

## Antifúngicos: lo que tenemos, lo que tendremos, lo que queremos.

*Dilia Martínez-Méndez<sup>1</sup>, Mariolga Bravo-Acosta<sup>2</sup> y Neomar Semprún-Hernández<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unidad de Inmunología “Nola Montiel”. Maracaibo. Venezuela.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Guasmo Sur. Guayaquil, Ecuador.

**Palabras clave:** antimicóticos; micosis; enfermedad fúngica invasiva; resistencia antimicrobianos; nuevos antifúngicos.

**Resumen.** Se estima que 300 millones de personas padecen alguna infección fúngica y 1,5 millones fallecen anualmente a consecuencia de ella, similar a la mortalidad por tuberculosis y tres veces más que por malaria. Cifras que pueden ser mayores pues las micosis no son de denuncia obligatoria. Con las lecciones aprendidas durante la pandemia por SARS-CoV-19, el brote 2022 por viruela del mono, la resistencia a los antibacterianos y el reconocimiento por la OMS que las micosis reciben poca atención y recursos, sumado a que los antifúngicos disponibles poseen importantes efectos adversos, escasa biodisponibilidad oral y creciente resistencia, se hace imperativo el desarrollo de nuevos antifúngicos con mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas, amplio espectro a costos accesibles y disponibles a nivel mundial. Es lo que queremos. Todo un reto.

## **Antifungals: what we have, what we will have, what we want.**

*Invest Clin* 2023; 64 (4): 539 – 556

**Keywords:** antifungals; mycoses; invasive fungal disease; antimicrobial resistance; Novel antifungals.

**Abstract.** It is estimated that 300 million people have some fungal infection, and 1.5 million die annually because of it, similar to the mortality from tuberculosis and three times more than malaria. These numbers may be higher since mycoses are not mandatory reporting. With the lessons learned during the SARS-CoV-19 pandemic, the 2022 outbreak of Monkeypox, the resistance to antibacterial, and the recognition by the WHO that mycoses receive very little attention and resources, added to the fact that available antifungals have significant adverse effects, poor oral bioavailability and growing resistance, it is imperative to develop new antifungals with better pharmacokinetics and pharmacodynamic characteristics, a broad spectrum at affordable costs and worldwide supply. It is what we want. A huge challenge.

*Recibido:* 21-02-2023

*Aceptado:* 01-05-2023

### **INTRODUCCIÓN**

Se estima que 300 millones de personas padecen alguna infección fúngica (aproximadamente 3.000.000 de casos de aspergilosis pulmonar crónica y 250.000 de aspergilosis pulmonar invasiva, 223.100 casos de meningitis criptocócica complicada con VIH/SIDA, 700.000 con candidosis invasiva, 500.000 con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 100.000 con histoplasmosis diseminada, 1.000.000 con keratitis fúngica y cerca de 200.000.000 con *Tinea capitis*) y al menos 1,5 millones fallecen anualmente a consecuencia de ella, cifra similar a la de mortalidad por tuberculosis y aproximadamente tres veces más a la de muertes producidas a consecuencia de la malaria, lo que las convierte en un problema de salud pública mundial<sup>1-3</sup>. Números alarmantes que pueden ser mayores debido a que las enfermedades fúngicas no son de denuncia obligatoria en la mayoría de los sistemas de salud con el consiguiente subregistro de casos<sup>4</sup>.

No obstante la creciente resistencia a los antifúngicos, los disponibles poseen importantes efectos adversos y escasa biodisponibilidad oral, por lo que se hace imperativo el desarrollo de nuevos antifúngicos con mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas y menos efectos adversos<sup>5</sup>. A continuación, se describen los antifúngicos disponibles actualmente en el mercado mundial, los que están en estudios fase 3 y brevemente otras alternativas en estudio para el tratamiento de las micosis.

### **LO QUE TENEMOS**

#### **Polienos: (nistatina, natamicina, anfotericina B)**

Los miembros de esta familia son insolubles en agua e inestables en presencia de luz. Comparten características químicas: cadenas insaturadas (tetraenos y heptaenos los de importancia clínica), un éster interno, un grupo carboxilo libre y una hexosamina lateral denominada micosamina, que es la

estructura química que se une al ergosterol formando canales o poros, lo cual permite la pérdida de iones y altera la estructura de la membrana, incrementando su permeabilidad con pérdida de proteínas y glúcidos citoplasmáticos causando la muerte celular<sup>6</sup> (Fig. 1). Además, se ha reportado que la anfotericina B y la nistatina, promueven la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) alterando la viabilidad de las biopelículas de hongos filamentosos y levaduras incluso antes de la formación de los poros de membrana, confiriéndoles efectos directos e indirectos en la destrucción de los hongos<sup>7,8</sup>. El mecanismo de resistencia a los polienos consiste en reducir la síntesis de ergosterol (C5-6 esteroles desaturasa) y reducir la producción de ROS

con alteración mitocondrial; efecto observado en *Candida tropicalis* y algunas especies de *Aspergillus*<sup>9,10</sup>.

La nistatina (1951), aislada a partir de cultivos de *Streptomyces noursei*, tiene actividad sobre levaduras del género *Candida*. No se absorbe por vía oral ni cutánea, empleándose la vía tópica en la candidosis vaginal, orofaríngea y en la infección gastrointestinal en inmunocomprometidos<sup>11</sup>. En modelos murinos, los ensayos combinando nistatina con Intralipid® (emulsión lipídica para perfusión intravenosa), demostraron que puede administrarse de forma sistémica con muy buena respuesta contra la candidosis y aspergilosis sistémica<sup>12,13</sup>, pero su uso endovenoso no ha sido autorizado en humanos.

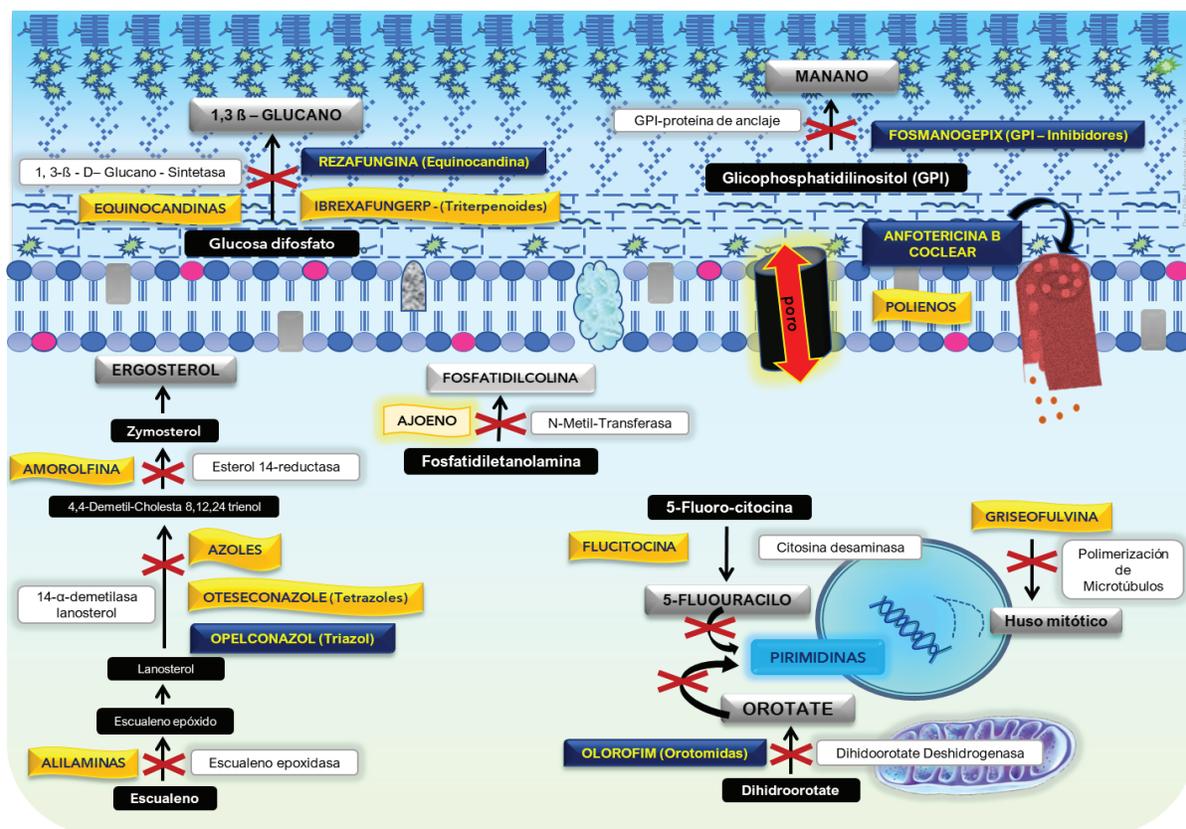


Fig. 1. Mecanismos de acción y dianas de los antifúngicos disponibles (rectángulo amarillo) y los antifúngicos en desarrollo (rectángulo azul), señalando la enzima inhibida (rectángulo blanco) y el punto de la ruta metabólica afectada (equis).

La natamicina (1955), derivada del *Streptomyces natalensis*, ha sido empleada en el tratamiento de la queratitis micótica por *Aspergillus spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.* y algunas especies de *Candida*<sup>14,15</sup>. Los análogos sintéticos de la natamicina carecen de micosamina, por lo que no se unen a los esteroides de membrana, empleándose en la industria alimentaria para prevenir la contaminación por mohos<sup>16</sup>.

La anfotericina B (1959) (AmB), aislada del *Streptomyces nodosus* obtenido en muestras de suelo del río Orinoco, debe su nombre a las características anfotéricas de la molécula. Con más de 50 años en el mercado (Fig. 2), sigue siendo considerada el *Gold standard* (Estándar de oro). en el tratamiento de las micosis sistémicas, sin embargo, a pesar de que los siete enlaces dobles en su estructura química le confieren mayor selectividad por el ergosterol que por el co-

lesterol de membrana<sup>17-20</sup>, la nefrotoxicidad es el principal efecto adverso, atribuible probablemente, a la utilización de desoxicolato y fosfato sódico como excipiente<sup>21</sup>. En la búsqueda de reducir los efectos adversos manteniendo el mismo espectro, en 1991 salió al mercado la primera formulación lipídica compuesta de fosfatidilcolina hidrogenada de soja: la anfotericina B liposomal (ABL), en 1994, la presentación en dispersión coloidal (ABDC), asociada a discos de sulfato de colesterol y en 1995 la anfotericina B complejo lipídico (ABCL), asociada a L-dimiristofosfatidilcolina y L-dimiristofosfatidilglicerol<sup>22</sup>. Con excelente respuesta terapéutica, tolerancia y menos efectos adversos, su principal limitación es el costo.

La nistatina, la anfotericina B desoxicolato y la AmB liposomal forman parte de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>23</sup>.

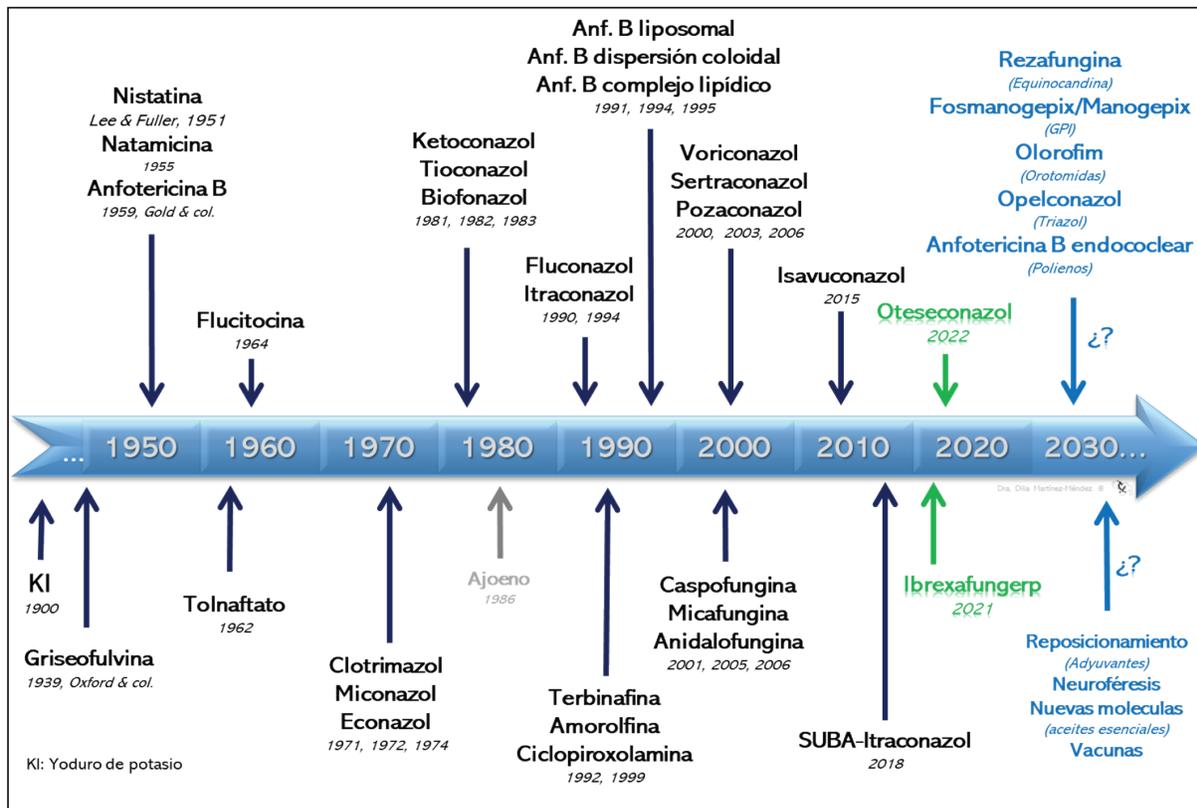


Fig. 2. Evolución histórica de los antifúngicos y las nuevas alternativas en desarrollo.

**Azoles (imidazoles, triazoles, tetrazoles)**

Los azoles son compuestos aromáticos heterocíclicos en los que uno o más átomos de carbono (C) son sustituidos por átomos de nitrógeno (N) que se unen mediante enlaces C-N a otros anillos aromáticos, formando cadenas con diferencias en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas<sup>24</sup>. Inhiben la 14- $\alpha$ -esterol-desmetilasa, dependiente de la citocromo P450, acumulando metil-esteroles que son tóxicos para la membrana fúngica, evitando la síntesis del ergosterol (Fig. 1)<sup>24,25</sup>.

Los imidazoles son: clotrimazol, miconazol, econazol, bifonazol, tioconazol, ketoconazol, sertraconazol (imidazol + grupo benzotifeno) y los triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, SUBA-itraconazol (*Super-Bioavailability-Itraconazol*): los miembros de esta familia poseen buena absorción por vía oral (incrementada con pH ácido) y son bien tolerados, sin embargo, por su metabolismo de primer paso hepático, presentan interacción farmacológica con inhibidores o inductores de las enzimas del sistema del citocromo P450, son hepatotóxicos y pueden prolongar el intervalo QT<sup>26-28</sup>. En pacientes con patología renal deben monitorizarse continuamente, siendo el más seguro para estos pacientes el isavuconazol, pues por su alta solubilidad no se asocia a ciclodextrina, reduciendo la nefrotoxicidad<sup>24</sup>.

La resistencia a los azoles está asociada a: a) la ruta de la síntesis del ergosterol por mutación del gen ERG11 que modifica el sitio diana y/o mutaciones puntuales en ERG3 e inactivación de la C5 esteroles desaturasa, b) la sobreexpresión de transportadores por modificación del CDR1/CDR2 y MDR1 con mutaciones en los factores de transcripción TAC1 y MRR1, incrementando el eflujo extracelular de la droga, c) la síntesis de biopelículas (*biofilm*) y d) las especies genéticamente resistentes a los azoles<sup>9,29</sup>.

Se utilizan en la profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas por *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Histo-*

*plasma* spp., *Coccidioides* spp. *Cladophialophora* spp, *Sporotrix* spp. *Fusarium* spp, *Lomentospora* spp., *Seedorporium* spp., *Rasamsonia*, *Schizophyllum*, *Scopulariopsis*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Talaromyces* spp. *Purpureocillium* spp., *Rasamsonia* spp, *Schizophyllum* spp., *Scopulariopsis* spp., *Paecilomyces* spp *Cladophialophora* spp. Las dosis deben ajustarse según lo recomendado por las guías prácticas recientes pues son dosis y especie dependiente<sup>17,20,30-32</sup>.

El fluconazol, el itraconazol y el voriconazol forman parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>23</sup>.

**Equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulofungina)**

Las equinocandinas son lipopéptidos semi-sintéticos. La caspofungina (1989), derivada de *Glarea loxoyensis*, la micafungina (1990) de *Coleophoma empedri* y la anidulofungina (1974) del *Aspergillus nidulans*. Disponibles en el mercado en 2001, 2005 y en el 2006 respectivamente (Fig. 2)<sup>33</sup>. Inhiben la síntesis del  $\beta$ -1-3-D-glucano, el polisacárido estructural más importante de la pared celular, uniéndose a la subunidad FKS de la enzima  $\beta$ -1-3-D-glucano sintetasa inhibiendo la actividad catalítica que polimeriza la glucosa difosfato en fibras de D-glucano con enlaces  $\beta$ -1,3, provocando lisis por edema celular (Fig. 1)<sup>29,33</sup>. Además, la exposición del  $\beta$ -1,3-D-glucano induce la secreción de citoquinas a través del receptor para  $\beta$ -glucano dectina-1 favoreciendo la respuesta inmunitaria del hospedero para la eliminación del hongo<sup>34</sup>. Originalmente fueron fungicidas para las especies de *Candida* y recomendadas en primera línea para las candidemias en pacientes neutropénicos y no neutropénicos, candidemias sistémicas y en el tratamiento empírico de las candidemias en unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>17,36</sup>. En la actualidad se reporta cada vez con mayor frecuencia la presencia de mutaciones en las subunidades FKS1 y FKS2, por lo que su uso debe ser evaluado según la eficacia clínica a dosis terapéuticas<sup>36</sup>. Son fungistáticas para *Asper-*

*gillus* spp., poseen actividad limitada contra *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma* spp. *Coccidioides* spp y *Paracoccidioides* spp y carecen de actividad contra *Criptococcus* spp, *Fusarium* spp y Zigomicetos, pues estos poseen D- $\beta$ -glucano con enlaces  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ 1,6 con escaso D- $\beta$ -glucano de enlaces  $\beta$ -1,3<sup>17</sup>. Otra de las limitaciones en su uso es la formulación exclusiva por vía endovenosa (IV).

Las equinocandinas forman parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>23</sup>.

#### **Alilaminas (terbinafina, naftifina, butenafina)**

La terbinafina, comercializada desde 1992 (Fig. 2) como una nueva familia para el tratamiento de la micosis superficial por dermatofitos y candidosis mucocutánea, ha demostrado utilidad en la terapia combinada de las micosis por mohos raros: *Lomentospora prolificans*, *Scedosporium* spp, *Purpureocillium* spp. y en feohifomicosis, con evidencia que sustenta el uso como monoterapia en el tratamiento de cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*<sup>20, 37, 38</sup>. Inhibe la síntesis del ergosterol inactivando la escualeno epoxidasa, con la consecuente acumulación tóxica de escualeno (Fig. 1). La absorción por vía oral es independiente del pH gástrico y la presentación tópica se acumula en uñas<sup>27</sup>. El metabolismo hepático no inhibe el citocromo P450 por lo que tiene escasa interacción con otros medicamentos<sup>38</sup>. La naftifina y la butenafina son de uso tópico.

La terbinafina no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>23</sup>.

#### **Flucitosina (5-fluorocitosina)**

La 5-fluorocitosina es una pirimidina fluorada sintetizada como agente antitumoral en 1957. En 1968 fue utilizada en el tratamiento de candidosis sistémica y criptococosis meníngea con buenos resultados<sup>40</sup> (Fig. 2). Ingresa al citoplasma a través de una permeasa en la membrana celular específica para citosina, donde es transformada a 5-fluorouracilo por acción de una citosina desaminasa para ser incorporado al ARN,

convirtiéndose en un desoxinucleotido que compite con el uracilo y debido a la falta del terminal 3' no pueden agregarse otros nucleósidos, inhibiendo de esta forma, la síntesis proteica y del ADN fúngico<sup>39-40</sup> (Fig. 1). Las células de los mamíferos son incapaces de producir esta conversión. El mecanismo de resistencia se asocia a la inactivación de la permeasa en la membrana celular y la disminución de la acción enzimática de la citosina desaminasa<sup>39, 40</sup>.

Se absorbe por vía oral con poca fijación en proteínas. Tiene amplia distribución en órganos, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) logrando concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) de 60 a 70%<sup>41</sup>. El mejor efecto antimicótico se consigue a concentraciones plasmáticas de 50 a 100 mg/mL. Los efectos adversos se asocian a la toxicidad de los tejidos en rápido crecimiento, como la médula ósea o las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal. El riesgo de hipoplasia de médula ósea aumenta en tratamientos prolongados a concentraciones plasmáticas >100 mg/mL<sup>39</sup>. El espectro antifúngico en terapias combinadas incluye meningitis por *Cryptococcus* spp. y en casos de cromomicosis, con resultados alentadores<sup>41-43</sup>.

La fluorocitosina se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>23</sup>.

#### **Griseofulvina**

Derivada del *Penicillium griseofulvum*, se describe su uso por primera vez en 1939<sup>44</sup> (Fig 2). Se une a la queratina de piel, pelos y uñas formando un complejo queratina-griseofulvina. Cuando los dermatofitos se unen a la queratina, la griseofulvina se fija en la tubulina fúngica inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos del huso mitótico evitando la división celular, así, las células sanas van reemplazando a las infectadas (Fig 1)<sup>37, 44</sup>. Con excelente respuesta en el manejo de las dermatofitosis por *Microsporum canis* y algunos *Trichophyton* spp. (hongos queratinofílicos y queratinolíticos)<sup>37</sup>. Se administra por vía oral y su absorción se incre-

menta al acompañarla con alimentos grasos. Posee metabolismo de primer paso hepático, por lo que puede generar interacción con otros fármacos <sup>44</sup>.

La griseofulvina se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS <sup>23</sup>.

### **Yoduro de potasio**

Descrito para el tratamiento de esporotricosis a principios de 1900 (Fig. 2), el yoduro de potasio es una sal compuesta por 76% de yodo y 24% de potasio, soluble en agua y fotosensible <sup>45,46</sup>. Sigue siendo una alternativa en el tratamiento de esporotricosis refractarias a itraconazol y terbinafina <sup>46</sup>. Se han reportado casos exitosos con curación total sin recidivas en el tratamiento de esporotricosis linfocutánea diseminada y basidiobolomycosis <sup>45-49</sup> y representa una excelente alternativa terapéutica costo/beneficio. El mecanismo de acción se relaciona con la quimiotaxis de neutrófilos que lesiona el granuloma favoreciendo la fagocitosis del *Sporothrix* spp. Recientemente, se ha descrito que inhibe la formación de biopelículas en la forma saprófita y en la patógena de *Sporothrix schenckii* species complex <sup>48</sup>. Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con el tracto digestivo y síntomas de yodismo; y con tratamientos prolongados puede desarrollarse toxicidad por potasio, hiper o hipotiroidismo <sup>46</sup>.

El yoduro de potasio se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS <sup>23</sup>.

### **Tolnaftato (tiocarbamatos)**

Derivado del tiocarbamato, es un inhibidor selectivo, reversible y no competitivo de la escualeno-2,3-epoxidasa, inhibiendo la síntesis de ergosterol <sup>40</sup>. Aunque comparte el mecanismo de acción con las alilaminas, no pertenece a la misma familia. Se emplea por vía tópica y tiene espectro reducido contra dermatofitos y algunas formas no inflamatorias de infección por *Malassezia* spp <sup>27,51</sup>.

El tolinaftato no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS <sup>23</sup>.

### **Ciclopiroxolamina (hidroxipiridona)**

Es un derivado de la hidroxipiridona comercializado como antimicótico de uso tópico desde 1999 (Fig. 2) <sup>52</sup>. Activo frente a onicomycosis por dermatofitos, candidosis cutánea, *Pitiriasis versicolor* y dermatitis seborreica, también muestra efectividad contra algunas bacterias Gram negativas <sup>53</sup>. Actúa en varios aspectos del metabolismo y crecimiento celular pues quela cationes de hierro y aluminio, inhibiendo las enzimas dependientes de metales como las catalasas, peroxidases y citocromos, con la consecuente alteración en el transporte transmembrana de electrolitos y aminoácidos <sup>54</sup>. La depleción de hierro también afecta la ribonucleótido reductasa, lesionando la replicación y reparación del ADN <sup>55</sup>. Además, inhibe la cascada del ácido araquidónico, confiriéndole actividad antiinflamatoria <sup>53</sup>. Debido a su mecanismo de acción está siendo estudiado como antineoplásico y en el tratamiento de la enfermedad poliquística del riñón <sup>55,56</sup>.

La ciclopiroxolamina no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS <sup>23</sup>.

### **Amorolfina (morfolina)**

Es un derivado de la morfolina, comercializado como antimicótico de uso tópico desde 1981 <sup>52</sup> (Fig. 2). Inhibe la 14-delta-reductasa y la 7-8 delta isomerasa, enzimas en la vía de la síntesis del ergosterol <sup>57</sup> (Fig. 1). Con buena respuesta terapéutica en las onicomycosis por dermatofitos y mohos como *Alternaria* spp., *Hendersonula* spp., *Scopulariopsis* spp. y en micosis superficiales por algunas levaduras del género *Candida* spp. y *Malassezia* spp <sup>52</sup>.

La amorolfina no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS <sup>23</sup>.

## **LO QUE TENEMOS DE NUEVO**

### **Ibrexafungerp (Brexafemme®)**

El ibrexafungerp es, hasta la fecha, la única molécula perteneciente a una nueva familia de antifúngicos, los triter-

penoides<sup>58</sup> (Fig. 2). Derivado semisintético de la enfumafungina, inhibe la enzima 1,3- $\beta$ -glucanosintetasa evitando el ensamblaje del  $\beta$ -1-3-D-glucano de la pared celular (Fig. 1), mecanismo de acción que comparte con las equinocandinas pero a diferencia de estas, con menos inhibición del complejo enzimático citocromo P450 disminuyendo la interacción con otras drogas<sup>59, 60</sup>. Puede administrarse por vía oral o IV La solubilidad es pH dependiente, mejorando la biodisponibilidad en medio ácido. Estudios *in vitro* reportan actividad contra *Candida* spp. incluso las que expresan mutación en la subunidad Fskp resistentes a las equinocandinas, *Aspergillus* spp. resistentes a los azoles, *Lomentospora prolificans*, *Paelomyces variotti* y *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunocomprometidos<sup>61,62</sup>. Sin embargo, expresan poca actividad contra *Mucor* spp y *Fusarium* spp, pues estos tienen menos  $\beta$ -1-3-D-glucano en su pared<sup>62</sup>. Ha sido aprobada por la FDA en junio de 2021 solo para el tratamiento de la vulvovaginitis severa por *Candida* spp. en tabletas de 150 mg<sup>59</sup> y en diciembre de 2022 se aprobó la indicación para prevenir candidosis vaginal recurrente.

### Oteseconazol (tetrazol)

Pertenece a la nueva generación de azoles: los tetrazoles, con cuatro átomos de nitrógeno que le confieren mayor especificidad por la enzima fúngica Cyp51 (lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa) que por el complejo enzimático CYP450 del humano y aunque comparte el mecanismo de acción con los triazoles (Fig. 1), tiene mayor selectividad para enzimas fúngicas y potencialmente menos efectos adversos e interacciones farmacológicas<sup>63</sup>. Se le describe actividad contra especies *Candida* incluyendo las resistentes a fluconazol, *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y especies de *Trichophyton*, por lo que también se ensaya su uso en onicomicosis<sup>59, 63, 64</sup>. Los mecanismos de resistencia son los mismos descritos para los triazoles. En abril de 2022 la FDA aprobó su uso por

vía oral en la candidosis vaginal recurrente en dosis de 600 mg el día 1, 450 mg el día 2 y luego comenzando el día 14, 150 mg una vez por semana por 11 semanas, cuando se usa como monoterapia y cuando se combina con fluconazol en régimen pulsátil, se inicia con fluconazol una vez al día los días 1, 4 y 7 luego oteseconazol una vez al día los días 14 a 20 y una vez a la semana a partir del día 28 durante 11 semanas (semanas 4 a 14)<sup>65</sup>.

## LO QUE TENDREMOS

### Olorofim (orotomidas)

Es el primer miembro de una nueva familia: las orotomidas, cuya diana es la síntesis de ácidos nucleicos. El olorofim inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa evitando el paso de dihidroorotato a orotato en la vía de síntesis de la citosina (Fig. 1)<sup>66</sup>. En presentación oral y endovenosa, posee alta unión a proteínas y baja solubilidad en agua. Su actividad antifúngica es tiempo dependiente, llegando a ser fungicida contra algunas especies de *Aspergillus*, *Coccidioides* spp, *Histoplasma* spp, *Talaromyces marneffeii*, *Madurella mycetomatis*, *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Rasamsonia* spp. y dermatofitos<sup>59, 64</sup>. Carece de acción contra las especies de *Candida*, Mucorales y *Exophiala dermatitidis*<sup>64, 66</sup>.

En 2019 y otra vez en 2020, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) le otorgó la designación de terapia innovadora para el tratamiento de coccidioidomicosis del sistema nervioso central (SNC) refractaria e infecciones invasivas resistentes por *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp., en tabletas de 30mg<sup>59, 67</sup>. Actualmente en fase 3 del estudio OASIS<sup>67</sup> (*Olorofim Aspergillus Infection Study*) en donde se evalúa la eficacia y seguridad del olorofim frente al AmBisome® en pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por *Aspergillus* spp. cuyos resultados se esperan entre 2024 y 2025.

### Rezafungina (equinocandina)

Pertenece a la familia de las equinocandinas. Es un análogo estructural de la anidalo fungina, menos hepatotóxico y con vida media de hasta 150 horas luego de la segunda y tercera dosis, facilitando su administración semanal<sup>59</sup>. El espectro de acción es comparable con el de otros miembros de la familia, abarcando especies de *Candida* resistentes a los azoles incluyendo *C. auris*. También es eficaz contra dermatofitos y en modelos murinos ha demostrado buena respuesta terapéutica en neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y en aspergilosis invasiva por *A. fumigatus*<sup>3</sup>.

En agosto de 2022, se presentó la solicitud ante la FDA y ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la autorización del uso endovenoso de rezafungina en el tratamiento de candidiasis invasiva y la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en pacientes sometidos a trasplante alogénico de sangre y médula. De ser aprobada, sería el primer miembro de las equinocandinas de segunda generación en salir al mercado<sup>59,64</sup>.

### Opelconazol (PC945) (triazol)

Es un triazol para uso inhalatorio en aspergilosis pulmonar no diseminada. Se administra en nebulizaciones de partículas lipofílicas micronizadas cuya lenta absorción garantizan la concentración efectiva localizada en pulmones, disminuyendo los efectos adversos<sup>68</sup>. Su uso profiláctico en pacientes con leucemia linfocítica, trasplante de células madre o trasplante de pulmón lo coloca como una promisoría vía terapéutica entre los azoles<sup>64</sup>. Se encuentra en estudio fase 3 para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en la profilaxis contra la aspergilosis pulmonar en receptores de trasplantes de pulmón<sup>69</sup>.

### Fosmanogepix/Manogepix (inhibidores de la glicosil-fosfatidil-inositol (GPI))

Es el primero de una nueva familia con diana de acción contra las mananoproteínas de la pared celular. Inhibe la inositol-acil-transferasa Gwt1 en la vía de maduración

de la proteína anclada al GPI que es esencial para el tráfico de mananoproteínas hacia la membrana y la pared de la célula fúngica<sup>59</sup> (Fig. 1). Las mananoproteínas ancladas a GPI son necesarias para la integridad de la pared celular, favorecen la adherencia y la evasión del sistema inmunitario<sup>70</sup>. El fosmanogepix (APX001) es un profármaco que es convertido a manogepix por las fosfatasas sistémicas<sup>64,70</sup>. Posee amplio espectro contra especies de *Candida* incluyendo las resistentes a los azoles, menos *Pichia kudriavzevii* (antes *C. krusei*). En modelos murinos, ha demostrado eficacia contra infección diseminada por *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (antes *C. glabrata*), *C. auris*, *C. immitis*, *C. neoformans*, *F. solani* e infección pulmonar por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *S. prolificans*, *S. apiospermum*, *R. arrhizus* (revisado en Shaw, 2020)<sup>70</sup>. Con un estudio en humanos en curso, se esperan resultados en el 2026<sup>71</sup>.

### Anfotericina B endococlear (polienos)

La novedosa formulación coclear de la AmB es una estructura en espiral multicapa compuesta de un lípido cargado negativamente (fosfatidilserina) y un catión divalente (calcio<sup>++</sup>), lo que protege a la AmB de la degradación gástrica, permitiendo la administración oral con importante reducción de la toxicidad, liberándose solo cuando interactúa con las células fúngicas diana. En modelos murinos de infección diseminada por *C. albicans* y *Aspergillus* spp. mostraron similar respuesta a la AmB desoxicolato por vía intraperitoneal en la supervivencia y reducción de la carga de hongos<sup>64,72</sup>. Actualmente con un estudio en curso para el uso en pacientes con VIH y meningitis criptocócica<sup>72</sup>.

### Otras opciones terapéuticas estudiadas y/o en estudio.

- El ajoeno [(E,Z)-4,5,9-tritriadodeca-1,6,11-triene 9-óxido], es un compuesto sulfurado obtenido del ajo (*Allium sativum*)<sup>73</sup>. Inhibe la enzima fosfatidiletanolamina n-metil transferasa (PEMT)

evitando la transformación de fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina, con la consecuente lesión en la biosíntesis de la fosfatidilcolina y generación de la membrana celular (Fig. 2) <sup>73-75</sup>. Se ha descrito también, que interfiere en el metabolismo redox reaccionando con los grupos sulfhídricos de las proteínas de membrana, lo que afecta a los procesos de adhesión y señalización <sup>73,75,76</sup>. Utilizado en cromomycosis, paracoccidiodomycosis, histoplasmosis y micosis superficiales por dermatofitos <sup>43, 74, 76, 77</sup>. El ajoeno no ha sido comercializado para su uso como antifúngico.

- El estudio de los compuestos presentes en los aceites esenciales de las lamiales (Orden: *Lamiales*, Familia: *Lamiaceae*), ha reportados buenos efectos *in vitro* contra especies de levaduras formadoras de biofilms <sup>78,79</sup>.
- El reposicionamiento de medicamentos como sertralina, tamoxifeno e inhibidores de la histona desacetilasa son algunos de los fármacos que se han probado como adyuvantes en el tratamiento de las micosis con resultados controversiales <sup>5, 80</sup>.
- La neurofátesis permite la filtración del LCR y ha sido experimentado en conejos en el tratamiento de la criptococosis meníngea con resultados alentadores lo que permite proponerlo en casos graves de meningitis criptocócica <sup>81, 83</sup>.
- El desarrollo de vacunas contra los principales hongos patógenos sigue siendo un desafío debido a la compleja y poco conocida respuesta inmunitaria a levaduras y hongos filamentosos <sup>32, 83</sup>.

## LO QUE QUEREMOS

Durante la pandemia por el SARS-CoV-19 se demostró que el desarrollo de las actividades científicas relacionadas con la

salud y la calidad de vida pueden perfeccionarse en semanas si hay inversión económica y apoyo logístico <sup>84</sup>. La alerta epidemiológica mundial por el brote 2022 de la viruela del mono demostró también que eliminar la palabra “endémica” de una enfermedad permite el reporte de casos, el estudio epidemiológico mundial y la visibilidad en términos clínicos, terapéuticos y preventivos, lo que favorece el desarrollo de nuevos tratamientos y métodos diagnósticos que puedan masificarse <sup>85</sup>. La abrumadora realidad de la resistencia por el uso indiscriminado de los antibacterianos es, igualmente, una prueba que debe motivar al uso adecuado del escaso arsenal antifúngico.

Con estas lecciones aprendidas, vemos como las micosis van dejando de ser endémicas debido a la movilidad poblacional, la dinámica migratoria, las características del esparcimiento, las relaciones humanas y el cambio climático, entendiéndose que los hongos consiguen cada vez más oportunidades de infectar a la creciente cifra de personas inmunosuprimidas que suman los pacientes con cáncer, trasplantes, enfermedades infecciosas, metabólicas, terapias con corticosteroides y pacientes en estado crítico <sup>70, 86</sup>.

En octubre del 2022, la OMS publicó la lista de patógenos fúngicos prioritarios, dividiéndolos en tres categorías: crítica, alta y media <sup>4</sup>. El documento reconoce que las micosis reciben muy poca atención y recursos y enfatiza la necesidad de entender mejor la resistencia a los antifúngicos. Además, recomienda el reporte sistemático de los casos y mantener la inversión en investigación y desarrollo <sup>4</sup>. En enero del 2023, Venezuela incluye a las micosis dentro de las enfermedades de denuncia obligatoria <sup>87</sup>, siendo el primer país en América.

Históricamente las micosis habían sido consideradas de baja mortalidad y las llamadas *endémicas* eran más frecuentes en personas pobres que responden bien a los antifúngicos ya comercializados. Pareciera que la industria farmacéutica ha estado in-

teresada básicamente en continuar produciendo los antifúngicos rentables, aunque tengan importantes efectos adversos. Es probable que esto esté causando la insuficiente disponibilidad mundial de antifúngicos económicos como la griseofulvina o la 5-fluorocitocina y que haya desmotivado la investigación sobre nuevas dianas terapéuticas seguras. Ciertamente es también que las micosis no son enfermedades raras y afectan a mucho más de 200.000 personas al año, sin embargo, llama la atención como varios de los nuevos antifúngicos han conseguido la denominación de “medicamentos huérfanos” recibiendo el *fast track* (vía rápida) en los estudios clínicos, algunos realizados en un número reducido de personas y en países de escasos recursos económicos.

Es solo con la aparición del VIH y el estudio reciente de otras inmunodeficiencias que se va transformando el panorama, entendiendo que todas las micosis pueden comportarse como oportunistas, son cosmopolitas y cada vez más frecuentes, por lo que el éxito terapéutico depende de: a) la integración del diagnóstico eficaz y oportuno, por lo que hay que formar cada vez más profesionales especializados en las micosis y sus agentes causales; b) la correcta identificación de especie, incluyendo la susceptibilidad a los antifúngicos, para ello necesitamos masificar las técnicas diagnósticas y las herramientas moleculares; c) conocer los mecanismos de resistencia; d) disponer del tratamiento adecuado: seguro, eficaz y costo efectivo y e) realizar farmacovigilancia y reporte de casos en una red de vigilancia internacional.

La necesidad de nuevas terapias antifúngicas es cada vez más crítica, las cifras y la rápida aparición de resistencia lo demandan. Para ello, los nuevos antifúngicos deberán:

1. Tener nuevos y mejorados mecanismos de acción.
2. Con menos efectos adversos.
3. Ser de amplio espectro.

4. Ser eficaces contra las biopelículas (Biofilms).
5. Tener mejores características farmacológicas.
6. Tener buena biodisponibilidad oral.
7. A costos accesibles.

Es lo que queremos. Todo un reto.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización de este trabajo.

### Números ORCID de los autores

- Dilia Martínez-Méndez:  
0000-0003-2989-2949
- Mariolga Bravo-Acosta:  
0000-0002-3569-3252
- Neomar Semprún-Hernández:  
0000-0002-6635-4376

### Declaración de contribución por autor

DMM realizó el diseño del artículo y figuras, revisó la literatura, realizó el análisis, escribió el primer borrador y el manuscrito final. MBA realizó el análisis, revisión crítica y participó en las correcciones del material. NSH participó en el análisis y revisión crítica del material. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

### REFERENCIAS

1. **Firacative C.** Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2020;115 [citado, 2022, febrero 18] disponible en: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200430>.

2. **Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW.** Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi* 2017;3(4):57. <https://dx.doi.org/10.3390/jof3040057>
3. **Logan A, Wolfe A, Williamson JC.** Antifungal Resistance and the role of new therapeutic agents. *Curr Infect Dis Rep* 2022;24(9):105-116. <https://dx.doi.org/10.1007/s11908-022-00782-5>
4. **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Lista de patógenos fúngicos prioritarios. Octubre, 2022. [citado 2022, octubre 30] disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
5. **Mota Fernandes C, Dasilva D, Haranahalli K, McCarthy JB, Mallamo J, Ojima I, Del Poeta M.** The future of antifungal drug therapy: novel compounds and targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(2):e01719-20. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01719-20>
6. **Perea JRA, Barberán J.** Anfotericina B forma liposómica: Un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(1):17-24. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/25/1/azanza.pdf>
7. **Delattin N, Cammue BP, Thevissen K.** Reactive oxygen species-inducing antifungal agents and their activity against fungal biofilms. *Future Med Chem* 2014;6(1):77-90. <https://dx.doi.org/10.4155/fmc.13.189>
8. **Darisipudi MN, Allam R, Rupanagudi KV.** Polyene macrolide antifungal drugs trigger interleukin-1 b secretion by activating the NLRP3 inflammasome. *PLOS One* 2011;6(5):1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019588>
9. **Forastiero A, A. C. Mesa-Arango, A. Alastruey-Izquierdo.** 6 antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):4769-4781. <https://doi.org/10.1128/AAC.00477-13>
10. **Mesa-Arango AC, Trevijano-Contador N, Román E, Sánchez-Fresneda R, Casas C, Herrero E, Argüelles JC, Pla J, Cuenca-Estrella M, Zaragoza O.** The production of reactive oxygen species is a universal action mechanism of amphotericin B against pathogenic yeasts and contributes to the fungicidal effect of this drug. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(11):6627-6638. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.03570-14>
11. **Rivera-Toledo E, Jiménez-Delgadillo AU, Manzano-Gayosso P.** Antifúngicos poliélicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. *Rev Fac Med* 2020; 63(2):7-17. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.2.02>
12. **Semis R, Nahmias M, Lev S, Frenkel M, Segal E.** Evaluation of antifungal combinations of nystatin-intralipid against *Aspergillus terreus* using checkerboard and disk diffusion methods. *J Mycol Med* 2015;25(1):63-70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.12.002>
13. **Jemel S, Guillot J, Kallel K, Botterel F, Dannaoui E.** *Galleria mellonella* for the evaluation of antifungal efficacy against medically important fungi, a narrative review. *Microorganisms* 2020;8(3):390. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8030390>
14. **Mellado F, Rojas T, Cumsille C.** Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76(1):52-56. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492013000100016>
15. **Van Leeuwen MR, Golovina EA, Dijksterhuis J.** The polyene antimycotics nystatin and filipin disrupt the plasma membrane, whereas natamycin inhibits endocytosis in germinating conidia of *Penicillium discolor*. *J. Appl Microbiol* 2009;106(6):1908-1918. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04165.x>
16. **Meena M, Prajapati P, Ravichandran C, Sehrawat R.** Natamycin: a natural preservative for food applications-a review. *Food Sci Biotechnol* 2021;30(12):1481-1496. <https://dx.doi.org/10.1007/s10068-021-00981-1>
17. **Hoeningl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, Lackner M, Sprute R, Al-Hatmi AMS, Bassetti M, Carlesse F, Freiburger T, Koehler P, Lehrnbecher T, Kumar A, Prattes J, Richardson M, Revankar S, Slavin MA, Stemler**

- J, Spiess B, Taj-Aldeen SJ, Warris A, Woo PCY, Young JH, Albus K, Arenz D, Arsic-Arsenijevic V, Bouchara JP, Chinniah TR, Chowdhary A, de Hoog GS, Dimopoulos G, Duarte RF, Hamal P, Meis JF, Mfinanga S, Queiroz-Telles F, Patterson TF, Rahav G, Rogers TR, Rotstein C, Wahyuningsih R, Seidel D, Cornely OA. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis* 2021;21(8):e246-e257. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30784-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30784-2) Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):e81. PMID: 33606997.
18. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinghoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikani-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Držogona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racic Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):e405-e421. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
19. Morales-López SE, Garcia-Effron G. Infections due to rare *Cryptococcus* species. A literature review. *J Fungi* 2021;7:279. <https://doi.org/10.3390/jof7040279>
20. Chen SC, Perfect J, Colombo AL, Cornely OA, Groll AH, Seidel D, Albus K, de Almeida JN Jr, Garcia-Effron G, Gilroy N, Lass-Flörl C, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Papp T, Rautemaa-Richardson R, Salmanton-García J, Spec A, Steinmann J, Arikani-Akdagli S, Arenz DE, Sprute R, Duran-Graeff L, Freiburger T, Girmenia C, Harris M, Kanj SS, Roubary M, Lortholary O, Meletiadis J, Segal E, Tuon FF, Wiederhold N, Bicanic T, Chander J, Chen YC, Hsueh PR, Ip M, Munoz P, Spriet I, Temfack E, Thompson L, Tortorano AM, Velegriaki A, Govender NP. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* 2021;21(12):e375-e386. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00203-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00203-6) Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):e363.
21. Grudzinski W, Sağan J, Welc R, Luchowski R, Gruszecki WI. Molecular organization, localization and orientation of antifungal antibiotic amphotericin B in a single lipid bilayer. *Sci Rep* 2016;32780-90. <https://doi.org/10.1038/srep32780>
22. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-934. <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>
23. World Health Organization. Model List of Essential Medicines, 22<sup>nd</sup> List, 2021. World Health Organization; 2021. [citado 2022, noviembre 21] Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/22st-who-model-list-essential-medicines-eml>
24. Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev Chilena Infectol* 2020;37(3):219-230. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
25. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29: 198-210. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1063858>

26. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (Suppl 1):1-10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x>
27. Martín-Aragón S, Benedí J. Antimicóticos dermatológicos. *Rev Farmacia Profesional* 2004;18(7):38-49. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antimicoticos-dermatologicos-13064579>
28. Hamdy R, Fayed B, Hamoda AM, Rawas-Qalaji M, Haider M, Soliman SSM. Essential oil-based design and development of novel anti-Candida azoles formulation. *Molecules* 2020;25(6):1463. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules25061463>
29. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(7):792-798. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>
30. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranet J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 1:e1-e38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
31. Brito D, Fernández J, Castillo MA, Azuero S, Hernández-Valles R, Saúl-García Y, Valero N, Villalobos R, Semprún-Hernández N, Martínez-Méndez D. Fluconazole and voriconazole susceptibility in oral colonization isolates of Candida spp. in HIV patients. *Invest Clin*. 2019;60(4): 275 – 282. <https://dx.doi.org/10.22209/IC.v.60n4a02>
32. Martínez-Méndez D, Humbría-García L, Semprún-Hernández N, Hernández-Valles R. Auricular chromoblastomycosis: a rare presentation case and review of published literature. *Rev Soc Ven Microbiol* 2017; 37(1):34-36. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199452813008>
33. Cortés L, Jorge A, Russi N, July A. Equinocandinas *Rev Chilena Infectol* 2011;28(6), 529-536. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000700004>
34. Brown GD, Gordon S. Immune recognition: a new receptor for beta-glucans. *Nature* 2001;413:36–37. <https://dx.doi.org/10.1038/35092620>
35. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>
36. Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. An update on *Candida tropicalis* based on basic and clinical approaches. *Front Microbiol* 2017;8:1927. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01927>
37. Mikaeili A, Kavoussi H, Hashemian AH, Shabandoost Gheshtemi M, Kavoussi R. Clinico-mycological profile of *tinea capitis* and its comparative response to griseofulvin versus terbinafine. *Curr Med Mycol* 2019;5(1):15-20. <https://dx.doi.org/10.18502/cmm.5.1.532>
38. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2002;47(1):3-15 <http://dx.doi.org/10.1080/13693780802538001>
39. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(2):171–179. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.171>

40. **Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC.** Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics* 2020;9(6):312. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
41. **Shiri T, Loyse A, Mwenge L, Chen T, Lakhi S, Chanda D, Mwaba P, Molloy SF, Heyderman RS, Kanyama C, Hosseinipour MC, Kouanfack C, Temfack E, Mfinanga S, Kivuyo S, Chan AK, Jarvis JN, Lortholary O, Jaffar S, Niessen LW, Harrison TS.** Addition of flucytosine to fluconazole for the treatment of Cryptococcal meningitis in Africa: a multicountry cost-effectiveness Analysis. *Clin Infect Dis* 2020;70(1):26-29. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz163>
42. **Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS.** Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017;17(11):e334-e343. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)
43. **Pérez-Blanco M, Hernandez R, Zeppenfeldt G, Apitz, RJ.** Ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis in humans: A comparative open study. *Med Mycol* 2003;41(6):517-520. <https://dx.doi.org/10.1080/13693780310001616519>
44. **Olson JM, Troxell T.** Griseofulvin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [citado 2021, Agosto 29]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537323/>
45. **Estrada-Castañón R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, Bonifaz A.** Report of 73 cases of cutaneous sporotrichosis in Mexico. *An Bras Dermatol* 2018;93(6):907-909. <https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187726>
46. **Salero-Martínez D, Bonifaz A.** Yoduro de potasio: su administración más allá de la esporotricosis. *Dermatol Rev Mex* 2019;63(2):228-231. <https://dx.doi.org/10.35366/91763>
47. **Khaitan BK, Gupta V, Asati DP, Seshadri D, Ramam M.** Successful treatment outcome with itraconazole and potassium iodide in disseminated sporotrichosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(1):101-104. [https://dx.doi.org/10.4103/ijdv.IJD-VL\\_958\\_16](https://dx.doi.org/10.4103/ijdv.IJD-VL_958_16)
48. **Brilhante RSN, Silva MLQD, Pereira VS, Oliveira JS, Maciel JM, Silva INGD, Silva LG, Melo GM, Aguiar RC, Pereira-Neto W, Pires de Camargo Z, Messias A, Costa JJ, de Souza DC, Castelo-Branco M, Gadelha MF.** Potassium iodide and miltefosine inhibit biofilms of *Sporothrix schenckii* species complex in yeast and filamentous forms. *Med Mycol* 2019;57:764-772. <https://dx.doi.org/10.1093/mmy/myy119>
49. **Rajan RJ, Mohanraj P, Rose W.** Subcutaneous basidiobolomycosis resembling Fournier's Gangrene. *J Trop Pediatr* 2017;63(3):217-220. <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmwx075>
50. **Ryder NS, Frank I, Dupont MC.** Ergosterol biosynthesis inhibition by the thiocarbamate antifungal agents tolinaftate and tolciolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(5):858-860. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.29.5.858>
51. **Jimenez-Garcia L, Celis-Aguilar E, Díaz-Pavón G, Muñoz Estrada V, Castro-Urquiza Á, Hernández-Castillo N, Amaro-Flores E.** Efficacy of topical clotrimazole vs. topical tolinaftate in the treatment of otomycosis. A randomized controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;86(3):300-307. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.12.007>
52. **Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, Kaszuba A.** Amorolfine vs. ciclopirox - lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(1):40-45. <https://dx.doi.org/10.5114/pdia.2014.40968>
53. **Gupta AK, Plott T.** Ciclopirox: a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties. *Int J Dermatol* 2004;43(Suppl.1):3-8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1461-1244.2004.02380.x>
54. **Sigle HC, Schäfer-Korting M, Korting HC, Hube B, Niewerth M.** In vitro investigations on the mode of action of the hydroxypyridone antimycotics rilopirox and piroctone on *Candida albicans*. *Mycol*

- ses 2006;49(3):159-168. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01228.x>
55. Radadiya PS, Thornton MM, Puri RV, Yerrathota S, Dinh-Phan J, Magenheimer B, Subramaniam D, Tran PV, Zhu H, Bolisetty S, Calvet JP, Wallace DP, Sharma M. Ciclopirox olamine induces ferritinophagy and reduces cyst burden in polycystic kidney disease. *JCI Insight* 2021;6(8):e141299. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.141299>
  56. Yang J, Milasta S, Hu D, Altahan AM, Interiano RB, Zhou J, Davidson J, Low J, Lin W, Bao J, Goh P, Nathwani AC, Wang R, Wang Y, Ong SS, Boyd VA, Young B, Das S, Shelat A, Wu Y, Li Z, Zheng JJ, Mishra A, Cheng Y, Qu C, Peng J, Green DR, White S, Guy RK, Chen T, Davidoff A. Targeting histone demethylases in MYC-driven neuroblastomas with ciclopirox. *Cancer Res* 2017;77(17):4626–4638. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0826>.
  57. Polak AM. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:8-12. <https://dx.doi.org/10.1159/000247588>.
  58. Davis MR, Donnelley M, Thompson GR. Ibrexafungerp: A novel oral glucan synthase inhibitor. *Med Mycol* 2020; 58 (5) :579-592. <https://dx.doi.org/10.1093/mmy/myz083>.
  59. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, Arastehfar A, Cornely OA, Krause R, Lass-Flörl C, Prattes J, Spec A, Thompson GR 3rd, Wiederhold N, Jenks JD. The Antifungal Pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. *Drugs* 2021;81(15):1703-1729. <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0>
  60. Wring S, Murphy G, Atiee G, Corr C, Hyman M, Willett M, Angulo D. Clinical pharmacokinetics and drug-drug interaction potential for coadministered SCY-078, an oral fungicidal glucan synthase inhibitor, and tacrolimus. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8:60–69. <https://dx.doi.org/10.1002/cpdd.588>.
  61. Lamoth F, Lewis R, Kontoyiannis D. Investigational antifungal agents for invasive mycoses: a clinical perspective. *Clin Infect Dis* 2022;75(3):534–544. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1070>
  62. Gamal A, Chu S, McCormick T, Borruto-Esoda K, Angulo D, Ghannoum M. *Front Cell Infect Microbiol* 2021 ; 11:642358| <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.642358>
  63. Wiederhold NP. Pharmacodynamics, mechanisms of action and resistance, and spectrum of activity of new antifungal agents. *J Fungi* 2022;8(8):857. <https://dx.doi.org/10.3390/jof8080857>
  64. Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. *F1000Res.* 2022;10:507. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.28327.2>
  65. Vivjoa (Oteseconazole) Package Insert: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. VIVJOA™ (oteseconazole). Durham, NC, USA, 2022. [citado 2022, septiembre 23] Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215888s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215888s000lbl.pdf).
  66. Oliver JD, Sibley GEM, Beckmann N, Dobb KS, Slater MJ, McEntee L, du Pré S, Livermore J, Bromley MJ, Wiederhold NP, Hope WW, Kennedy AJ, Law D, Birch M. F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(45): 12809–12814. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1608304113>.
  67. Olorofim Aspergillus Infection Study (OASIS) [citado 2022, septiembre 15]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05101187>
  68. Cass L, Murray A, Davis A, Woodward K, Albayaty M, Ito K, Strong P, Ayrton J, Brindley C, Prosser J, Murray J, French E, Haywood P, Wallis C, Rapeport G. Safety and nonclinical and clinical pharmacokinetics of PC945, a novel inhaled triazole antifungal agent. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9(1):e00690. <https://dx.doi.org/10.1002/prp2.690>
  69. Opelconazole. PC945 prophylaxis or preemptive therapy against pulmonary Aspergillosis in lung transplant recipients [citada 2022, Octubre 21] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0>

- 5037851?term=opelconazole&draw=2&rank=1
70. **Shaw KJ, Ibrahim AS.** Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections. *J Fungi* 2020;6(4):239. <https://dx.doi.org/10.3390/jof6040239>
  71. **Fosmanogepix** Interventional efficacy and safety phase 3 double-blind, 2-arm study to investigate iv followed by oral fosmanogepix (PF-07842805) compared with iv caspofungin followed by oral fluconazole in adult participants with candidemia and/or invasive candidiasis NCT05421858. [citado 2022, septiembre 16] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05421858?term=fosmanogepix&draw=2&rank=1>
  72. **Skipper CP, Atukunda M, Stadelman A, Engen NW, Bangdiwala AS, Hullsieck KH, Abassi M, Rhein J, Nicol MR, Laker E, Williams DA, Mannino R, Matkovits T, Meya DB, Boulware DR.** Phase I En-ACT trial of the safety and tolerability of a novel oral formulation of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(10):e00838-20. <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.00838-20>
  73. **Ledezma E, Apitz-Castro R.** Ajoene, el principal compuesto activo derivado del ajo (*Allium sativum*), un nuevo agente antifúngico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23(2):75-80. [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(06\)70017-1](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(06)70017-1).
  74. **San Blas G, Urbina J, Marchán E, Contreras L, Sorais F, San Blas F.** Inhibition of *Paracoccidioides brasiliensis* by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis. *Microbiology* 1997; 143: 1583-1586.
  75. **Nakamoto M, Kunimura K, Suzuki JI, Kodaera Y.** Antimicrobial properties of hydrophobic compounds in garlic: Allicin, vinyl-dithiin, ajoene and diallyl polysulfides. *Exp Ther Med* 2020;19(2):1550-1553. <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.8388>
  76. **Torres J, Romero H.** Actividad antifúngica in vitro del ajoeno en cinco aislamientos clínicos de *Histoplasma capsulatum* var. capsulatum. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29(1):24-28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2011.04.001>
  77. **Lemus-Espinoza D, Maniscalchi MT, Ledezma E, Arrieche D.** Ultraestructura de *Microsporium canis*: un caso de *Tinea Capitis* tratado tópicamente con Ajoene. *Saber*. 2015; 27(3): 401-405. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S131501622015000300005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S131501622015000300005&lng=es).
  78. **Karpiński TM.** Essential oils of Lamiales family plants as antifungals. *Biomolecules* 2020;10(1):103. <https://dx.doi.org/10.3390/biom10010103>.
  79. **Mutlu-İngök A, Devecioğlu D, Dikmetas DN, Karbancıoğlu-Guler F, Capanoğlu E.** Antibacterial, antifungal, antimycotoxicogenic, and antioxidant activities of essential oils: an updated review. *Molecules* 2020;25(20):4711. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules25204711>
  80. **Gintjee T, Donnelley M, Thompson G.** Aspiring antifungals: review of current antifungal pipeline developments. *J Fungi* 2020; 6:28. <https://doi.org/10.3390/jof6010028>
  81. **Ngan NTT, Flower B, Day JN.** Treatment of Cryptococcal meningitis: how have we got here and where are we going? *Drugs* 2022;82(12):1237-1249. <https://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-017957-5>
  82. **Smilnak GJ, Charalambous LT, Cuts-haw D, Premji AM, Giamberardino CD, Ballard CG, Bartuska AP, Ejikeme TU, Sheng H, Verbick LZ, Hedstrom BA, Pagadala PC, McCabe AR, Perfect JR, Lad SP.** Novel treatment of cryptococcal meningitis via neurapheresis therapy. *J Infect Dis* 2018;218(7):1147-1154. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy286>
  83. **Parente-Rocha JA, Bailão AM, Amaral AC, Taborda CP, Paecez JD, Borges CL, Pereira M.** antifungal resistance, metabolic routes as drug targets, and new antifungal agents: an overview about endemic dimorphic fungi. *Mediators Inflamm* 2017;2017:9870679. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/9870679>.
  84. **Martínez-Méndez D.** COVID-19, Angola y la respuesta inesperada. *Rev Soc Ven Mi*

- crobiol 2020; 40(2):151-154. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1102959>
- 85. World Health Organization.** Segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) (RSI) sobre el brote de viruela símica en varios países. Julio 2022 [citado 2022, octubre 21]. Disponible en [https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
- 86. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC.** Re-drawing the maps for endemic mycoses. *Mycopathologia* 2020;185(5):843-865. <https://dx.doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>
- 87. República Bolivariana de Venezuela.** Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 42.553. Enero de 2023 [Citado 2023, enero 22]. Disponible en: <https://tuacetaoficial.com/gaceta-oficial-venezuela-42553-20-01-2023>.