

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

Macedo\* D.<sup>1</sup>, Leonardelli F.<sup>1,2</sup>, Del Valle E.<sup>3</sup>, Giusano, G.<sup>4</sup>, Gamarra S.<sup>1</sup>, Garcia-Effron G<sup>1,2</sup>.

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

<sup>2</sup> CONICET.

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

<sup>4</sup> 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*



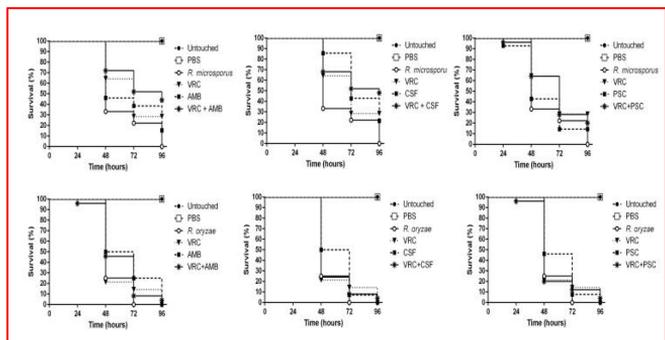
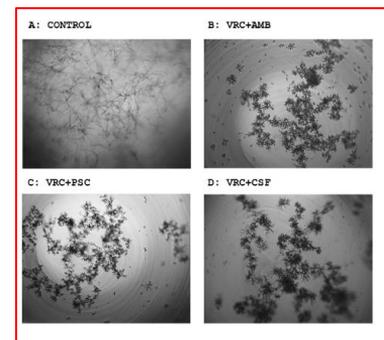
Agentes de Infección → *R. microsporus* LMDM-165: las tres combinaciones de antifúngicos fueron sinérgicas.  
*R. oryzae* LMDM-597: no se observó sinergismo con ninguna combinación.

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