

## ACCION ANTIFUNGICA DE LAS ASOCIACIONES SULFAMETOXAZOL FLUCONAZOL Y SULFAMETOXAZOL FLUCITOSINA

Waldo Lazo

Departamento de Ciencias Ecológicas.  
Facultad de Ciencias, Universidad de Chile

**Palabras clave:** antifúngico, sulfametoxazol, fluconazol, flucitosina

**Key words:** antifungal, sulphametoxazole, fluconazole, flucitosine

### RESUMEN

*El desarrollo de cepas de Candida albicans resistentes a 50 ug/ml de fluconazol fue totalmente inhibido durante 24 horas al agregar al medio de cultivo 80 ug/ml de sulfametoxazol y 1 ug/ml de fluconazol, al añadir a la asociación farmacológica anterior 10 ug/ml de cloranfenicol, el período de inhibición total del desarrollo fúngico se prolongó durante 30 horas. La adición de sulfametoxazol o fluconazol al medio que contiene flucitosina potencia escasamente la acción antifúngica de la flucitosina.*

### INTRODUCCION

Se ha comunicado que el sulfametoxazol potencia la acción del ketoconazol y de otros fármacos frente a *Candida albicans* y otros hongos (Beggs 1982, Lazo 1988).

En el presente ensayo se investigó si el sulfametoxazol potenciaba la acción in vitro del fluconazol y de la flucitosina. La razón que motivó este estudio es que el sulfametoxazol, el fluconazol (Savani, 1987) y la flucitosina alcanzan concentraciones útiles en el líquido céfalo raquídeo y en los

### SUMMARY

[*Antifungal action of the associations sulphametoxazole fluconazole and sulphametoxazole flucitosine* ]

*The growth of Candida albicans strains resistant to 50 ug/ml of fluconazole was totally inhibited during 24 hours by the addition to the culture media of 80 ug/ml of sulphametoxazole and 1 ug/ml of fluconazole, if 10 ug/ml of chloramphenicol were also added the total inhibition of C. albicans was prolonged to 30 hours. The addition of sulphametoxazole or fluconazole to the flucitosine containing media barely potentiates the flucitosine antifungal action.*

humores acuoso y vítreo y se deseaba proporcionar un aporte experimental in vitro, al posible uso de estos fármacos en el tratamiento de infecciones fúngicas oculares o del sistema nervioso central.

### MATERIALES Y METODOS

Se estudió la inhibición del desarrollo in vitro de cepas de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium solani* aislados de pacientes con

diferentes patologías fúngicas. Para cultivar estos hongos se empleó un medio a base de polvo nutriente Gibco 4 gramos, dextrosa 10 gramos y agua destilada 1000 ml.

A los frascos o tubos que contenían el medio nutriente y los fármacos empleados se les añadió el inóculo del hongo respectivo, de modo que la concentración final en los frascos o tubos fuera de 2000 unidades formadoras de colonias por ml y se les dejó en incubación durante 24 horas a 35° C a *C. albicans* y 48 horas a 35° C a *A. fumigatus* y a *F. solani*.

Los fármacos usados fueron: fluconazol (solución salina para uso I.V. en concentración de 2000 ug/ml), flucitosina, sulfametoxazol, cloranfenicol y gentamicina en polvo. Para disolver el sulfametoxazol y el cloranfenicol se usó etanol absoluto, para los otros fármacos agua destilada. A los controles se les añadió la cantidad correspondiente de etanol. Los experimentos se hicieron en duplicado.

## RESULTADOS

El fluconazol en concentraciones de 100 ug/ml no inhibió el desarrollo in vitro de *A. fumigatus* o de *F. solani*. Tampoco se logró inhibir el desarro-

llo de estos hongos al utilizar la asociación de fluconazol 1 ug/ml más sulfametoxazol 80 ug/ml. Las cepas de *C. albicans* empleadas eran resistentes a 50 ug/ml de fluconazol y para inhibir totalmente su desarrollo in vitro durante 24 horas se precisó concentraciones de 60 a 100 ug/ml de fluconazol. Pero, al usar 1 ug/ml de fluconazol más 80 ug/ml de sulfametoxazol se consiguió la inhibición total del desarrollo de *C. albicans* durante 24 horas (foto 1 N° 5). Al emplear 80 ug/ml de sulfametoxazol más 1 ug/ml de fluconazol más 10 ug/ml de cloranfenicol el período de inhibición total del desarrollo de *C. albicans* se prolongó a treinta horas (Foto 1 N° 6). La asociación de 1 ug/ml de fluconazol más 10 ug/ml de gentamicina también inhibió el desarrollo de algunas cepas de *C. albicans* durante 24 hs. Ni el sulfametoxazol en concentraciones de 100 ug/ml (Foto 1 N° 4) ni la asociación de fluconazol 1 ug/ml más 10 ug/ml de cloranfenicol inhibieron el desarrollo de *C. albicans* (Foto 1 N° 3).

La sensibilidad de las cepas de *C. albicans* a la flucitosina fluctuó entre 1 y 2 ug/ml y la adición de 80 ug/ml de sulfametoxazol o 1 ug/ml de fluconazol a concentraciones subinhibitorias de 0.5 ug/ml de flucitosina, potenció escasamente la acción antifúngica de la flucitosina.

El resumen de los resultados obtenidos se expresa en la Tabla 1.

TABLA 1

Fármacos o asociaciones farmacológicas empleadas	Inhibición total del desarrollo de <i>C. albicans</i>
Fluconazol 1 ug/ml + sulfametoxazol 80 ug/ml	Inhibición total del desarrollo durante 24 horas.
Fluconazol 1 ug/ml + sulfametoxazol 80 ug/ml + cloranfenicol 10 ug/ml	Inhibición total del desarrollo durante 30 horas.
Fluconazol 1 ug/ml + gentamicina 10 ug/ml	Inhibición total del desarrollo de algunas cepas durante 24 horas.
Flucitosina 0.5 ug/ml + sulfametoxazol 80 ug/ml	Inhibición parcial del desarrollo durante 24 horas.
Flucitosina 0.5 ug/ml + fluconazol 1 ug/ml	Inhibición parcial del desarrollo durante 24 horas.

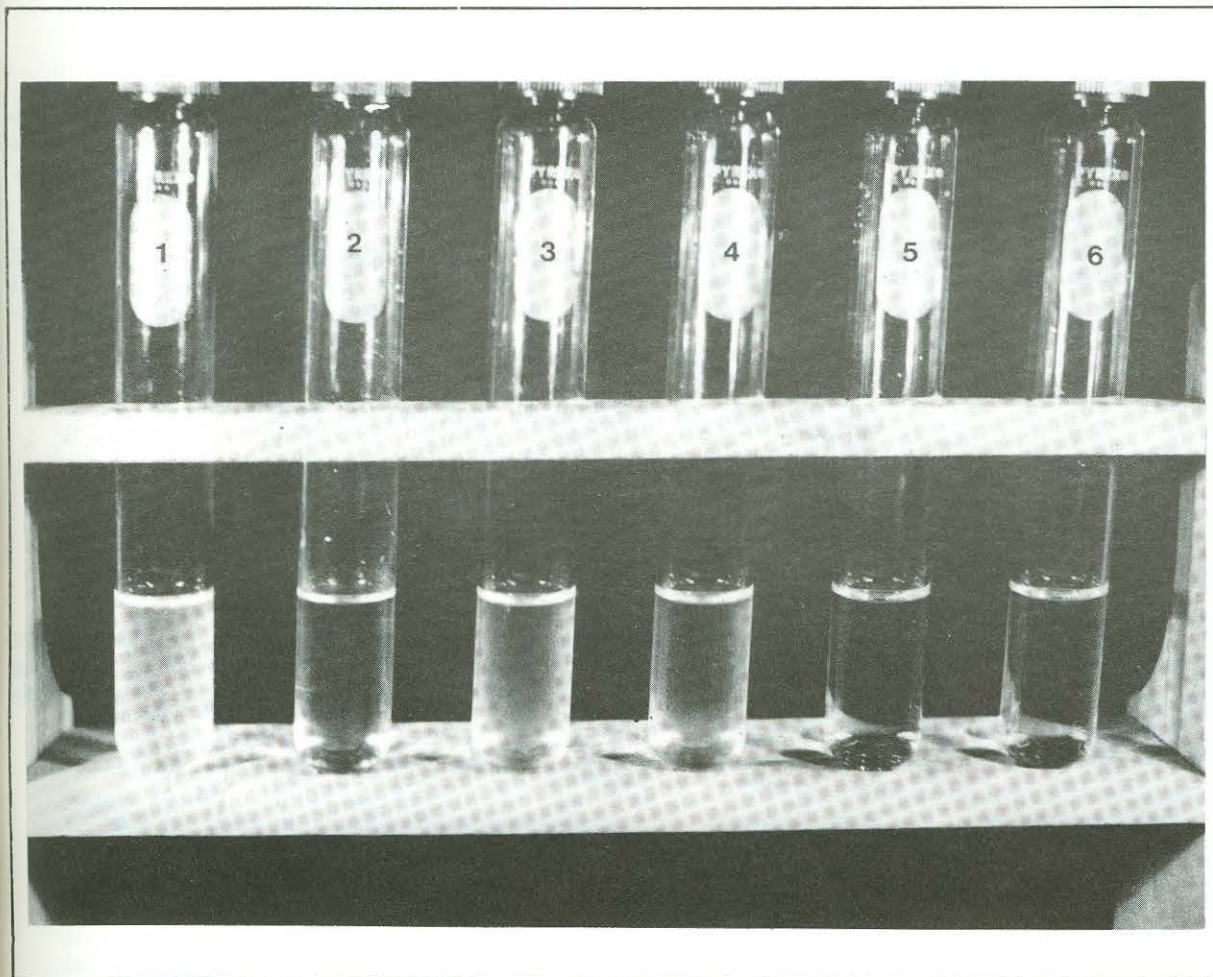


FOTO 1. Núm. 1 *C. albicans*, 24 hs. de desarrollo a 35° C. Núm. 2. *C. albicans*, 24 hs. de desarrollo a 35° C, en medio con fluconazol 10 ug/ml. Núm. 3. *C. albicans*, 24 hs. de desarrollo a 35° C, en medio con fluconazol 1 ug/ml más cloranfenicol 10 ug/ml. Núm. 4 *C. albicans*, 24 hs. de desarrollo a 35° C, en medio con sulfametoxazol 100 ug/ml. Núm. 5 *C. albicans*, 24 hrs. de desarrollo en medio con fluconazol 1 ug/ml más sulfametoxazol 80 ug/ml. Núm. 6 *C. albicans*, 24 hrs. de desarrollo a 35° C en medio con fluconazol 1 ug/ml más sulfametoxazol 80 ug/ml más cloranfenicol 10 ug/ml.

#### COMENTARIO

En estos estudios in vitro el sulfametoxazol ha demostrado potenciar definitivamente la acción anticándida del fluconazol y la adición del cloranfenicol ha reforzado el efecto antifúngico de la combinación fluconazol sulfametoxazol, acciones que se desarrollan dentro de los niveles que estos fármacos alcanzan en el plasma, en el líquido céfalo raquídeo

y en los humores acuoso y vítreo. Por lo tanto habría una base teórica para el uso de estos fármacos en infecciones sistémicas, oculares o meníngeas ocasionadas por *C. albicans* u otros hongos sensibles a la asociación fluconazol sulfametoxazol cloranfenicol.

La acción anticándida de la flucitosina fue escasamente potenciada por el sulfametoxazol o por el fluconazol.

## REFERENCIAS

- BEGGS, W. (1982). Combined activity of ketoconazole and sulphamethoxazole against *Candida albicans*. *J. antimicrob. Chemother.* 10: 539-541.
- HUGHES, C.E., R.L. BENNETT, I.C. TUNA and W.H. BEGGS. (1988). Activities of fluconazole (UK 49,858) and ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32 (2): 209-212.
- LAZO, W. (1988). Acción antifúngica de las asociaciones de sulfametoxazol o ketoconazol con etosuccimida, fenilbutazona, ibuprofeno, gentamicina, metamizol, yoduro de potasio y otros fármacos. *Bol. Micol.* 4 (1): 41-45.
- SAVANI, D.V., J.R. PERFECT, L. MICHAEL COBO and T. DURACK (1987). Penetration of New Azole Compound into the Eye and Efficacy in Experimental *Candida Endophthalmitis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 (1): 6-10.

## AGRADECIMIENTOS

El autor expresa su gratitud a los Dres. Guido Pincheira y Luis Corcuera por haberle permitido usar equipos e instrumental de sus laboratorios; al Dr. Eduardo Piontelli por haber facilitado las cepas fúngicas que se usaron en este estudio; al Dr. Luis Thomson por haber proporcionado el fluconazol, y al Sr. Melvín Olate de Laboratorios Roche por haber proporcionado la flucitosina.