 1998, *8*, 407–414.
- Garcia-Garrote, F.; Cercenado, E.; Martin-Pedroviejo, J.; Cuevas, O. and Bouza, E. Comparative *in vitro* activity of the new quinolone gemifloxacin (SB-265805) with other

- fluoroquinolones against respiratory tract pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 681–684.
- Gaspari, A.; Burns, R.; Nasir, A.; Ramirez, D.; Richard, K.; Haidaris, C. Cd86 (B7-2), but not Cd80 (B7-1), Expression in the Epidermis of Transgenic Mice Enhances the Immunogenicity of Primary Cutaneous *Candida Albicans*. *Infections Infect Immun* **1998**, *66*, 4440-9.
- Gavalda, J.; Ruiz, I. Recomendaciones para el tratamiento de la invasión fúngica invasiva. Infección invasiva por *Candida spp*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **2003**, *21*, 498-508
- Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of these Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin Microbiol Rev* **1999**, *12*, 501-17.
- Ghannoum, M.A. Potential Role of Phospholipases in Virulence and Fungal Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* **2000**, *13*, 122-43.
- Ghannoum, M.A.; Rice, L.B. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of these Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin Microbiol Rev* **1999**, *12*, 501-17.
- Glasby, J. S. Encyclopedia of Antibiotics. Woodhouse, Manchester, **1978**.
- Goker, H.; Boykina, D.W.; Yıldız, S. Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel 2-phenyl or methyl-4H-1-benzopyran-4-ones carrying amidinobenzimidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005. In Press.
- Gokhale, V.M.; Kulkarni, V.M. Selectivity Analysis of 5-(Arylthio)-2,4-Diaminoquinazolines as Inhibitors of *Candida Albicans* Dihydrofolate Reductase by Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2000**, *14*, 495–506.
- Gokhale, V.M.; Kulkarni, V.M. Understanding the Antifungal Activity of Terbina®ne Analogues Using Quantitative Structure±Activity Relationship (QSAR) Models. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 2487-2499.
- Goldberg Janet, Connolly Patricia, Schinislein-Bick Carol, Durkin Michelle, Kohler S, Smedema Melinda, et al. Comparison of Nikkomycin Z with Amphotericin B and Itraconazole for treatment of histoplasmosis in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; *44*:1624-9
- Goldberg, J.; Connolly, P.; Schinislein-Bick, C.; Durkin, M.; Kohler, S.; Smedema, M.; et al. Comparison of Nikkomycin Z with Amphotericin B and Itraconazole for Treatment of Histoplasmosis in a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**, *44*, 1624-9.
- González Oraida, Silveira EA, Rivero Zulema, Medina RP, Machado R, Delgado MS. Efecto microcida del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano. *Rev Electron Vet* [serial online] 2004; *5*(4) URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040404.html>

- González, O.; Herrera, D.; Silveira, E.A.; Delgado, M.S. Efectividad del 2-Bromo-5-(2-Bromo-2-Nitrovinil)-Furano en el Tratamiento de Infecciones Experimentales de Heridas Abiertas. *Rev Electron Vet* [serial online] 2003; 4(8) URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080803.html>
- Gottlieb, D.H.; Carter, H.E.; Sloneker, J.H.; Ammann, A. Protection of Fungi Against Polyene Antibiotics by Sterols. *Science* **1958**, 128, 361-5.
- Gozalbes, R.; Galvez, J.; Moreno, A.; Garcia-Domenech, R. Discovery of New Antimalarial Compounds by use of Molecular Connectivity Techniques. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, 51, 111-117.
- Graybill, J.R. The Echinocandins, First Novel Class of Antifungals In two Decades: Will they Live up to their Promise? *Int J Clin Pract.* **2001**, 55, 633-8.
- Groll, A.H.; Mickiene, D.; Werner, K.; Petraitiene, R.; Petraitis, V.; Calendario, M.; et al. Compartmental Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Multilamellar Liposomal Nystatin in Rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**, 44, 950-7.
- Groll, A.H.; Piscitelli, S.C.; Walsh, T.J. Clinical Pharmacology of Systemic Antifungal Agents: A Comprehensive Review of Agents in Clinical Use, Current Investigational Compounds, and Putatives Targets for Antifungal Drug Development. *Adv Pharmacol* **1998**, 44, 343-500.
- Haberal, M.; Emiroglu, R.; Dalgic, A.; Karakayli, H.; Moray, G.; Bilgin, N. The Impact of Cyclosporine on the Development of Immunosuppressive Therapy. *transplant proc* **2004**, 36, 143-7.
- Hann, M.; Green, R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 379.
- Hata, K.; Kimura, J.; Miki, H.; Toyosawa, T.; Moriyama, M.; Katsu, K. Efficacy of ER-30346, a Novel Oral Triazole Antifungal Agent, in Experimental Models of Aspergillosis, Candidiasis, and Cryptococcosis *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1996**, 40, 2243–2247.
- Hauser D and Sigg HP. Isolation and decomposition of sordarin. *Helv Chim Acta* 1971; 54 (4):1178–1190.
- Herklots, H. *Mod. Drug. Discov.* **2000**, March, 46.
- Herreros, E.; Almela, M.J.; Lozano, S.; Gomez De Las Heras, F.; Gargallo-Viola, D. Antifungal Activities and Cytotoxicity Studies of Six New Azasordarins Antimicrobial Agents And Chemotherapy **2001**, 45, 3132–3139.
- Herreros, E.; Martinez, C.M.; Almela, M.J.; Marriott, M.S.; Gomez De Las Heras, F.; Gargallo-Viola, D. Sordarins: In Vitro Activities of New Antifungal Derivatives against Pathogenic Yeasts, *Pneumocystis carinii*, and Filamentous Fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **1998**, 42, 2863–2869.

- Hiramoto, F.; Nomura, N.; Furumai, T.; Igarashi, Y.; Oki, T. Pradimicin Resistance of Yeast is Caused by A Mutation of the Putative N-Glycosylation Sites of Osmosensor Protein Sln1. *Biosci Biotechnol Biochem* **2005**, 69, 238-41.
- Hiramoto, F.; Nomura, N.; Furumai, T.; Igarashi, Y.; Oki, T. Pradimicin-Resistance of Yeast is Caused by A Point Mutation of the Histidine-Containing Phosphotransfer Protein Ypd1. *J Antibiot (Tokyo)* **2003**, 56, 1053-7.
- Hitchcock, C.; Dickinson, K.; Brown, S.B.; Evans, E.G.; Adams, D.J. Interaction of Azole Antifungal Antibiotics with Cytochrome P450-Dependent 14 A-Sterol Demethylase Purified from *Candida Albicans*. *J Biochem* **1990**, 266, 475-80.
- Hitchcock, C.A.; Pye, G.W.; Oliver, G.P.; et al.. Uk-109, 496, a Novel, Wide-Spectrum Triazole Derivate for Treatment of Fungal Infections: Antifungal Activity and Selectivity *In Vitro* In: Proceedings and Abstracts of the 35th Intersciences Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. *Washington, DC: American Society for Microbiology* **1995**. abstr. F72-P125
- Hoban, D.J. G-1 Mechanism of Action Study. Research Report. *Health Sciences Centre. University of Manitoba, Canada*. **1998**.
- Hori, M.; Kakiki, K.; Suzuki, S.K.; Misato, T. Studies on the Mode of Action of Polyoxins. III. Relation of Polyoxin Structure to Chitin Synthetase Inhibition. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 35, 1280-91.
- Hudson, M.T. Antifungal Resistance and Over-The-Counter Availability in the Uk: A Current Perspective. *J Antimicrob Chemother* **2001**, 48, 345-50.
- J.; Vanden Bossche, H.; Borgers, M. In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Azole Antifungal Agent R126638. *Antimicrobial Agent Sand Chemotherapy* **2004**, 48, 388–391.
- Jenkinson, H.F. Ins and outs of Antimicrobial Resistance: Era of the Drug Pumps. *J Dent Res* **1996**, 75, 736-42.
- Jenkinson, H.F. Ins And Outs of Antimicrobial Resistance: Era of the Drug Pumps. *J Dent Res* **1996**, 75, 736-42.
- Jessup, C.J.; Ryder, N.S.; Ghannoum, M.A. Evaluation of Antifungal Activity of Terbinafine Against a Broad Range of Pathogenic Fungi in: Program and Abstracts of the 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 1998. abstr. 246 Sa, p. 122.
- Jiménez-Armau, A.M. Antifúngicos y Micosis Cutáneas. *Actual Dermatol* **2002**, 41, 575-87.
- Johnson, L., *IUCr. Newsletter*, 2 (1994) 5.
- Jorge, E.; Jiménez, I.; Calvo, A.M.; Morales, S.; Bravo, L.R.; Carta, A.; et al.. 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano. Materia Prima. Métodos de Control. *Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Santa Clara. Cuba*. **2003**.
- Kamai, Y.; Harasaki, T.; Fukuoka, T.; Ohya, S.; Uchida, K.; Yamaguch, H.; Kuwahara, S. In Vitro and In Vivo Activities of CS-758 (R-120758), a New Triazole Antifungal Agent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2002**, 46, 367–370.

- Khan, J.K.; Montaseri, H.; Poglod, M.; Hai-Zhi, B.; Zuo, Z.; Salama, S.M.; Daneshtalab, M.; Micetich, R.G. Interspecies Comparison of Pharmacokinetics of the Novel Triazole Antifungal Agent SYN-2869 and Its Derivatives. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2000**, 44, 910–915.
- Kondori, N.; Edebo, L.; Mattsby-Baltzer, I. Circulating β (1-3) Glucan and Immunoglobulin G Subclass Antibodies to *Candida Albicans* Cell Wall Antigens in Patients With Systemic Candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**, 11, 344-50.
- Krogh, H.; Gorm, T.; Benny, R.; Lundgren, B.; Frimodt-Moller, N. Antagonism Between Penicillin and Erythromycin against *Streptococcus Pneumoniae* In Vitro and In Vivo. *J Antimicrob Chemother* **2000**, 46, 973-80.
- Kubo, I.; Xiao, P.; Fujita, K. Antifungal Activity of Octyl Gallate: Structural Criteria and Mode of Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 347-350.
- Kvaal, C.; Lachke, S.A.; Srikantha, T.; Daniels, K.; McCoy, J.; Soll, D.R. Misexpression of the Opaque-Phase-Specific Gene *Pep1* (*Sap1*) in the White Phase of *Candida Albicans* Confers Increased Virulence in a Mouse Model of Cutaneous. *Infection Infect Immun* **1999**, 67, 6652-62.
- Ladd, B. *Mod. Drug. Discov.* **2000**, Jan/Feb, 46.
- Lal, B.; Genbhau Gund, V.; Gangopadhyay, A.K.; Nadkarni, S. R.; Vidula Dikshit, D.K.; Chatterjee; Shirvaikar, R. Semisynthetic Modifications of Hemiaminal Function at Ornithine Unit of Mulundocandin, Towards Chemical Stability and Antifungal Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, 11, 5189–5198.
- Lal, B.; Genbhau, V.; Baban, N.; Gangopadhyay, A.K. Mannichs Reaction: An Approach for the Synthesis of Water Soluble Mulundocandin Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 1751–1768.
- Lampen, J.O.; Arnow, P.M.; Safferman, R.S. Mechanism of Protection by Sterol Against Polyene. *Antibiotics. J Bacteriol* **1960**, 80, 200-6.
- Latgé, J. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical. Microbiology reviews.* **1999**, 12, 310–350.
- Laverdiere, M.; Hoban, D.; Restieri, C.; Habel, F. In Vitro Activity of Three New Azoles and One Ecchinocandin against *Candida* Bloodstream Isolates from Cancer Patients. *J Antimicrob Chemother* **2002**, 50, 119-23.
- León, O.; González, O.; Medina, R.; García, M.; Silveira, E.A.; Castillo, R.; Delgado, M.S. Dosis Efectiva Media (DE₅₀) del Dermofural en un Experimental de Infección Locales por *Pseudomonas aeruginosa*. En: Documentación del Registro de Dermofural. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de las Villas, 1999. González Oraida, Hidalgo PI, Silveira EA, Delgado María S. Dosis efectiva media (DE₅₀) del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (G-1) formulado en un vehículo oleoso. *Rev*

- Lequaglie, C. Liposomal Amphotericin B (Ambisome): Efficacy and Safety of Low-Dose Therapy in Pulmonary Fungal Infections. *J Antimicrob Chemother* **2002**, 49, 40-50.
- Leshner JL. Recent developments in antifungal therapy. *Dermatol Clin* 1996; 14:163-9.
- Leshner, J.L. New Antifungals Agents. *Dermatol Clin* **1992**, 10, 799-805.
- Leshner, J.L. Recent Developments in Antifungal Therapy. *Dermatol Clin* **1996**, 14, 163-9.
- Li, S.; Zhang, Z.; Cain, A.; Wang, B.; Long, M.; Taylor, J. Antifungal Activity of Camptothecin, Trifolin, and Hyperoside Isolated from *Camptotheca Acuminata*. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 32-37.
- Lipke, P.N.; Ovalle, R. Cell wall Architecture in Yeast: New Structure and New Challenges. *J Bacteriol* **1998**, 15, 3735-40.
- Lopez, S.N.; Castelli, M.V.; Zacchino, S.A.; Dominguez, J.N.; Lobo, G.; Charris-Charris, J.; Cortes, J.C.; Ribas, J.; Devia, C.; Rodriguez, A.M.; Enriza, R.D. In Vitro Antifungal Evaluation and Structure-Activity Relationships of a New Series of Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties Against Polymers of the Fungal Cell Wall. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 9, 1999-2013.
- Lortholary, O.; Dupont, B. Antifungal Prophylaxis during Neutropenia and Immunodeficiency. *Clinical Microbiology Reviews*, **1997**, 10, 477-504.
- Macola, S. Candida. En: Llop, A.; Valdés-Dapeno, M.; Zuazo, J.L. Microbiología y Parasitología Médicas. Vol I. Habana: Editorial Ciencias Médicas; **2001**, 501-7.
- Maebashi, K.; Itoyama, T.; Uchida, K.; Suegara, N.; Yamaguchi, H. A Novel Model of Cutaneous Candidiasis Produced in Prednisolone-Treated Guinea Pigs. *J Med Vet Mycol* **1994**, 32, 349-59.
- Maestrone, H.I.; Kligman, A.M. Establishment and Treatment of Cutaneous *Candida Albicans* Infection in the Rabbit. *Naturwissenschaften* **1968**, 55, 87-8.
- Mandala, S.M.; Thornton, R.A.; Milligan, J.; Rosenbach, M.; Garcia-Calvo, M.; Bull, H.G.; Harris, G.; Abruzzo, G.K.; Flattery, A.M.; Gill, Ch.J.; Bartizal, K.; Dreikorn, S.; Kurtz, M.B. Rustmicin, a Potent Antifungal Agent, Inhibits Sphingolipid Synthesis at Inositol Phosphoceramide Synthase. *The Journal of Biological Chemistry*. **1998**, 273, 14942-14949.
- Mandala, S.M.; Thornton, R.A.; Rosenbach, M.; Milligan, J.; Garcia-Calvo, M.; Bull, H.G.; Kurtz, M.B. Khafrefungin, a Novel Inhibitor of Sphingolipid Synthesis. *The Journal of Biological Chemistry* **1997**, 271, 32709-32714.
- Marcos Ricardo. Catedrático de Genética y Coordinador del Grupo de Mutagénesis de la Universidad Autónoma de Barcelona. 1999. Comunicación personal.
- Marichal, P.; Vanden Bossche, H. Mechanisms of Resistance of Azole Antifungals. *Acta Biochimica Polonica* **1995**, 42, 509-16.

- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909-17.
- Martinez, A.; Ferrer, S.; Santos, I.; Jimenez, E.; Sparrowe, J.; Regadera, J.; Gomez De Las Heras, F.; Gargallo-Viola, D. Antifungal Activities of Two New Azasordarins, GW471552 and GW471558, in Experimental Models of Oral and Vulvovaginal Candidiasis in Immunosuppressed Rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2001**, 45, 3304–3309.
- Martínez, J.P.; Gil, L.M.; Pez-Ribot, J.L.; Chaffin, W.L. Serologic Response to Cell wall Mannoproteins and Proteins of *Candida Albican*. *Clin Microbiol Rev* **1998**, 11,121-41.
- Masubuchi, K.; Okada, T.; Kohchi, M.; Murata, T.; Tsukazaki ,M.; Kondoh, O.; Yamazaki, T.; Satoh, Y.; Ono, Y.; Toshiyuki, T.; Kobayashi, K.; Ono, N.; Inoue, T.; Horiic, I.; Shimmaa, N. Synthesis and Antifungal Activities of Novel 1,3-_-D-Glucan Synthase Inhibitors. Part 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 1273–1276.
- Masubuchi, M.; Ebiike, H.; Kawasaki, K.; Sogabe, S.; Morikami, K.; Shiratori, Y.; Tsujii, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Hayase, M.; Shindoh, H.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. Synthesis and Biological Activities of Benzofuran Antifungal Agents Targeting Fungal N-Myristoyltransferase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, 14, 4463–4478.
- Masubuchi, M.; Kawasaki, K.; Ebiike, H.; Ikeda, Y.; Tsujii, S.; Sogabe, S.; Fujii, T.; Sakata, K.; Shiratori, Y.; Aoki, Y.; Ohtsuka, T.; Shimma, N. Design and Synthesis of Novel Benzofurans as a New Class of Antifungal Agents Targeting Fungal N-Myristoyltransferase. Part 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 1833–1837.
- Matsumoto, M.; Ishida, K.; Konagai, A.; Maebashi, K.; Asaoka, T. Strong Antifungal Activity of SS750, a New Triazole Derivative, Is Based on Its Selective Binding Affinity to Cytochrome P450 of Fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2002**, 46, 308–314.
- McGinnis MR, Tilton RC. Yeasts. En: Howard Barbara J, Keiser JF, Smith TF, Weissfeld, Tilton CR. Clinical and pathogenic microbiology. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1994. p. 615-24
- Medina, R.; García, M.; Fabr , E.; Rodr guez, J.A. Inducci n de Resistencia *In Vitro* al 1-(5-Bromofur-2-Il)-2-Bromo-2-Nitroeteno (G-1) en Cepas de *Candida Albicans* y *Pseudomonas Aeruginosa*. *Acta Farm Bonaerense* **2000**, 19, 289-94.
- Menzio, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Schenone, S.; Ranise, A.; Mosti, L.; Bondavalli, F.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Mascia, V.; La Collab, P.; Tamburini, E. Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling studies of halogenated 4-[1H-imidazol-1-yl(phenyl)methyl]- 1,5-diphenyl-1H-pyrazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 5465–5483.
- Merz, W.; Karp, J.; Hoagland, M.; et al. Diagnosis and Successful Treatment of Fusariosis in the Compromised Host. *J Infect Dis* **1998**, 158, 1046–1055.
- Mikamo, H.; Sato, Y.; Tamaya, Y. *In Vitro* Activity of Fk 463, a New Water-Soluble Echinocandin-Like Lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* **2000**, 46,485-7.

- Moragues, M.D.; Omaetxebarria, M.J.; Elguezabal, N.; Bikandi, J.; Quindós, G. Serological Differentiation of Experimentally Induced *Candida Dubliniensis* and *Candida Albicans* Infections. *J Clin Microbiol.* **2001**, *39*, 2999-3001.
- Moreau, S.; Varache-Lembege, M.; Larrouture, S.; Fall, D.; Neveu, A.; Deffieux, G.; Vercauteren, J.; Nuhric, A. 2-Arylhyaazonomethyl Substituted Xanthenes As Antimycotics: Synthesis and Fungistatic Activity Against *Candida* Species. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *37*, 237–253
- Mukherjee, P.K.; Leidich, S.D.; Isham, N.; Leitner, I.; Ryder, N.S.; Ghannoum, M.A. Clinical *Trichophyton Rubrum* Strain Exhibiting Primary Resistance to Terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, *47*, 82-6.
- Munksgaard, B. Fungal infections. *American J Transpl* **2004**, *4* (Suppl. 10),110–134.
- Munoz, F.M.; Demmler, G.J.; Travis, W.R.; Ogden, A.K.; Rossmann, S.N.; Rinaldi, M.G. Trichoderma Longibrachiatum Infection in a Pediatric Patient with Aplastic Anemia. *J Clin Microbiol* **1997**, *35*, 499-503.
- Murray, P.R.; Rosenthal, K.S.; Kabayashi, G.S.; Pfaller, M.A. Medical Microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby: 2002.
- Nam, N.H.; Sardari, S.; Selecky, M.; Parang, K. Carboxylic Acid and Phosphate Ester Derivatives of Fluconazole: Synthesis and Antifungal Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 6255–6269.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1992. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Proposed standard M27-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1995. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; tentative standard. NCCLS document M27-T. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard NCCLS document M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- Nguyen, M.H.; Barchiesi, F.; Mcough, D.; Yu, V.L.; Rinald, M.G. In Vitro Evaluation of Combination of Fluconazole and Flucytosine against *Cryptococcus Neoformans* var. *Neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**, *3*, 1691-5.
- Nimura, K.; Niwano, Y.; Ishiduka, S.; Fukumoto, R. Comparison of in vitro antifungal activities of topical antimycotics launched in 1990s in japan. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2001**, *18*, 173–178.
- Niwano, Y.; Kuzuhara, N.; Goto, Y.; Munechika, Y.; Kodama, H.; Kanai, K.; Yoshida, M.; Yamaguchi, T. Efficacy of Nnd-502, a Novel Imidazole Antimycotic Agent, in

- Experimental Models of *Candida Albicans* and *Aspergillus Fumigatus* Infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* **1999**, *12*, 221–228.
- Niwano, Y.; Seo, A.; Kanai, K.; Hamaguchi, H.; Uchida, K.; Yamaguchi, H.; Therapeutic Efficacy of Lanconazole, A New Imidazole Antimycotic Agent, for Experimental Cutaneous Candidiasis in Guinea Pigs. *Antimicrob Agents Chemother* **1994**, *38*, 2204-61.
- Odds, F.; Ausma, J.; Van Gerven, F.; Woestenborghs, F.; Meerpoel, L.; Heeres, Oki, T.; Konishi, M.; Tomatsu, K.; Tomita, K.; Saitoh, K.; Tsunakawa, M.; Nishio, M.; Miyaki, T.; Kawaguchi, H. Pradimicin, A Novel Class of Potent Antifungal Antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. **1988**, *41*, 1701-4.
- Orozco, A.S.; Higginbotham, L.M.; Hitchcock, C.A.; Parkinson, T.; Falconer, D.; Ibrahim, A.S.; et al. Mechanism of Fluconazole Resistance in *Candida Krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**, *42*, 2645-9.
- Palacio, A.; Garau, M.; Cuétara M. Tratamiento Actual de las Dermatofitosis. *Rev Iberoam Micol* **2002**, *19*, 68-71.
- Palacio, A.; Garau, M.; Tena, D.; Sánchez, G.; Tratamiento Antifúngico: Últimos Avances en Dermatología. *Rev Iberoam Micol* **1999**, *16*, 86-91.
- Panneerselvam, P.; Nair, R.R.; Vijayalakshmi, G.; Subramanian, E.H.; Sridhar, S.K. Synthesis of Schiff Bases of 4-(4-Aminophenyl)-Morpholine as Potential Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 225–229.
- Pérez, J.A.; Cortés, R.R.; Pérez, I.A.; Reiner, T.; Morales, A. DL₅₀ Del Producto G-1 Administrado por las Vías Oral y Percutánea en Ratones de la Línea of 1. *Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Santa Clara. Cuba. 2003*.
- Pérez, J.A.; Cortés, R.R.; Reiner, T.; Romero, D.; Silveira, E.A.; Sosa, R.; Cárdenas, E.; Morales, A.; Trimiño, C.; Hurtado, M. Efecto de la Aplicación Tópica del G-1 en Petrolato Blanco Durante 60 Días en Ratones. *Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Santa Clara. Cuba. 2003*.
- Pfaller, M.A. ; Messer, S.A. ; Hollis, R.J. ; Jones, R.N. Antifungal Activities of Posaconazole, Ravuconazole, and Voriconazole Compared to those of Itraconazole and Amphotericin b Against 239 Clinical Isolates of *aspergillus* spp. and other Filamentous Fungi: Report from Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, *46*, 1032-7.
- PhaRMA Industry Profiles, *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, **2000**.
- Pucaj, K.; Niarchos, F.; Kenthol, A.; Walker, A.; Taylor, S.; Illes, S.; et al.. Skin sensitization study in guinea pigs (Maximization Test) of G-1 ointment, 0,15% WPMO. Project No. 57640. Final Report. Nucro-Technics, Scarborough, Ontario, Canada. 1998.

- Quesnelle, C.A. ; Gill, P. ; Dodier, M. ; Laurent, D. ; Serrano-Wu, M. ; Marinier, A. ; Martel, A. ; Mazzucco, C.E. ; Stickle, T.M.; Barrett, J.F.; Vyasb, D.M.; Balasubramanianb, B.N. Sordaricin Antifungal Agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13, 519–524.
- Quindós, G.; Abarca, L.; Carrillo-Muñoz, A.J.; Arévalo, P.; Bornay, F.J.; Casals, J.B.; et al.. Multicenter Survey of *in Vitro* Antifungal Resistance in Yeasts of Medical Importance Isolated from Spanish Patients. *Rev Iberoam Micol* **1999**, 16, 97-100.
- Raether, W.; Hanel, H. Nitroheterocyclic Drugs with Broad Spectrum Activity. *Parasitol Res* **2003**, 90, 19-39.
- Ramos, G.; Cuenca-Estrella, M.; Monzón, A.; Rodríguez-Tudela, J.L. In Vitro Comparative Activity of Ur-9825, Itraconazole and Fluconazole Against Isolates of *Candida Spp.* *J Antimicrob Chemother* **1999**, 44, 283-6.
- Reed, L.J.; Muench, H. A Simple Method of Estimating Fifty Percent Endpoints. *Am J Hyg* **1931**, 27, 493-7.
- Rex, J.H. ; Pfaller, M.A. ; Walsh, T.J. ; Chaturvedi, V. ; Espinel-Ingroff, A. ; Ghannoum, M.A. ; et al.. Antifungal Susceptibility Testing: Practical Aspects and Current Challenges. *Clin Microbiol Rev* **2001**, 14, 643-58.
- Rex, J.H.; Walsh, T.J.; Sobel, J.D.; Filler, S.G.; Pappas, P.G.; Dismukes, W.E.; et al.. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* **2000**, 30, 662-78.
- Richter, S.; Cormican, M.G.; Pfaller, M.A.; Lee, C.K.; Gingrich, R.; Rinaldi, M.G.; Sutton, D. A. Fatal Disseminated Trichoderma Longibrachiatum Infection in an Adult Bone Marrow Transplant Patient: Species Identification and Review of the Literature. *J Clin Microbiol* **1999**, 37, 1154-60.
- Rifail, S.; Fassouanel, A.; Kijjoa, A.; Van Soest, R. Antimicrobial Activity of Untenospongin B, a Metabolite from the Marine Sponge Hippospongia communis collected from the Atlantic Coas of Morocco. *Mar. Drugs*. **2004**, 2, 147-153.
- Rigden, O. Ten Years' Experience with Amphotericin B Liposomal in Transplant Recipients at Huddinge University Hospital. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 49, 51-5.
- Rogers, M. *Newsweek* **1992**, 14, 9.
- Rogers, P.D.; Barker, K.S. Genome-Wide Expression Profile Analysis Reveals Coordinately Regulated Genes Associated with Stepwise Acquisition of Azole Resistance in *Candida Albicans* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, 47,1220-7.
- Russell, P.; Eley, S.M.; Ellis, M.; Green, M.; Bell, D.L.; Kenny, D.J.; et al.. Comparison of Efficacy of Ciprofloxacin and Doxycycline against Experimental Melioidosis and Glanders. *J Antimicrob Chemother* **2000**, 45,813-8.
- Ryder, N.; Favre, B. Antifungal Activity and Mechanism of Action of Terbinafine. *Rev Contemp Pharmacother* **1997**, 8, 275-87.

- Ryu ,C.K.; Kang, H.Y.; Yi, Y.J.; Shina KH and Leeb BH. Synthesis and Antifungal Activities of 5/6-arylamino-4, 7-dioxobenzothiazoles. *Bioorg Med Chem Lett* **2000**, *10*, 1589-91.
- Saha, A. K.; Liu, L.; Simoneaux, R.L.; Kukla, M.J.; Marichalb, P.; Odds, F. Novel Antifungals Based on 4-Substituted Imidazole: A Combinatorial Chemistry Approach to Lead Discovery and Optimization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10*, 2175-2178.
- Sánchez, J.L.; Losada, L.O.; Pont Sanjuán, V. Tratamiento Actual de las Micosis Superficiales. *Rev Iberoam Micol* **1999**, *16*, S26-S30.
- Santos, P.E.; Oleastro, M.; Galicchio, M.; Zelazko, M. Infecciones Fúngicas en Pacientes Pediátricos con Enfermedad Granulomatosa Crónica. *Rev Iberoam Micol* **2000**, *34*, 6-9.
- Schwartzman, R.M.; Deubler, M.J.; Dice, P.F. Experimentally Induced Cutaneous Moniliasis in Dog. *J Small Anim Pract* **1965**, *6*, 327-32.
- Schwarz, P.; Dromer, F.; Lortholary, O.; Dannaoui, E. In Vitro Interaction of Flucytosine with Conventional and New Antifungals against *Cryptococcus Neoformans* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**, *47*, 3361-4.
- Serrano-Wu, M.H. ; Laurent, D.R. ; Mazzucco, C.E. ; Stickle, T.M.; Barrett, J.F.; Vyas, D.M.; Balasubramanian, B.N. Oxime Derivatives of Sordaricin as Potent Antifungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 943-946.
- Sevilla, E.; Escobar, I.; Martínez, C.; Pedrazal, L.; Herrero, A.; Gutiérrez, R.; et al. Estudio muticéntrico de utilización de antifúngicos en el paciente oncohematológico. *Farm Hosp.* **1998**, *22*, 188-96.
- Shastri M, Nielsen J, Ku T, Hsu M, Liberator P, Anderson J, Schmatz D and Justice MC. Species-specific inhibition of fungal protein synthesis by sordarin: identification of a sordarin-specificity region in eukaryotic elongation factor 2. *Microbiology* 2001; (147): 383-39
- Sheehan, D.J.; Hitchcock, C.A.; Sibley, C.M. Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clinical Microbiology Reviews* **1999**, *12*, 40-79.
- Sheehan, D.J.; Hitchcock, C.A.; Sibley, C.M. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* **1999**, *12*, 40-7
- Carrillo, A. Antifúngicos tópicos en micosis superficiales. *Actual Dermatol* **1996**, *35*, 361-72
- Shing, M.M.; IP, M.; LI, C.K.; Chik, K.W.; Yuen, P.M. *Paecilomyces Variotii* Fungemia in a bone Marrow Transplant Patient. *Bone Marrow Transplant* **1996**, *17*, 281-283.
- Silva, V.V.; Díaz, C.; Febre, N. Vigilancia de la Resistencia de Levaduras a Antifúngicos. *Rev Chil Infect* **2002**, *19*, 149-56.
- Singh, N. Trends in the Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections: Predisposing Factors and the Impact of Antimicrobial Use Practices. *Clinical Infectious Diseases* **2001**, *33*, 1692-6.

- Sohnle, C.H.; Kirkpatrick, P.G. Experimental Proliferation in the Defense Against Experimental Cutaneous Candidiasis. *J Invest Dermatol* **1996**, *70*, 130-3 (140).
- Sohnle, P.G.; Frank, M.M.; Kirkpatrick, C.H. Mechanism Involved in Elimination of Organisms from Experimental Cutaneous Candida Albicans Infections in Guinea Pigs. *J Immunol* **117**, 523-30.
- Stephens, C.E.; Tanious, F.; Kim, S.; Wilson, W.D.; Schell, W.A.; Perfect, J.R.; Franzblau, S.; Boykin, D.W. Diguanidino and "Reversed" Diamidino 2,5-Diarylfurans as Antimicrobial Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1741-1748.
- Stevens, D.A. Drug Interaction Studies of a Glucan Synthase Inhibitor (Ly 303366) and a Chitin Synthase Inhibitor (Nikkomycin Z) for Inhibition and Killing of Fungal Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**, *44*, 2547-8.
- Sugawara, M.; Takekuma, Y.; Yamada, H.; Kobayashi, M.; Iseki, K.; Miyazaki, K. *J. Pharm. Sci* **87**, 960 (. 1998)
- Summers, K.K.; Hardin, T.C.; Gore, S.J.; Garybill, J.R. Therapeutic Drug Monitoring of Systemic Antifungal Therapy. *J Antimicrob Chemother* **1997**, *40*, 753-64.
- Tatsumi, Y.; Yokoo, M.; Arika, T.; Yamaguchi, H. In Vitro Antifungal Activity of Kp-103, A Novel Triazole Derivative, and its Therapeutic Efficacy Against Experimental Plantar Tinea Pedis and Cutaneous Candidiasis in Guinea Pigs. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**, *45*, 1493-9.
- Tkacz, J.S.; DiDomenico, B. Antifungals: What's in the Pipeline. *Current Opinion in Microbiology*. **2001**, *4*, 540-545.
- Torres-Rodríguez, J.M.; Mandrenys-Brunet, N.; Montsant, L. Tratamiento Tópico de la Candidiasis Cutánea Experimental del Cobayo con Ebeconazol. *Rev Iberoam Micol* **1999**, *16*, 43-5.
- Tsuchimori, N.; Hayashi, R.; Kitamoto, N.; Asai, K.; Kitazaki, T.; Iizawa, Y.; Itoh, K.; Okonogi, K. In Vitro and In Vivo Antifungal Activities of TAK-456, a Novel Oral Triazole with a Broad Antifungal Spectrum. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **2002**, *46*, 1388-1393.
- Turan-Zitouni, G.; Asım Kaplancıklı, Z.; Taha Yıldız, M.; Chevallet, P.; Kaya, D. Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Phenyl/Cyclohexyl-5-(1-Phenoxyethyl)-3-[N-(2-Thiazolyl)Acetamido]Thio-4h-1,2,4-Triazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* doi:10.1016/j.ejmech.2005.01.007.
- Ueki T, Numata K, Sawada Y, Nishio M, Ohkuma H, et al. Studies on the mode of action of pradamicin antibiotics. D-mannopyranoside-binding site and calcium-binding site. *J. Antibiot* **1993**;46:455-64.
- Urbina, J.M.; Cortes, J.C.; Palma, A.; López, S.N.; Zacchino, S.A.; Enriz, R.D.; Ribas, J.C. Kouznetzov, V.V. Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-arylamine-1-

- butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on α (1 $\pm$ 3) Glucan and Chitin Synthases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 691-698.
- URL: http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/jan99.html
- URL: <http://escuela.med.puc.cl/publ/reumatologia/Apuntes/17Drogas.html>
- URL: <http://www.unsa.edu.ar/matbib/micagricap6.pdf>
- Vago, T.; Baldi, G.; Colombo, D.; Barbareschi, M.; Norbiato, G.; Dallegri, F.; et al.. Effects of Naftifine and Terbinafine, Two Allylamine Antifungal Drugs, on Selected Functions of Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **1994**, *38*, 2605-11.
- Vargas, L.Y.; Castelli, M.V.; Kouznetsov, V.V.; Urbina, J.M.; López, S.N.; Sortino, M.; Enriz, R.D.; Ribas, J.C.; Zacchino, S. In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2003**, *11*, 1531–1550.
- Vega, R.; Guerra, I. Evaluación del Potencial Irritante Dérmico del Dermofural 0.15% ungüento. Informe técnico. *Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). C. de La Habana. Cuba*. **1999**.
- Venkatesh, S.; Lipper, R., A. *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 145.
- Wey, S.B.; Mori, M.; Pfaller, M.; Woolson, R.; Wenzel, R.P. Hospital-acquired Candidemia the Attributable Mortality and Excess Length of Stay. *Arch Intern Med* **1988**, *148*, 2642-5.
- White, T.C.; Holleman, S.; Dy, F.; Mirels, L.F.; Stevens, D.A. Resistance Mechanisms in Clinical Isolates of *Candida Albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, *46*, 1704-13.
- Wills, E.A.; Redinbo, M.R.; Perfect, J.R.; Del Poeta, M. New Potential Targets for Antifungal Development. *Emerging Therapeutic Targets*. **2000**, *4*.
- Yalçın, I.; Oren, I.; Temiz, O.; Sener, E. QSARs of Some Novel Isosteric Heterocyclics with Antifungal Activity. *Acta Biochimica Polonica* **2000**, *47*, 481–486.
- Yamagata, E.; Kamberi, P.; Yamakami, Y.; Hashimoto, A.; Maseru, N. Experimental Model of Progressive Disseminated Trichosporonosis in Mice with Latent Trichosporonemia. *J Clin Microbiol* **2000**, *38*, 3260-6.
- Yotsuji, A.; Shimizu, K.; Araki, H.; Fujimaki, K.; Nishida, N.; Hori, R.; Annen, N.; Yamamoto, S.; Hayakawa, H.; Imaizumi, H.; Watanabe, Y.; Narita, H. T-8581, a New Orally and Parenterally Active Triazole Antifungal Agent: In Vitro and In Vivo Evaluations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, *41*, 30–34.
- Young-Min, N.; Le Borgne, M.; Pagniez, F.; Le Baut, G.; Le Pape, P. Synthesis and Antifungal Activity of New 1-Halogenobenzyl-3-Imidazolylmethylindole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *38*, 75-87.
- Zhang, Y.Z.; Sun, X.; Zeckner, D.J.; Sachs, R.K.; Current, W.L.; Chen, S.H. 8-Amido-Bearing Pseudomycin B (PSB) Analogue: Novel Antifungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 123-126.

