

Combinaciones de drogas con efecto sinérgico contra *Mucormycetes*: evaluación *in vitro* e *in vivo*.

Macedo* D.¹, Leonardelli F.^{1,2}, Del Valle E.³, Giusano, G.⁴, Gamarra S.¹, García-Effron G^{1,2}.

¹ Laboratorio de Micología y Diagnóstico Molecular – Cátedra de Parasitología y Micología - Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Santa Fe. Argentina.

² CONICET.

³ Facultad de Ciencias Agrarias - Universidad Nacional del Litoral. Esperanza, Santa Fe. Argentina.

⁴ Facultad de Medicina - Universidad Nacional del Nordeste. Resistencia, Chaco. Argentina.

Introducción

Las mucormicosis son infecciones fúngicas oportunistas de rápida progresión con alta mortalidad. Actualmente, no existe un tratamiento totalmente efectivo para estas micosis, debido a la reducida sensibilidad intrínseca de estos hongos a las equinocandinas y a varios de los antifúngicos azólicos como voriconazol (VRC) e itraconazol (ITC), sumado a la toxicidad del principal tratamiento disponible anfotericina B (AMB). La combinación de drogas es una alternativa con posibilidades de ser explotada. En este trabajo, se evaluó la actividad *in vitro* e *in vivo* de drogas antifúngicas solas y en combinación, frente a distintas especies de *Mucormycetes*.

Objetivo

Evaluar *in vitro* e *in vivo* la actividad combinada de drogas antifúngicas.

Materiales y métodos

Cepas: 25 cepas de *Mucormycetes* (14 *Rhizopus microsporus*, 4 *R. oryzae*, 4 *Syncephalastrum racemosum*, 2 *Lichtheimia corymbifera* y 2 *L. blakesleeana*)

CIM: Protocolo M38A2 de CLSI. Drogas: VRC, AMB, CSF, PSC.

Interacción entre drogas: Checkerboard (ZFC) con lecturas CIM y CEM. Combinaciones: VRC con AMB, PSC y CSF.

Modelo *in vivo*:

Huésped → *Galleria mellonella*



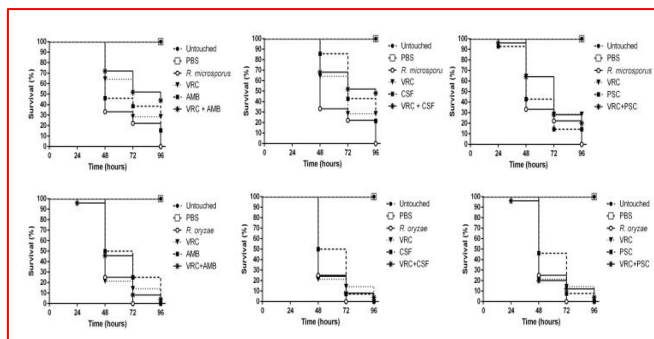
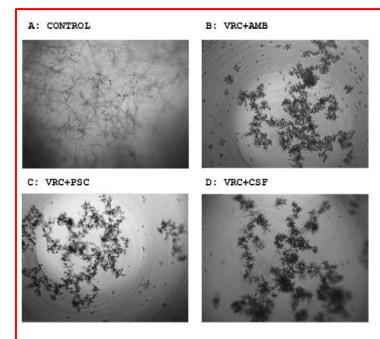
Agentes de Infección → *R. microsporus* LMDM-165: las tres combinaciones de antifúngicos fueron sinérgicas.
R. oryzae LMDM-597: no se observó sinergismo con ninguna combinación.

Análisis de los resultados →

Curvas de Kaplan-Meier. Significancia estadística (P<0.05): test de Gehan-Breslow-Wilcoxon.

Resultados

N	Organismo	CIM (Media geométrica)				Nº Cepas – sinergismo/indiferencia					
		VRC	PSC	AMB	CSF	VRC - PSC		VRC - AMB		VRC - CSF	
						CIM	CEM	CIM	CEM	CIM	CEM
15	<i>R. microsporus</i>	4,59	0.95	1.45	16.00	1/14	8/7	1/14	4/11	0/14	5/10
3	<i>R. oryzae</i>	8.00	1.30	0.79	16.00	0/3	0/3	1/2	0/3	0/3	0/3
4	<i>S. racemosum</i>	8.00	1.40	0.59	16.00	1/3	2/2	1/3	2/2	0/4	3/1
3	<i>Lichtheimia spp.</i>	8.00	0.80	0.50	16.00	3/0	2/1	0/3	1/2	0/3	1/2



Conclusión

El mayor porcentaje de sinergismo obtenido leyendo CEM corresponde a aislamientos de *R. microsporus* (58%). La supervivencia de las larvas de *G. mellonella* tratadas con las combinaciones VRC+AMB y VRC+CSF se correlaciona con los datos de sinergismo observados *in vitro* (leyendo CEM). Con lo cual, se pudo establecer una relación de los resultados *in vitro* (CEM) – *in vivo*.

Agradecimientos

Financiamiento proyecto FONCyT 2013-1571 – Beca FONCyT