



# Efectividad del imazalil en el control del deterioro por hongos de momias del museo de El Carmen, Ciudad de México

Rubén López-Martínez<sup>1</sup>, Francisca Hernández-Hernández<sup>1</sup>, Blanca Edith Millán-Chiu<sup>1</sup>, Patricia Manzano-Gayosso<sup>1</sup> y Luis Javier Méndez-Tovar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Micología Médica del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación Dermatológica del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México D.F., México

## Resumen

Se presenta un estudio sobre el control y la eliminación de mohos sobre momias del museo de El Carmen, San Ángel, en Ciudad de México. Doce momias de este museo presentaban un importante deterioro producido por la actividad de los hongos. Se evaluó la magnitud de la contaminación fúngica y la eficacia del imazalil (enilconazol). Se hicieron dos muestreos para el aislamiento y la identificación de los hongos, el segundo de ellos después del tratamiento. La identificación se basó en las características morfológicas. De cada muestreo se obtuvo un total de 100 muestras: 17 de aire, 23 de muros y 60 de las momias. Todas ellas fueron sembradas en agar dextrosa Sabouraud. En el primer muestreo se aislaron 649 colonias distribuidas en 24 géneros, de los cuales los más frecuentes fueron *Penicillium*, *Cladophialophora* y *Aspergillus*. En el segundo muestreo, después del tratamiento con imazalil, contenido en velas encendidas para la emisión de humo, se obtuvieron 57 colonias. Dieciocho géneros fueron eliminados, lo que supuso una reducción de la contaminación del 91,2%. A pesar de la resistencia mostrada por el género *Penicillium*, el imazalil se perfila como una buena alternativa para el control de la colonización fúngica en los materiales estudiados.

## Palabras clave

Imazalil, Bio-deterioro fúngico, Momias, Hongos ambientales

## Effectiveness of imazalil to control the effect of fungal deterioration on mummies at the Mexico City Museum "El Carmen"

## Summary

We present a study on the control and elimination of the fungi affecting the mummies specifically at the museum "El Carmen", in San Ángel, Mexico City. Twelve analysed mummies presented an important deterioration attributed to colonizing fungi. The degree of fungal contamination and the efficacy of imazalil were evaluated. Two samplings were performed in order to isolate and identify the fungal genera, one for control and the other after the treatment. Isolation was done by the carpet-square technique and identification was performed by morphological features. Each sampling gave a total of 100 samples as follows: 17 from the air, 23 from the walls and 60 from the mummies. Samples were cultured on Sabouraud dextrose agar. From the first sampling a total of 649 colonies corresponding to 24 genera were obtained being the most frequent *Penicillium*, *Cladophialophora* and *Aspergillus*. From the second sampling, after the imazalil treatment, which was applied by means of lit candles containing the antifungal drug, 57 colonies were recovered, representing a 91.2% fungal reduction; 18 genera were eliminated. In spite of resistance showed by many *Penicillium* strains, the imazalil is an alternative drug for the control of fungal colonization on these studied materials.

## Key words

Imazalil, Fungal biodeteriorating, Mummies, Environmental fungi

### Dirección para correspondencia:

Dr. Rubén López Martínez  
Departamento de Microbiología y Parasitología  
Facultad de Medicina, UNAM.  
Ciudad Universitaria, C.P. 04510  
Del. Coyoacán, México D. F. México  
Tel.: (+52 55) 56 23 24 58  
Fax: (+52 55) 56 23 24 60  
E-mail: rlm@servidor.unam.mx

Aceptado para publicación el 8 de junio de 2007

Las momias tienen una gran importancia antropológica y museológica, pero cuando éstas se conservan en condiciones deficientes de humedad, temperatura y luz, suelen ser colonizadas por mohos que las degradan considerablemente. Se han registrado numerosos casos de momias con interés histórico deterioradas por hongos, algunos de ellos patógenos. Los primeros antecedentes datan de 1962, cuando Ezze-din Taha, de la Universidad de El Cairo, descubrió que los arqueólogos y trabajadores que rescataron a Tutankamón en Egipto padecían infecciones respiratorias graves, atribuibles al hongo *Aspergillus* presente en la momia y en el ambiente; de ahí la famosa maldición de Tutankamón [19]. En 1973, después de abrir la tumba del rey Casimiro III el Grande, 14 arqueólogos fallecieron por fiebre e insuficiencia respiratoria; en 1985 se descubrió que en los objetos de la tumba y en el fémur de la momia había gran cantidad de *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*, atribuyendo a éstos la muerte de los arqueólogos [19,20]. Respecto a la momia de Ramsés II, al llegar a París en 1975 para una exposición, se descubrió que estaba invadida por 370 colonias de hongos de 89 especies diferentes [7]. En 1979, en el norte de Umanak, Groenlandia, se estudió la momia de un infante esquimal de siete meses de edad y de 500 años de antigüedad; se encontró que su piel estaba cubierta de hongos, entre ellos *Sporothrix fungorum* [3]. En 1998, en México, Rojo-Pérez [23] realizó un estudio micológico en 23 momias procedentes de panteones y cuevas del norte de la república mexicana, encontrando principalmente *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Candida tropicalis* y *Candida albicans*, determinándose la importancia de estos hongos como factor de riesgo para la salud de los antropólogos del estudio. En 1999 se realizaron estudios en momias de Chile, revelando la presencia de bacterias y hongos que causaron la destrucción de los tejidos momificados [2].

En el museo de El Carmen (San Ángel, Ciudad de México), antiguo convento carmelita, se descubrieron acci-

dentalmente en 1914 doce momias de aproximadamente 200 años de antigüedad. Estas momias se encuentran en la actualidad en el interior de una cripta, y corresponden a religiosos y benefactores del convento. Actualmente son consideradas un importante patrimonio histórico y museológico, y son exhibidas al público en urnas de madera con puertas de cristal; no obstante presentan un deterioro muy avanzado.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la magnitud de la contaminación por hongos en el ambiente y en las momias a través de la identificación de géneros y valorar la efectividad del tratamiento con imazalil. Este compuesto es conocido como enilconazol, un imidazol que actúa en blancos específicos, induciendo mutaciones en genes involucrados en el desarrollo celular e inhibiendo la 14- $\alpha$ -dimetilasa de lanosterol o 24-metilendihidrolanosterol, interrumpiendo así la síntesis de ergosterol [13,14,25]. Su fórmula química es  $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$  y la fórmula estructural es mostrada en la figura 1. Este antimicótico ha sido utilizado para evitar la proliferación fúngica en bodegas en donde son almacenadas las cosechas de frutos y cereales [11,14]. También ha sido útil para la eliminación de hongos patógenos como *Microsporium canis* en cultivos y en pelos parasitados [17]. Asimismo fue utilizado con éxito al aplicarse mediante solución acuosa sobre los guerreros de terracota descubiertos en la provincia de Xian, China, invadidos por hongos.

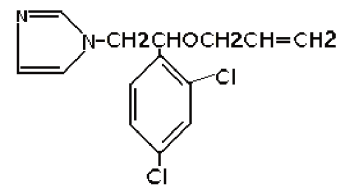


Figura 1. Fórmula estructural del enilconazol.

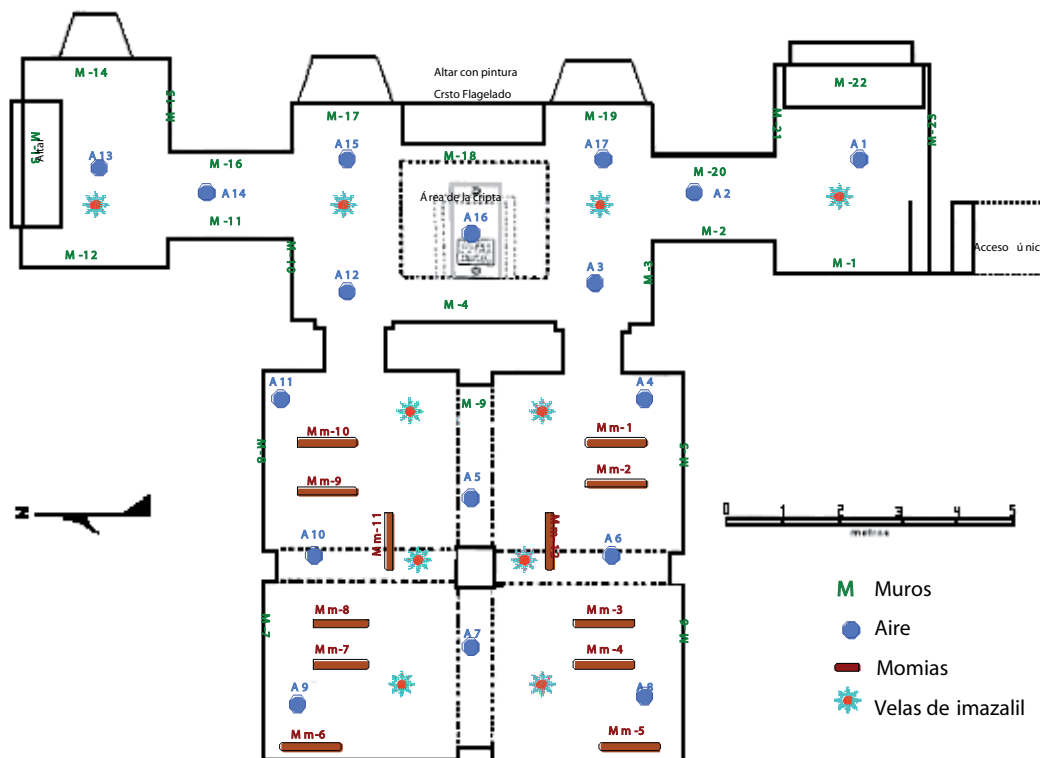


Figura 2. Esquema que representa los sitios de muestreo de la cripta en que son resguardadas las 12 momias del museo de El Carmen, San Ángel, Ciudad de México.



Figura 3. Ejemplares de momias con deterioro avanzado tanto de sus tejidos como de sus vestimentas.

## Material y métodos

Se realizaron dos muestreos, el primero en septiembre de 2002 para el aislamiento e identificación de hongos y el segundo en marzo de 2003, posterior al tratamiento con humo de imazalil contenido en unas velas que fueron encendidas dentro de la cripta en donde se encuentran las momias. En cada uno de los dos muestreos se obtuvieron 100 muestras: 17 de aire, 23 de muros y 60 de las momias, distribuidas como se observa en la figura 2.

**Muestras de aire.** Se colocaron placas de agar dextrosa Sabouraud en 17 puntos equidistantes del piso de la cripta; las placas fueron expuestas durante 10 minutos. Después se incubaron en el laboratorio a 26 °C y se revisaron a los tres, cinco, siete y 10 días para hacer el conteo de colonias. Por último, se hicieron las identificaciones a nivel de género de los aislamientos obtenidos.

**Muestras de muros.** El muestreo fue realizado mediante el frotamiento con cuadros de alfombra o moqueta estériles, de 5 x 5 cm, en una superficie aproximada de 1 m<sup>2</sup> en cada uno de los 23 muros de la cripta. Una vez tomada la muestra, los cuadrados de alfombra fueron cubiertos con el papel estéril correspondiente, se les asignó una clave y fueron transportados al laboratorio. La siembra se hizo sacudiendo y aplicando cada cuadrado sobre sendas placas de agar dextrosa Sabouraud. Se incubaron a 26 °C, observando las placas a los tres, cinco, siete y 10 días para el aislamiento e identificación de las colonias.

**Muestras de momias.** De cada una de las 12 momias (Figura 3) se tomó una muestra de diferentes áreas de la piel (cara, manos y pies), así como del vestido y del interior de la urna (60 muestras en total) utilizando la técnica del cuadrado de alfombra. Las muestras fueron sembradas e incubadas en las mismas condiciones que las anteriores.

**Aislamiento de hongos.** A partir de los cultivos primarios se contaron las colonias de cada placa inoculada. Cada colonia fue separada y resembrada en agar extracto

de malta. Estos cultivos secundarios fueron incubados durante tres días a 26 °C, y tras obtener el aislamiento puro, éste fue conservado en agua destilada estéril para su posterior identificación.

**Identificación de género.** Se procedió a realizar un estudio morfológico macroscópico y microscópico de los aislamientos. Las características macroscópicas consideradas fueron color, aspecto del micelio, forma de las colonias y producción de pigmento. Para determinar las características microscópicas se realizaron microcultivos de cada colonia aislada, considerando el tipo de micelio, disposición, forma y tamaño de los conidios, tipo de células conidiogénicas, estructuras de resistencia, aparatos conidiales y estructuras especializadas (rizoides, estolones, vesículas, columelas). La determinación del género se basó en las claves taxonómicas descritas por De Bièvre, Guy, Booth, Barnett y John [1,4,6,9,12].

**Tratamiento con imazalil.** La presentación del antifúngico utilizado en este estudio fue en forma de vela, conteniendo 5 g de imazalil cada una. El antifúngico se emite con el humo liberado por la combustión, penetra en todos los espacios e impregna los objetos que se encuentran alrededor. El tratamiento se aplicó seis meses después del primer muestreo, de acuerdo a las instrucciones del proveedor, colocando 10 velas en el piso de la cripta y distribuidas aproximadamente cada cuatro metros (Figura 2). Después del encendido de las velas, se sellaron las puertas del recinto durante 24 horas. A la semana siguiente se llevó a cabo el segundo muestreo para evaluar la efectividad del antifúngico.

**Análisis estadístico.** Se aplicaron las pruebas de análisis de varianza ANOVA con el software STATISTICS 95, para determinar si existía una diferencia significativa entre las dos etapas de muestreo, estableciendo un valor de  $p = 0,05$ . Posteriormente fue aplicada la prueba de Bonferroni (para un contraste a posteriori), con el fin de corroborar si la diferencia era significativa entre ambas etapas de muestreo.

## Resultados

En las tablas 1, 2 y 3 se muestra el número de colonias aisladas de aire, muros y momias, respectivamente, en los dos muestreos realizados.

**Aire.** En la tabla 1 se muestra que el número total de colonias aisladas fue de 103, de las cuales 85 corresponden al primer muestreo y 18 fueron obtenidas en el segundo, después del tratamiento con imazalil. Se evidenció una reducción considerable de colonias en todos los sitios muestreados. En el primer muestreo varió notablemente el número de colonias aisladas en cada punto (de 1 a 16), en contraposición con lo observado en el segundo (de 0 a 3) tras el tratamiento con imazalil. La diferencia en el número de colonias entre ambos muestreos fue significativa, con un valor  $p = 8 \times 10^{-3}$ , confirmado con la prueba de Bonferroni.

**Muros.** El número de colonias obtenidas de muros se presenta en la tabla 2. Se aislaron un total de 331 colonias, de las cuales 307 correspondieron al primer muestreo y solamente 24 al segundo. También se observó una mayor variación del número de aislamientos en cada punto entre

el primero y el segundo muestreo. Al realizar la prueba estadística se encontró diferencia significativa entre ambos, con un valor  $p = 8,48 \times 10^{-9}$ . Este resultado fue confirmado con la prueba de Bonferroni.

**Momias.** El número total de colonias aisladas en los dos muestreos fue de 272 (Tabla 3), de las cuales 257 correspondieron al primer muestreo y solamente 15 al segundo. Igual que en los casos anteriores, en las diferentes momias se encontró una variación considerable del número de aislamientos entre el primero y segundo muestreo. La diferencia entre ambos muestreos fue sustentada con un valor  $p = 7,54 \times 10^{-6}$ .

**Géneros identificados.** De los dos muestreos se aislaron un total de 706 colonias, que correspondieron a 24 géneros de hongos (Tabla 4). Los géneros que predominaron fueron *Penicillium*, *Cladophialophora*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Alternaria* y *Bipolaris*. Las colonias de hongos que no produjeron estructuras de reproducción en el medio de cultivo que permitieran la identificación del género fueron clasificadas como micelio estéril dematiáceo y hialino. El número de aislamientos de la mayoría de los géneros disminuyó notablemente del primero al segundo muestreo,

**Tabla 1.** Número de colonias aisladas del aire.

N.º sitio	1.º muestreo	2.º muestreo	Total por sitio
1	9	1	10
2	4	3	7
3	6	1	7
4	16	2	18
5	2	1	3
6	4	2	6
7	3	0	3
8	11	0	11
9	3	1	4
10	5	1	6
11	2	1	3
12	5	0	5
13	1	1	2
14	3	1	4
15	3	0	3
16	5	3	8
17	3	0	3
Total	85	18	103

**Tabla 2.** Número de colonias aisladas de muros.

N.º sitio	1.º muestreo	2.º muestreo	Total por sitio
1	14	0	14
2	20	0	20
3	9	0	9
4	9	3	12
5	9	1	10
6	12	0	12
7	10	1	11
8	20	1	21
9	7	1	8
10	10	3	13
11	7	0	7
12	9	0	9
13	6	2	8
14	20	1	21
15	11	0	11
16	7	2	9
17	16	0	16
18	13	0	13
19	20	1	21
20	9	3	12
21	36	0	36
22	8	3	11
23	25	2	27
Total	307	24	331

**Tabla 3.** Número de colonias aisladas de momias.

Momia	1.º muestreo	2.º muestreo	Total por momia
1	15	1	16
2	36	3	39
3	16	2	18
4	25	3	28
5	10	1	11
6	10	0	10
7	30	3	33
8	33	1	34
9	40	0	40
10	12	1	13
11	9	0	9
12	21	0	21
Total	257	15	272

**Tabla 4.** Géneros identificados y número de colonias aisladas.

Género	1.º muestreo	2.º muestreo	Total por género	Porcentaje
<i>Penicillium</i>	138	18	156	22,11
<i>Cladophialophora</i>	96	7	103	14,60
<i>Aspergillus</i>	75	7	82	11,63
<i>Rhizopus</i>	34	5	39	5,52
<i>Alternaria</i>	35	3	38	5,38
<i>Bipolaris</i>	31	0	31	4,39
<i>Trichoderma</i>	17	0	17	2,40
<i>Monilia</i>	14	0	14	1,98
<i>Paecilomyces</i>	14	0	14	1,98
<i>Fonsecaea</i>	14	0	14	1,98
<i>Fusarium</i>	7	1	8	1,13
<i>Geotrichum</i>	3	0	3	0,42
<i>Stemphylium</i>	3	0	3	0,42
<i>Trichotecium</i>	2	0	2	0,28
<i>Phialophora</i>	2	0	2	0,28
<i>Mucor</i>	2	0	2	0,28
<i>Chrysosporium</i>	1	0	1	0,14
<i>Rhodotorula</i>	1	0	1	0,14
<i>Candida</i>	1	0	1	0,14
<i>Beauveria</i>	1	0	1	0,14
<i>Curvularia</i>	1	0	1	0,14
<i>Helminthosporium</i>	1	0	1	0,14
<i>Trichosporon</i>	1	0	1	0,14
<i>Scopulariopsis</i>	1	0	1	0,14
Micelio dematiáceo	93	9	102	14,47
Micelio hialino	62	6	68	9,63
Total	649	57	706	100,00

**Tabla 5.** Disminución en el número de colonias fúngicas después de la aplicación de imazalil.

Sitio de muestreo	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Porcentaje de reducción
Aire	85	18	78,8
Muros	307	24	92,2
Momias	257	15	94,1
Total	649	57	91,2

y 18 géneros fueron eliminados. De acuerdo a los datos mostrados en la tabla 5, se determinó que la eliminación de la biota fúngica después del tratamiento con imazalil fue altamente significativa, principalmente en los aislamientos de momias (94,1%).

## Discusión

Las investigaciones realizadas en momias han sido de carácter antropológico, con el interés de obtener datos sobre la vida de los personajes: edad, época en que vivieron, condiciones de vida, causas de muerte y antigüedad. En México existe solamente un antecedente enfocado a la búsqueda de hongos deterioradores de momias [23]; el presente estudio, además de identificar a los agentes implicados en el deterioro, es el primero en aplicar medidas de control con antifúngicos específicos en estos materiales.

Los resultados de este estudio muestran que de los 24 géneros fúngicos identificados en los dos muestreos, el mayor número fue obtenido a partir de los muros y de las momias, debido probablemente a que en estos materiales los hongos encuentran los sustratos orgánicos necesarios para sobrevivir y reproducirse.

Existen evidencias del daño causado por los hongos en muros y fachadas de edificios públicos [16,18]. Los muros de la cripta de las momias también fueron dañados por los hongos, ocasionando abundantes manchas sobre las pinturas originales.

Es posible que las esporas suspendidas en el aire sean una fuente de contaminación para estas momias, ya que se encuentran en exhibición permanente sin protección adecuada. El gran número de personas que visitan la cripta genera corrientes de aire, además de ser portadoras de una diversidad de esporas fúngicas del exterior [8,10].

Previamente al descubrimiento del imazalil, el control de hongos en la cripta de las momias se hacía colocando bolsas de gel de sílice. Aunque este desecante mantenía la humedad relativa en niveles bajos [5,21], este factor no fue suficiente para conservar a las momias libres de esos microorganismos.

De los 24 géneros identificados, los más abundantes fueron *Penicillium*, *Cladophialophora*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Alternaria* y *Bipolaris*. Estos géneros han sido citados como agentes de degradación de diversos materiales, ya que contienen una carga enzimática muy diversa y abundante [22,24]. Por otra parte, López-García et al. [14] han registrado mayor resistencia de estos géneros a diversos antifúngicos.

Muchos de los hongos encontrados en este estudio son, además, potencialmente patógenos para el hombre, ya que especies de *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* y los mucorales, han sido citados como causas de procesos alérgicos. *Candida*, *Rhizopus*, *Aspergillus* y *Penicillium* están comúnmente asociados a infecciones oportunistas en personas inmunodeprimidas [15].

Se concluye que el tratamiento con imazalil en forma de vela, fue muy eficaz para el control y eliminación de la mayoría de los hongos filamentosos y algunas levaduras potencialmente causantes de biodeterioro, por lo que se puede considerar también como medida de control en otros materiales, particularmente archivos, bibliotecas, diversas obras de arte. Podría ser evaluada la aplicación de este antifúngico en áreas hospitalarias como quirófanos y salas para aislamiento de pacientes amenazados por la invasión de estos microorganismos.

*Nuestro agradecimiento a Janssen-Cilag de México por la donación de las velas conteniendo imazalil y al fotógrafo Carlos Contreras por su apoyo iconográfico para este trabajo.*

## Bibliografía

1. Barnett HL, Hunter BB. Illustrated genera of imperfect fungi. Minneapolis Minnesota, USA, 3th ed, Burgess Publishing Company, 1972.
2. Boano R, Fulcheri E, Grilletto R, Leospo E, Rabino Massa E. Histological analysis and staining techniques modified and verified on ancient mummified tissues to study microorganism infestations. Boll Soc Ital Biol Sper 1999; 75: 39-45.
3. Bodenhoff J, Geertinger P, Prause J. Isolation of *Sporothrix fungorum* from a 500- year-old mummy found in Greenland. Acta Pathol Microbiol Scand 1979; 87B: 201-213.
4. Booth C. The Genus *Fusarium*. England, Commonwealth Mycological Institute, Kew Surrey, 1971.
5. Deacon JW. Modern Mycology. United Kingdom, 3th ed, Blackwell Science Ltd, 1997.
6. De Bièvre C. Étude comparative des *Cladosporium* isolés de diverses lésions humaines. Bull Soc Path Exot 1982; 75: 390-399.
7. De Tassigny C, Brouqui M. Adaptation a la desinfection de la Momie de Ramses II du procede de Radio-Sterilisation Gamma. Zagreb, France, Comité pour la conservation de l'ICOM, 5ème Réunion triennale, 1978.
8. Garraway MO, Evans RC. Fungal Nutrition and Physiology. Florida, USA, Krieger Publishing Company, 1991.
9. Guy ST, Summerbell R. Identifying filamentous fungi. A Clinical Laboratory handbook. New York, Star Publishing Company, 1996.
10. Ingold CT, Hudson HJ. The Biology of Fungi. London, Hapman and Hall, 1993.
11. Ito Y, Goto T, Oka H, Matsumoto H, Miyazaki Y. Simple and rapid determination of thiabendazole, imazalil, and o-phenylphenol in citrus fruit using flow-injection electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Agric Food Chem 2003; 51: 861-866.
12. John IP. The genus *Penicillium* and its teleomorphic states. *Eupenicillium* and *Talaromyces*. London, Academic Press, 1979.
13. Lai S, Locci E, Piras A, Porcedda S, Lai A, Marongiu B. Imazalil-cyclomaltoheptaose ( $\beta$ -cyclodextrin) inclusion complex; preparation by supercritical carbon dioxide and  $^{13}\text{C}$  CP/MAS and  $^1\text{H}$  NMR characterization. Carbohydr Res 2003; 338: 2227-2232.
14. López-García B, Veyrat A, Pérez-Paya E, González-Candelas L, Marcos JF. Comparison of the activity of antifungal hexapeptides and the fungicides thiabendazole and imazalil against postharvest fungal pathogens. Int J Food Microbiol 2003; 89: 163-170.
15. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares LR. Micología Médica Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México, 2ª Ed, Trillas, 2004.
16. Mainou, L.M. La deyección de la paloma como factor bioalterante de las fachadas de los templos de La Santa Veracruz y San Juan de Dios. Tesis de licenciatura en conservación y restauración de bienes muebles, México, INAH- SEP, 1992.
17. Mancianti F, Nardoni S. Susceptibility of *Microsporum canis* isolated from domestic animals against a commercially available enilconazole in a fumigant form. J Mycol Méd 2004; 14: 73-74.
18. Méndez-Tovar LJ, Mainou ML, Antuna PS, Fortoul-Vandergoes T, López-Martínez R. Fungal biodeterioration of colonial facades in México City. Rev Mex Micol 1995; 11: 133-144.
19. Morris N. Comment on vivant en Egypte. Paris, Ed Gründ, 2001.
20. Morris N, Grant N, Isenman L, Morgmartell H. Le grande livre de l'histoire. Paris, Hachette, 2003.
21. Nakatani K, Kakizaki H. Analysis of sorption into single ODS-silica gel microparticles in acetonitrile-water. Anal Sci 2003; 19: 1211-1213.
22. Robledo MS. Caracterización taxonómica, distribución y algunos aspectos fisiológicos de *Aspergillus* spp. que deterioran documentos en el Archivo General de la Nación. Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas. México, UNAM, 1991.
23. Rojo-Pérez F. Riesgos ocupacionales por manejo de restos momificados. Tesis de Licenciatura en Antropología Física. Escuela Nacional del Antropología e Historia, México, UNAM, 1998.
24. Ross RT, Hollis CG. Microbiological deterioration of pulpwood, paper, and paint. New York, Mc Graw Hill, 1976: 309-354.
25. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, Coene MC, Willemsens G, Bellens D, Roels I, Moereels H, Janssen PA. Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals. Mycoses 1989; 32 (Supl 1): 35-52.