

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Evaluación in vitro de la actividad antifúngica sinérgica de Sertralina sobre aislamientos de Sporothrix schenckii.”

POR:

DR. RICARDO TELLEZ MARROQUIN

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

JULIO, 2018

**“Evaluación in vitro de la actividad antifúngica sinérgica de Sertralina sobre aislamientos de
Sporothrix schenckii.”**

Aprobación de la tesis:

Dr. Pedro Alberto Hernandez Rodriguez
Coordinador de Enseñanza

Dr. Hiram Villanueva Lozano
Co-Director de tesis

Dra. C. Gloria María González González
Co-Director de Tesis

Dr. Javier Ramos Jiménez
Jefe de Servicio de Infectología

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

CAPÍTULO I

RESÚMEN

Dr. Ricardo Tellez Marroquin

Julio 2018

Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario

Título: “*Evaluación in vitro de la actividad antifúngica sinérgica de Sertralina sobre aislamientos de Sporothrix schenckii*”.

Número de páginas: 26

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Infectología

Área de Estudio: Infectología y Microbiología Clínica

Justificación y Método de Estudio:

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluaron un total de 15 aislamientos clínicos de *Sporothrix schenckii* recolectados de pacientes de diferentes regiones de México. Estos aislamientos se identificaron mediante procedimientos fenotípicos estándar y posteriormente se realizó la confirmación molecular mediante la secuenciación del fragmento del gen de la calmodulina. Las cepas se almacenaron como suspensiones en agua destilada estéril a temperatura ambiente y se cultivaron durante 7 días en agar Sabouraud-dextrosa (SDA) a 30 ° C, y luego se subcultivaron en los mismos medios durante 5 a 7 días más antes de su uso. A partir de un inóculo ajustado espectrofotométricamente a 530 nm y una transmitancia del 80-82% se realizaron pruebas de sinergia según el método del tablero de damas, a las siguientes combinaciones: Sertralina/Anfotericina B, Sertralina/Voriconazol y Sertralina/Itraconazol.

RESULTADOS: Se evaluaron 15 aislamientos clínicos de *Sporothrix schenckii sensu stricto*. De estos aislamientos, solo uno de ellos (16-021) pertenecía a un paciente con esporotricosis diseminada.

El rango MIC para SRT se encontró entre 4-8 µg / mL. La susceptibilidad de AMB osciló entre 0.5-4 µg / mL, para VRC fue 0.5-8 µg / mL y 0.125-2 µg / mL para ITC. La combinación de SRT e ITC mostró un valor de FICI considerado sinérgico en una cepa 08-390), y las otras combinaciones presentaron un comportamiento aditivo para muchos de los aislados analizados. Ninguna cepa presentó antagonismo para las combinaciones antifúngicas probadas

CONCLUSIONES: Debido a la actividad antifúngica presentada de Sertralina contra *Sporothrix schenckii sensu stricto* en este estudio, proponemos a la SRT como una opción viable como adyuvante en el tratamiento de la esporotricosis; especialmente en el tratamiento de la enfermedad diseminada, donde la afectación pulmonar y del SNC es común y el abordaje terapéutico complicado. Sin embargo, se deben realizar más estudios en modelos animales y protocolos clínicos para determinar la utilidad de este fármaco como adyuvante en el tratamiento de la esporotricosis humana.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Sporothrix schenckii es el patógeno primario causante de Esporotricosis, y la mayoría de los laboratorios todavía identifica aislamientos como *S. schenckii*. Sin embargo, los estudios moleculares han encontrado que esta especie en realidad se compone de un complejo de al menos seis especies filogenéticamente diferentes que se agrupan en diferentes regiones geográficas *S. schenckii sensu stricto* ocurre en todo el mundo y sigue siendo el patógeno humano más común. Se ha propuesto, basado en aspectos fisiológicos y moleculares, que *S. schenckii*, en lugar de un solo taxón, es un complejo de cuatro especies distintas: *S. brasiliensis*, *S. mexicana*, *S. globosa* y *S. schenckii sensu stricto* por Marimon *et al.*, en el 2007.(1)

La esporotricosis es una dermatosis ocupacional propia de los campesinos, en contacto diario con la tierra, la leña, las acacias, la paja mohosa del trigo y los zacates diversos, usados también para rellenar los huacales con frutas tropicales, otros oficios de riesgo alto son los desempeñados por albañiles, y trabajadores de la construcción, pepenadores, plantadores de árboles, madereros, carpinteros, floricultores, cafetaleros y trabajadores de los viveros.

Historia

Sporothrix schenckii fue aislado por primera vez en 1896 por Benjamin Schenck, un estudiante de medicina en el Hospital Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, de un paciente masculino de 36 años presentando lesiones en la mano derecha y el brazo. Este aislado, del absceso del paciente, luego fue estudiado por el micólogo Erwin Smith, quien concluyó que el hongo pertenecía al género *Sporotrichum*. El segundo caso fue descrito en 1900 por Hektoen y Perkins, también en los Estados Unidos (Chicago, Illinois). Este fue el caso de un niño que sufrió una lesión con un golpe de martillo en su dedo, con la lesión presentando regresión espontánea. Estos investigadores dieron al agente *esporotricosis* su denominación actual, *Sporothrix schenckii*. Sin embargo la nomenclatura errónea se mantuvo hasta 1962, cuando Carmichael reconoció las diferencias en las conidias de los miembros del género *Sporotrichum* y aislados de casos de esporotricosis.(2)

Epidemiología

La esporotricosis es una enfermedad considerada cosmopolita. En el continente americano, los países con mayor número de casos publicados son: Brasil, México, Colombia, Perú, Uruguay, Venezuela, Costa Rica, Guatemala y los Estados Unidos de Norteamérica; Australia en Oceanía; en Asia son Japón, India, China oriental y Corea del Sur. En Europa se conocen focos endémicos pequeños en Italia del Sur, España y las Islas Británicas.

En México la esporotricosis ocupa el segundo lugar entre las micosis subcutáneas después del micetoma.

Dos entidades federativas han registrado el mayor número de casos confirmados: la Ciudad de México y Jalisco seguidos de cerca por Guanajuato. Otros focos endémicos han sido reportados en la Sierra Norte de Puebla, Hidalgo, Veracruz, Estado de México, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Nayarit, San Luis Potosí, Zacatecas y Querétaro.(3)

Microbiología

S. schenckii exhibe dimorfismo térmico. Produce hifas en el ambiente a temperaturas que son más bajas que las temperaturas normales del cuerpo humano y existe en forma de levadura a 37°C y en tejidos humanos.

Algunas cepas son menos termotolerantes que otras, creciendo pobremente a temperaturas superiores a 35°C; estas cepas tienden a encontrarse en lesiones dérmicas fijas y no tienen la propensión a propagarse a lo largo de los vasos linfáticos hacia los tejidos subcutáneos, como lo hacen la mayoría de las cepas de *S. schenckii*.(4)

A 25-27°C la forma filamentosa de *S. schenckii* crece fácilmente en medios estándares, como el agar Sabouraud. En una a dos semanas, el crecimiento comienza como un molde? de color blanco a crema y luego adquiere un color marrón, gris o negro tras un mayor tiempo de incubación. Con la edad, las colonias se arrugan y, con repetidos sub-cultivos, pueden perder su color oscuro. Los conidios pueden ser de color sombrío y colocarse a lo largo de

las hifas en arreglos en forma de ramo. Las hifas son delgadas, septadas y ramificadas. El crecimiento de la fase de levadura *in vitro* requiere la incubación a 37°C en medios enriquecidos, tales como agar infusión de cerebro-corazón. Durante el crecimiento de la fase de levadura, las colonias generalmente son de color blanquecino y arrugado.

En los tejidos a 37°C, adopta una forma similar a la levadura y se reproduce por gemación. Las levaduras son generalmente de 4 a 6 micras de diámetro y de forma variable; Las células de levadura en forma de cigarro se describen clásicamente, pero las células de levadura con forma redonda y ovalada también son comunes.(5)

Cuadro Clínico

La esporotricosis puede manifestarse por diferentes formas clínicas cutáneas y extracutáneas . Las formas cutáneas se clasifican en: A) Linfangítica, B) Fija y C) Multifocal o diseminada. A)Linfangítica: es la mas frecuente y representa el 70% de todas las formas clínicas. Después un periodo de incubación de 2 a 4 semanas, la lesión inicial chancro de inoculación se presenta en el sitio de inoculación, caracterizado por una lesión nodular que crece, se reblandece y ulcera, seguido por la aparición de nódulos secundarios distribuidos a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos, estos nódulos se reblandecen formando gomas, las cuales se abren y se ulceran, drenando un exudado purulento. B)Fija o localizada: representa 20% del total de los casos, y esta localizada en el sitio de la inoculación de los conidios, se caracteriza por presentar una lesión única en

forma de nódulo, con crecimiento excéntrico y formación de una placa verrugosa, eritematosa y ulcerada. En esta forma clínica la lesión crece en extensión pero no se disemina a otras partes de la piel.

C) Lesiones polimorfas con múltiples nódulos y úlceras.

Las formas de esporotricosis extracutáneas se relacionan con factores de inmunosupresión y puede afectar a muchos tejidos; por lo que sus manifestaciones clínicas dependerán del órgano afectado: artritis, periostitis, tenosinovitis, neumonía o queratitis,

La esporotricosis generalmente surge después de que el suelo, el musgo u otro material orgánico que contiene el hongo se inocula en la piel o el tejido subcutáneo. Los pacientes con infección pulmonar desarrollan infección después de la inhalación de conidios de *S. schenckii*; algunos casos de infección diseminada presumiblemente también siguen a la inhalación.

El huésped típico con esporotricosis linfocutánea es un individuo sano con una ocupación o afición al aire libre que proporciona exposición al hongo.

Las infecciones que involucran estructuras osteoarticulares, pulmones, meninges y otras vísceras son poco comunes y ocurren con mayor frecuencia en individuos con enfermedades subyacentes, que incluyen: Alcoholismo, Diabetes mellitus, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y VIH / SIDA. (6)

Diagnostico

El diagnóstico no es difícil cuando un paciente presenta una esporotricosis linfocutánea clásica, ya que las características clínicas son muy sugestivas.

Sin embargo, el diagnóstico de las formas menos clásicas de esporotricosis, como la enfermedad osteoarticular o visceral, casi siempre se retrasa.

El cultivo es el estándar de oro para establecer un diagnóstico de esporotricosis y también es el método más sensible. El material aspirado de una lesión, una muestra de una biopsia de tejido, esputo o fluidos corporales debe inocularse en agar dextrosa de Sabouraud e incubarse a temperatura ambiente. La incubación a esta temperatura facilita el crecimiento de la fase micelial de *S. schenckii* con la disposición característica de los conidios en las hifas.

El crecimiento generalmente aparece dentro de los cinco días, pero a veces puede tomar varias semanas. Para asegurar que el hongo sea *S. schenckii*, la fase del moho debe convertirse a la fase de levadura en agar sangre a 37°C. En raras ocasiones, *S. schenckii* se ha aislado a partir de un cultivo de sangre y cuando esto ha sido posible se ha utilizado el método de lisis-centrifugación para su obtención.

Histopatología

La imagen histopatológica habitual es la de un proceso mixto granulomatoso y piógeno. Es posible que los organismos no se visualicen incluso con tinciones especiales para hongos, como tinción de Gomori-Grocott y el ácido peryódico de Schiff (PAS), porque la cantidad de organismos suele ser pequeña. Cuando se encuentra, este hongo tiene un diámetro de 3 a 5 micras, de forma oval a cigarra, y puede mostrar brotes múltiples. En raras ocasiones, se pueden ver cuerpos de asteroides que consisten en una

levadura basófila central rodeada de material eosinófilico que se irradia hacia afuera como radios en una rueda. Se cree que esta reacción representa complejos antígeno-anticuerpo o neutrófilos en desintegración y no es específica para la esporotricosis.(7)

Tratamiento

El tratamiento de elección para la esporotricosis que se limita a la piel era quimioterapia sistémica con yoduro de potasio. La anfotericina B se utiliza en recidiva cutánea diseminada, extracutánea e infecciones linfocutáneas. Sin embargo, intolerancia y efectos secundarios al yodo y la alta toxicidad de anfotericina B son factores que a menudo han limitado su uso. En la última década, ha habido un aumento en el uso derivados de azoles, tales como ketoconazol, itraconazol y fluconazol como terapia de primera elección siendo el itraconazol el más efectivo de ellos.(8) Otra opción es voriconazol, un nuevo agente antifúngico triazol prometedor para el tratamiento de micosis causada por un amplio espectro de patógenos fúngicos. Por otro lado, en virtud de su excelente actividad *in vitro* e *in vivo*, la terbinafina ha sido utilizada en varias infecciones fúngicas.(8)

Las equinocandinas no han mostrado actividad contra *S. schenckii* y voriconazol no se recomienda para el tratamiento de la esporotricosis debido a su actividad limitada in vitro contra *Sporothrix spp.* (9)

A pesar de no ser frecuente la solicitud de pruebas de susceptibilidad antifúngica en práctica clínica, los estudios demuestran resultados variables

de susceptibilidades a antifúngicos entre aislados de la misma especie de *Sporothrix*, por lo que es importante realizar pruebas de sensibilidad para una mejor elección del tratamiento. Especialmente en casos refractarios al tratamiento inicial o en formas severas de la enfermedad.(10)

.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Determinar si la sertralina tiene efecto antifúngico contra hongos de *Sporothrix schenckii*.

JUSTIFICACIÓN

La sertralina es un antidepresivo que pertenece a la familia de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, al cual recientemente se le ha descrito actividad antibacteriana, antiparasitaria, antiviral, antitumoral y antifúngica, en estudios in vitro e in vivo, donde los informes han demostrado un posible papel coadyuvante en el tratamiento de estas infecciones. Además en estudios recientes ha demostrado actividad contra *Cryptococcus* spp. así como *Candida* spp. y *Trichosporon asahii* por lo cual se busca estudiar la actividad antifúngica de la Sertralina en especímenes de *Sporothrix schenckii*. con afectación disemana, la cual es una enfermedad de difícil manejo a pesar del tratamiento estándar actual.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar susceptibilidad del compuesto Sertralina, contra cepas de *Sporothrix schenckii* sensu stricto.

ESPECÍFICO

Determinar la susceptibilidad del compuesto Sertralina solo y en combinación con ITZ, VCZ y AMB, contra cepas de *Sporothrix schenckii* sensu stricto

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Material y Métodos

Lugar de Estudio

Este estudio se llevó a cabo en el laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina adscrito al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Diseño del Estudio

Este es un estudio *in vitro* experimental. Se evaluaron un total de 15 aislados clínicos de *Sporothrix schenckii* recolectados de pacientes de diferentes regiones de México. Estos aislamientos se identificaron originalmente mediante procedimientos fenotípicos estándar, y luego se realizó la confirmación molecular mediante la secuenciación del fragmento del gen de la calmodulina (CAL) como se describió previamente (referencia).

Las cepas se almacenaron como suspensiones en agua destilada estéril a temperatura ambiente y se cultivaron durante 7 días en agar Sabouraud-dextrosa (SDA) a 30 ° C, y luego se subcultivaron en los mismos medios durante 5 a 7 días más antes de su uso. Se recogieron conidios raspando suavemente la superficie de la placa con un aplicador de palo estéril y se suspendieron en agua estéril.

Después de que las partículas pesadas se dejaran sedimentar, la turbidez de los sobrenadantes se midió espectrofotométricamente a 530 nm (Espectrofotómetro Visible Básico UNICO 1100RS, Princeton, N.J., U.S.A.), y la transmitancia se ajustó a 80-82%. Cada suspensión se diluyó 1:50 en RPMI 1640 con L-glutamina y se tamponó con MOPS 165 mM (Hardy Diagnostics) para obtener dos veces el tamaño final del inóculo.

Voriconazol (VRC; Pfizer, Inc., Nueva York, NY, EE. UU.), Anfotericina B (AMB; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, EE. UU.) e Itraconazol (ITC; Wako Pure Chemicals, Osaka, Japón) se obtuvieron en polvo de grado reactivo. Sertralina (SRT) se obtuvo a través de TCI America Chemical Solutions (TCI Chemicals Inc., Nueva York, N.Y., U.S.A.). Las soluciones madre de los fármacos se prepararon a 5 mg / ml en dimetilsulfóxido y se almacenaron a -80°C.

La prueba de sensibilidad antifúngica se realizó con el método de microdilución de placa según el documento M38 3rd Ed del CLSI). Las concentraciones finales del fármaco variaron de 0.125 a 16 µg / ml para VRC, ITC y AMB, y de 0.5 a 32 µg / ml para SRT. *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Paecilomyces variotii* MYA 3630 se utilizaron como organismos de control de calidad. Los resultados se leyeron después de 48 h de incubación a 30 ° C. La concentración de fármaco más baja que no muestra crecimiento visible se registró como la concentración inhibitoria mínima (CIM). Por otro lado, el método de microdilución del tablero de

ajedrez se utilizó para evaluar la actividad de la combinación de SRT y los antifúngicos (AMB, VRC e ITC). Las interacciones farmacológicas se definieron sobre la base del índice de concentración inhibidora fraccional (FICI): $FICI = \frac{FIC\ A}{MIC\ A} + \frac{FIC\ B}{MIC\ B}$ (fármaco A de MIC en combinación / fármaco A de MIC solo) + FIC B (fármaco B de MIC en combinación / fármaco B de MIC solo). La sinergia se definió como $FICI \leq 0,5$, aditivo como $FICI > 0,5$ y $\leq 1,0$, antagonismo como $FICI > 4,0$ y ninguna interacción como $FICI > 1,0$ y $\leq 2,0$. La concentración inhibitoria fraccional (FIC) se determinó como el pozo que mostró una inhibición completa del crecimiento comparado visualmente con los controles negativos y positivos, si más de un pozo mostró inhibición similar, se seleccionó el pozo con el valor más bajo de FICI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

Se incluyeron muestras del cepario del Departamento de Microbiología, con cepas de *Sporothrix Shenckii* sensu stricto

EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellas cepas provenientes de viales que tras tres intentos de siembra en agar Sabouraud dextrosa no fueron viables para su cultivo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Este estudio in vitro que se realizó en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario “Dr. Jose Eleuterio Gonzalez” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde se evaluaron cepas de aislamientos clínicos del periodo 2000 a 2015.

Se evaluaron 15 aislamientos clínicos de *Sporothrix schenckii sensu stricto* de las siguientes ciudades de México: Puebla, Oaxaca, San Luis Potosí, Coahuila, Nuevo León y la Ciudad de México. Se aislaron diez cepas de pacientes masculinos, mientras que cinco aislamientos se recuperaron de las mujeres. De estos aislamientos, solo uno de ellos (16-021) pertenecía a un paciente con esporotricosis diseminada.

El rango MIC para SRT estaba en el rango 4-8 $\mu\text{g} / \text{mL}$. La susceptibilidad de AMB osciló entre 0.5-4 $\mu\text{g} / \text{mL}$, para VRC fue 0.5-8 $\mu\text{g} / \text{mL}$ y 0.125-2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ para ITC.

Las interacciones farmacológicas se definieron sobre la base del índice de concentración inhibidora fraccional (FICI): FIC A (fármaco A de MIC en combinación / fármaco A de MIC solo) + FIC B (fármaco B de MIC en combinación / fármaco B de MIC solo). La sinergia se definió como $FICI \leq 0,5$,

aditivo como $FICI > 0,5$ y $\leq 1,0$, antagonismo como $FICI > 4,0$ y ninguna interacción como $FICI > 1,0$ y $\leq 2,0$. La concentración inhibitoria fraccional (FIC) se determinó como el pozo que mostró una inhibición completa del crecimiento comparada visualmente con los controles negativos y positivos, si más de un pozo mostró inhibición similar, se seleccionó el pozo con el valor más bajo de FICI

La combinación de SRT e ITC mostró un valor de FICI considerado sinérgico en una cepa, y las otras combinaciones presentaron un comportamiento aditivo para muchos de los aislados analizados. Ninguna cepa presentó antagonismo para las combinaciones antifúngicas probadas

Susceptibilidades de los aislamientos

Cepa	Numero de acceso GenBank ^a	Tipo de Lesion ^b	Origen Geográfico	MIC ^c (µg/mL)				FICI ^d		
				SRT	AMB	VRC	ITC	SRT/AMB	SRT/VRC	SRT/ITC
12-078	MF948694	LC	Oaxaca	8	0.5	2	0.5	1.06	1.5	1.06
11-567	MF948693	LC	Nuevo Leon	4	0.5	2	2	1.125	0.625	1
00-45	MF948674	LC	Cd Mexico	8	1	8	0.5	1.06	1.015	0.75
16-09	MF948700	LC	Oaxaca	8	4	8	0.5	.625	1.015	1.25
98-164	MF948670	LC	Cd Mexico	8	4	0.5	0.5	0.75	1	1
16-021	MF948702	D	Oaxaca	8	2	8	0.5	1.06	1.06	1
08-345	MF948688	LC	Coahuila	8	2	1	0.5	1.5	0.5625	1.25
06-345	MF948684	LC	SLP	8	2	4	0.5	1.5	1.5	1.25
11-131	MF948692	LC	Puebla	4	2	1	0.5	1.125	0.5625	1
16-022	MF948703	LC	Oaxaca	8	1	4	0.5	1.06	1.06	1.5
02-851	MF948680	LC	Cd Mexico	8	2	1	1	1.06	1	0.75
14-821	MF948696	LC	Puebla	8	1	4	0.125	1	.625	.625
08-390	MF948689	LC	Cd Mexico	8	2	2	2	1.06	0.53125	0.375
99-098	MF948672	LC	Cd Mexico	8	4	2	0.125	1.06	1.03	1.06
08-624	MF948690	LC	Nuevo Leon	4	0.5	0.5	0.5	1.125	0.75	1.125

^a Numero de acceso de GenBank del gen CAL

^b Tipo de Lesion : LC, lymphocutaneous; D, diseminada

^c Concentracion minima inhibitoria: SRT, sertraline; AMB, amphotericin B; VRC, voriconazole; ITC, itraconazole

^dFractional inhibitory concentration index

SRT/AMB

En la combinación de Setralina/Anfotericina B encontramos dos sepas (16-09 y 98-164) que tuvieron el efecto aditivo

Cepa	Numero de acceso		Origen Geografico	FICI ^d
	GenBank ^a	Tipo de Lesion ^b		SRT/AMB
12-078	MF948694	LC	Oaxaca	1.06
11-567	MF948693	LC	Nuevo Leon	1.125
00-45	MF948674	LC	Cd Mexico	1.06
16-09	MF948700	LC	Oaxaca	0.625
98-164	MF948670	LC	Cd Mexico	0.75
16-021	MF948702	D	Oaxaca	1.06
08-345	MF948688	LC	Coahuila	1.5
06-345	MF948684	LC	SLP	1.5
11-131	MF948692	LC	Puebla	1.125
16-022	MF948703	LC	Oaxaca	1.06
02-851	MF948680	LC	Cd Mexico	1.06
14-821	MF948696	LC	Puebla	1
08-390	MF948689	LC	Cd Mexico	1.06
99-098	MF948672	LC	Cd Mexico	1.06
08-624	MF948690	LC	Nuevo Leon	1.125

^aGenBank accession numbers of CAL gene

^bTipo de Lesion : LC, lymphocutaneous; D, diseminada

^cMinimum inhibitory concentration: SRT, sertraline; AMB, amphotericin B; VRC, voriconazole; ITC, itraconazole

^dFractional inhibitory concentration index

SRT/VRC

En la combinación de Sertralina/Voriconazol encontramos 6 (11-567, 08-345, 11-131, 14-821, 08-390, 08-624) cepas que tuvieron efecto aditivo.

Cepa	Numero de acceso		Origen Geografico	FICI ^d
	GenBank ^a	Tipo de Lesion ^b		SRT/VRC
12-078	MF948694	LC	Oaxaca	1.5
11-567	MF948693	LC	Nuevo Leon	0.625
00-45	MF948674	LC	Cd Mexico	1.015
16-09	MF948700	LC	Oaxaca	1.015
98-164	MF948670	LC	Cd Mexico	1
16-021	MF948702	D	Oaxaca	1.06
08-345	MF948688	LC	Coahuila	0.5625
06-345	MF948684	LC	SLP	1.5
11-131	MF948692	LC	Puebla	0.5625
16-022	MF948703	LC	Oaxaca	1.06
02-851	MF948680	LC	Cd Mexico	1
14-821	MF948696	LC	Puebla	0.625
08-390	MF948689	LC	Cd Mexico	0.53125
99-098	MF948672	LC	Cd Mexico	1.03
08-624	MF948690	LC	Nuevo Leon	0.75

^aGenBank accession numbers of CAL gene

^b Tipo de Lesion : LC, lymphocutaneous; D, diseminada

^cMinimum inhibitory concentration: SRT, sertraline; AMB, amphotericin B; VRC, voriconazole; ITC, itraconazole

^dFractional inhibitory concentration index

SRT/ITC

En la combinación Sertralina/Itraconazol encontramos 3 cepas que tuvieron el efecto aditivo.

Además una cepa (08-390) con FIC más bajo de 0.3 que es compatible con sinergia.

Cepa	Numero de acceso		Origen Geografico	FICI ^d
	GenBank ^a	Tipo de Lesion ^b		SRT/ITC
12-078	MF948694	LC	Oaxaca	1.06
11-567	MF948693	LC	Nuevo Leon	1
00-45	MF948674	LC	Cd Mexico	0.75
16-09	MF948700	LC	Oaxaca	1.25
98-164	MF948670	LC	Cd Mexico	1
16-021	MF948702	D	Oaxaca	1
08-345	MF948688	LC	Coahuila	1.25
06-345	MF948684	LC	SLP	1.25
11-131	MF948692	LC	Puebla	1
16-022	MF948703	LC	Oaxaca	1.5
02-851	MF948680	LC	Cd Mexico	0.75
14-821	MF948696	LC	Puebla	.625
08-390	MF948689	LC	Cd Mexico	0.375
99-098	MF948672	LC	Cd Mexico	1.06
08-624	MF948690	LC	Nuevo Leon	1.125

^aGenBank accession numbers of CAL gene

^bTipo de Lesion : LC, lymphocutaneous; D, diseminada

^cMinimum inhibitory concentration: SRT, sertraline; AMB, amphotericin B; VRC, voriconazole; ITC, itraconazole

^dFractional inhibitory concentration index

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En la actualidad se está viviendo una etapa de carencia en tratamientos para las enfermedades infecciosas, se vive en una época donde hay una creciente de patógenos que considerábamos de menos patogenicidad empiezan a demostrar resistencia a tratamientos convencionales y esto nos empuja a buscar en medicamentos sin indicación para infecciones como adyuvantes hasta como tratamientos de rescate por falta de desarrollo de nuevos medicamentos.

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso arduo y costoso. La reutilización de medicamentos aprobados por la FDA con actividad antimicrobiana se ha investigado con resultados algo exitosos.

La SRT específicamente se ha investigado como un agente antitumoral, antibacteriano y antifúngico, demostrando una potente actividad contra algunas levaduras y mohos.

En nuestro estudio, la SRT por sí misma mostró una clara actividad antifúngica; y es bien sabido que la actividad combinatoria no mostrada in vitro ha resultado a veces relevante en estudios clínicos

SRT presentó una potente actividad inhibidora in vitro y en el estudio de combinación, no mostró antagonismo con ninguna de las combinaciones antifúngicas probadas, pero una cepa mostró sinergismo con ITC y se observó un efecto aditivo en muchas otras cepas para diferentes combinaciones antifúngicas.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

Debido a la actividad antifúngica presentada de sertralina contra *Sporothrix schenckii sensu stricto* en este estudio, Teorizamos que la SRT podría ser una opción viable como adyuvante para el tratamiento de la esporotricosis; especialmente en el tratamiento de la enfermedad diseminada, donde la afectación pulmonar y del SNC es común y el abordaje terapéutico es complicado. Se deben realizar más estudios en animales y protocolos clínicos para determinar la utilidad de este fármaco como adyuvante en el tratamiento de la esporotricosis humana.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. López-Romero E, Reyes-Montes Mdel R, Pérez-Torres A, Ruiz-Baca E, Villagómez-Castro JC, Mora-Montes HM, Flores-Carreón A, Toriello C *Future Microbiol.* 2011 Jan;6(1):85-102.
2. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. Barros MB de L, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Clinical Microbiology Reviews.* 2011;24(4)
3. Esporotricosis: Avances recientes en el diagnóstico de laboratorio, histopatología y la epidemiología en México. Carrada BT *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012
4. Comparison of isolates of *Sporothrix schenckii* obtained from fixed cutaneous lesions with isolates from other types of lesions. Kwon-Chung KJ *J Infect Dis.* 1979;139(4):424.
5. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO *Clin Microbiol Rev.* 2011 Oct;24(4):633-54.
6. Sporotrichosis. Kauffman CA *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):231.
7. Sporotrichosis: Update on Diagnostic Techniques Rudramurthy SM, Chakrabarti A *Curr Fungal Infect Rep.* 2017;
8. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, and Pappas PG. *Clin Infect Dis* 2007; 45: pp. 1255-1265
9. "Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options," Vikram K. Mahajan *Dermatology Research and Practice*, vol. 2014, 2014
10. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. Ottonelli Stopiglia CD *Med Mycol.* 2014 Jan;52(1):56-64
11. Sporotrichosis by *Sporothrix schenckii* sensu stricto with itraconazole resistance and terbinafine sensitivity observed in vitro and in vivo: Case report. Vettorato R *Med Mycol Case Rep.* 2017 Oct 28;19:18-20.
12. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. Ayaz M *J Biol Res (Thessalon).* 2015 Apr 16;22(1):4
13. Activity of sertraline against *Cryptococcus neoformans*: in vitro and in vivo assays. Treviño-Rangel Rde, Villanueva-Lozano. *Med Mycol.* 2016 Mar;54(3):280-6.
14. Conti Dí'az, I. A., E. Civila, and E. Gezuele. 1992. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 35:153–156.
15. De Araujo, T., A. C. Marques, and F. Kerdel. 2001. Sporotrichosis. *Int. J.*

Dermatol. 40:737–742.

16. Johnson, E. M., A. Szekely, and D. W. Warnock. 1998. In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. J. Antimicrob. Chemother. 42:741–745.
17. Kan, V. L., and J. E. Bennett. 1988. Efficacies of four antifungal agents in experimental murine sporotrichosis. Antimicrob. Agents Chemother. 32:1619–1623.
18. McGinnis, M. R., N. Nordoff, R. K. Li, L. Pasarell, and D. W. Warnock. 2001. *Sporothrix schenckii* sensitivity to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B. Med. Mycol. 39:369–371.
19. Ryder, N. S. 1999. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. Mycoses 42(Suppl. 2):115–119.
20. Sharkey-Mathis, P. K., C. A. Kauffman, J. R. Graybill, D. A. Stevens, T. S. Hostetler, G. Cloud, and W. E. Dismukes. 1993. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. Am. J. Med. 95:279–285.
21. Trilles, L., B. Fernández-Torres, M. Dos Santos Lazera, B. Wanke, A. de Oliveira Schubach, R. de Almeida Paes, I. Inza, and J. Guarro. 2005. In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two growth phases. Antimicrob. Agents Chemother. 49:3952–3954.
22. de Lima Barros MB, Schubach AO, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, et al. Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole-study of 645 patients. Clin Infect Dis 2011; 52 : 200– 206
23. Trilles L, Fernández-Torres B, Dos Santos Lazera M, et al. In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two growth phases. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 : 3952 – 3954.
24. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. Clin Infect Dis 1996; 22 : 46 – 50.
25. Silveira CP, Torres-Rodríguez JM, Alvarado-Ramírez E, et al. MICs and minimum fungicidal concentrations of amphotericin B, itraconazole, posaconazole and terbinafine in *Sporothrix schenckii*. J Med Microbiol 2009; 58 : 1607 – 161

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Soy Ricardo Tellez Marroquin, nací en Monterrey Nuevo León el 23 de septiembre de 1983. Soy el único hijo, producto del amor de mis padres: Ricardo y Juanita. Crecí en una familia católica y siempre se me enseñó a ser una persona de bien, el ver por las demás personas, a ser servicial, atento y respetuoso con mis semejantes. Desde la infancia, fui una persona a la cual le interesó cuidar a la gente.

Durante mi vida, he aprendido a buscar lo bueno de cada situación sea buena o mala, intentando mejorar el lugar donde este.

Estudí la carrera de medicina en la U.A.N.L. (2003-2009), en la cual fui adquiriendo los conocimientos necesarios para desarrollarme como médico. Posteriormente realice la especialidad de Medicina Interna 2012-2016 en el Hospital General de Saltillo de la UNAM y actualmente curso el último año del Posgrado de la especialidad de Infectología.