



Las Micosis su tratamiento terapéutico y fenómenos de resistencia

Janette del Rocío Aguilera Márquez, Marco Antonio Ramírez Morales*, Cesar Rogelio Solorio Alvarado[†], Claudia Leticia Mendoza Macias* y Clara Alba Betancourt*.

*División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050. México.

[†]División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050. México.

* e-mail: ma.ramirez@ugto.mx

Resumen

Los hongos desarrollan un papel fundamental en el mantenimiento de la biosfera ya que son los principales descomponedores de la materia orgánica, permitiendo así completar el ciclo de la materia y de la energía, pero también son fuente de enfermedades en el hombre denominadas micosis. Se estima que alrededor de 1,200 millones de personas en todo el mundo padecen una enfermedad fúngica. Estas micosis pueden ser superficiales o sistémicas dependiendo en gran medida del estado inmune del paciente. Las infecciones sistémicas suelen ser producidas por hongos que habitan el suelo y la vía de transmisión es la inhalación de esporas, estas infecciones comienzan de modo típico en los pulmones y luego se diseminan a otros tejidos corporales, mientras que las infecciones fúngicas superficiales incluyen enfermedades comunes de la piel, así como infecciones raras confinadas a áreas geográficas o grupos de pacientes específicos.

Los organismos que causan las infecciones fúngicas se pueden dividir en dos grupos distintos: los oportunistas que suelen ser menos virulentos y frecuentemente comensales con el humano, y los verdaderos hongos patógenos (dimórficos) que pueden invadir y desarrollarse en los tejidos de un huésped normal sin predisposición reconocible. Actualmente, se usan cinco clases de agentes antifúngicos (azoles, equinocandinas, polienos, análogos de pirimidina y alilaminas) por vía oral, tópica o intravenosa para el tratamiento de infecciones fúngicas, aunque las alilaminas se usan solo para tratar infecciones superficiales dermatofíticas.

Palabras clave: Hongos, Micosis, Infecciones, oportunistas, patógenos, enfermedad, tratamiento.

Abstract

Fungi play a key role in maintaining the biosphere as they are the main decomposers of organic matter, thus allowing the cycle of matter and energy to be completed, but they are



also a source of human diseases called mycosis. It is estimated that about 1,200 million people worldwide suffer from a fungal disease. These mycoses can be superficial or systemic depending to a large extent on the patient's immune status. Systemic infections are usually caused by fungi that inhabit the soil and the route of transmission is the inhalation of spores, these infections begin typically in the lungs and then spread to other body tissues. while superficial fungal infections include common skin diseases, as well as rare infections confined to specific geographic areas or patient groups.

The organisms that cause fungal infections can be divided into two distinct groups: The opportunists who are usually less virulent and often diners with the human, and the true pathogenic (dimorphic) fungi that can invade and develop in the tissues of a normal host without recognizable predisposition. Currently, five classes of antifungal agents (azoles, echinocandins, polyenes, pyrimidine analogues, and allylamines) are used orally, topically, or intravenously for the treatment of fungal infections, although allylamines are used only to treat superficial dermatophytic infections.

Keywords: Fungi, Mycosis, Infections, opportunists, pathogens, disease, treatment.

Introducción

Los hongos están formados por células eucariotas, cuyo ADN está organizado en cromosomas envueltos por la membrana nuclear, en el citoplasma se encuentran los orgánulos membranosos y abundantes ribosomas, están limitado por una membrana citoplasmática rica en ergosterol.

Recubriendo la membrana se encuentra una pared celular rígida de estructura de polisacárido compleja, compuesta mayoritariamente por quitina, mánanos y glucanos, que protege de la lisis osmótica y regula el paso de moléculas.

Tienen un metabolismo de tipo quimioheterótrofo absorbtivo, es decir, obtienen la energía y el carbono absorbiendo los nutrientes de la materia orgánica, que descomponen mediante la producción de exoenzimas. Pueden reproducirse por medio de procesos asexuales, mediante división binaria o

formando esporas asexuales, o a través de esporas sexuales (Figura 1) (Prats, 2005).

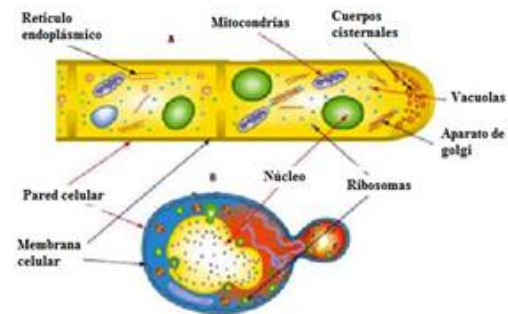


Figura 1. Estructura Celular de hongos filamentosos y levaduras.

Los hongos pueden ser unicelulares o pluricelulares. Los primeros están formados por células aisladas redondas u ovaladas que se dividen por gemación, denominadas levaduras. Los pluricelulares están constituidos por células alargadas que crecen por extensión de sus extremos, tabicándose de un modo más o menos completo, formando largos filamentos



denominados hifas que con frecuencia se ramifican (Prats, 2005).

Gran parte de los hongos se pueden manifestar de ambas formas cuando se encuentran creciendo en diferentes ámbitos (mohos, con hifas septadas y conidios, y otra forma habitualmente de levadura, en tejidos vivos) (Herrera, y col., 2018)

Los hongos desarrollan un papel fundamental en el mantenimiento de la biosfera ya que son los principales descomponedores de la materia orgánica, permitiendo así completar el ciclo de la materia y de la energía. Como aspecto negativo debemos destacar la capacidad que presentan un número importante de hongos de producir enfermedades en el hombre y en los animales que pueden traducirse en alergias o infecciones fúngicas denominadas micosis (Josep, 2012).

Las infecciones fúngicas

Se estima que alrededor de 1,200 millones de personas en todo el mundo padecen una enfermedad fúngica, la mayoría son infecciones de la piel o la mucosa, que responden fácilmente al someterse a una terapia farmacológica, pero una minoría sustancial es invasiva o crónica, difícil de diagnosticar y tratar. Se calcula que entre 1.5 y 2 millones de personas mueren cada año por una infección fúngica (Denning & Bromley, 2015).

Hasta hace poco, las infecciones causadas por hongos no se consideraban un gran problema ya que estas no eran reportables, por lo tanto, la documentación de su incidencia y las tendencias en este campo

eran difíciles. Sin embargo, con el aumento en el número de pacientes comprometidos con VIH, quimioterapia contra el cáncer, trasplantes de órganos, y la terapia antimicrobiana a largo plazo, la incidencia de infecciones fúngicas oportunistas está aumentando al igual que sus estudios (Fromtling, 1998).

Infección sistémica

Las micosis sistémicas son infecciones micóticas profundas, que no se limitan a una región particular, sino que pueden afectar varios tejidos y órganos, suelen ser producidas por hongos que habitan en el suelo, y la vía de transmisión es la inhalación de esporas, estas infecciones comienzan de modo típico en los pulmones para posteriormente diseminarse a otros tejidos corporales. Estas enfermedades son especialmente frecuentes en países en vías de desarrollo y en países desarrollados con áreas en las que las circunstancias ambientales facilitan el desarrollo de los hongos que las producen, como en América y determinadas zonas de África (Zaragozano, 2001). No hay datos para Asia, que suele ser un lugar con muchos problemas.

Las infecciones invasivas de hongos representan una amenaza continua y grave para la salud humana y son asociados con al menos 1.5 millones de muertes en todo el mundo cada año y la gran mayoría de la enfermedad clínicamente significativa ocurre en personas con una función inmune comprometida (Fromtling, 1998).

Los organismos que causan la infección fúngica sistémica se pueden dividir en dos grupos distintos: los oportunistas, por ejemplo, *Aspergillus* y *Candida* spp, y los



verdaderos hongos patógenos (dimórficos) que pueden invadir y desarrollarse en los tejidos de un huésped normal sin predisposición reconocible.

En comparación con los hongos dimórficos, los hongos oportunistas consisten en organismos menos virulentos y adaptados que solo pueden invadir los tejidos de un huésped inmunocomprometido. Existen reportes que identifican nuevas especies de hongos causantes de micosis sistémicas en pacientes inmunocomprometidos, aunque son 5 las enfermedades que predominan: aspergilosis, candidiasis, criptococosis, neumocistosis y mucormicosis (Rautemaa Richardson & Richardson, 2017).

Candidiasis

Cándida es un hongo dimórfico, es decir, se desarrolla de forma distinta en función de la temperatura de crecimiento, como levadura, normalmente a 37°C en el huésped, y como hongo de aspecto filamentoso, a 25°C en la naturaleza. Forma parte habitual de la microbiota del tracto digestivo y ocasionalmente de la piel, pero es causante de la gran mayoría de las infecciones fúngicas invasoras en los seres humanos (Figura 2), llega a causar candidemia y diseminarse al SNC, causando candidiasis oftálmica,



Figura 2. Candidiasis en infante.

osteoarticular, endocarditis e infecciones urinarias por mencionar algunas complicaciones.

Las especies de *Cándida* son la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en seres humanos, que tiene un impacto relevante sobre los resultados de los pacientes, calculándose que la mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva representa un porcentaje tan alto como un 47%, aunque muchas autoridades calculan que la mortalidad atribuible es de 15% a 25% para adultos y de 10% a 15% para recién nacidos y niños (Pappas y col., 2009).

Aspergilosis

Aspergillus es un hongo filamentoso hialino ampliamente distribuido en la naturaleza, cuyo hábitat natural es el suelo que esporula de manera abundante, y sus conidios se diseminan por el aire haciéndolo ubicuo.

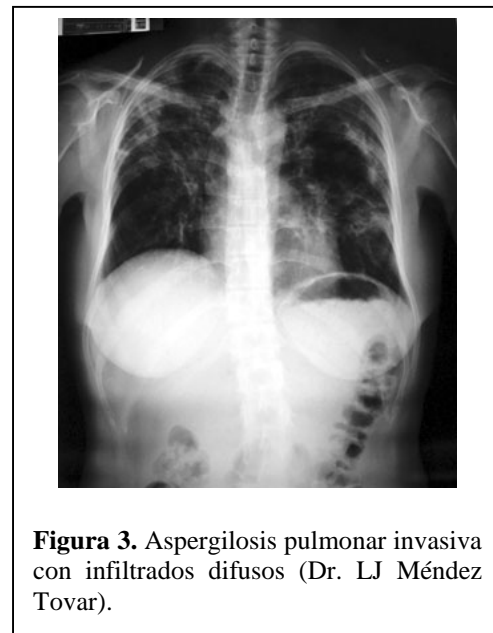


Figura 3. Aspergilosis pulmonar invasiva con infiltrados difusos (Dr. LJ Méndez Tovar).



La aspergilosis es una micosis oportunista producida por hongos del género *aspergillus*, la infección se adquiere por inhalación de esporas, inoculación percutánea o contacto directo con las esporas en uñas, oído y ojo; al igual que en otras patologías de oportunismo, hay factores del huésped que lo llevan a estados de inmunodepresión y lo hacen candidato a la infección micótica. Las formas clínicas de la aspergilosis son: pulmonar como se observa en la figura 3, alérgica, con formación de aspergilomas, invasiva, entre otras (Cabello, 2007)

Dado que la cantidad de personas con sistemas inmunológicos debilitados ha aumentado durante los últimos años, la aspergilosis, que aparece con más frecuencia en este grupo, es ahora la causa principal de muerte debido a infecciones micóticas invasivas en los Estados Unidos (Kulkarni, 2012).

Criptococosis

La criptococosis es una infección pulmonar o generalizada aguda, subaguda o crónica que se adquiere a través de la inhalación de tierra contaminada, con las levaduras encapsuladas de *Cryptococcus neoformans* o *C. gattii* (Figura 4).

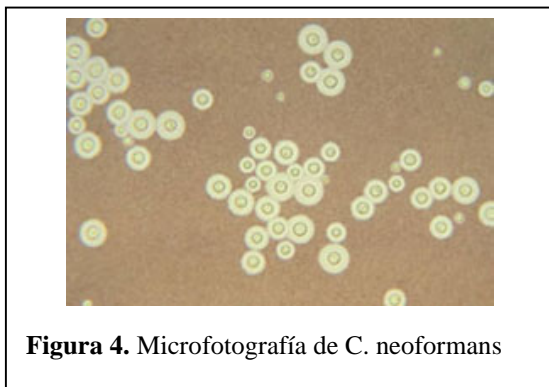


Figura 4. Microfotografía de *C. neoformans*

C. neoformans tiene una distribución mundial; está presente en el suelo contaminado con excrementos de aves, en particular los de las palomas, mientras que *C. gattii* se asocia principalmente con los árboles, especialmente el eucalipto. A diferencia de *C. neoformans*, no se asocia con las aves y es más probable que cause la enfermedad en huéspedes inmunocompetentes ya que las manifestaciones más severas de la micosis y su frecuencia están asociadas a una seria deficiencia inmunitaria local o sistémica del paciente.

Por consiguiente, la criptococosis es más frecuente en personas con enfermedades como SIDA, Hodgkin, leucemia, linfoma, diabetes mellitus y en pacientes con terapias prolongadas con esteroides (Olivares, 2015).

Esta enfermedad afecta principalmente los pulmones, pero en muchos pacientes suele diseminarse al encéfalo, las meninges, los extremos de los huesos largos, las articulaciones, el hígado, el bazo, los riñones, la próstata y otros tejidos.

Mucormicosis

La mucormicosis es una micosis oportunista causada por *Rhizopus* y *Mucor*. Como grupo, los Mucorales son la causa más común de infección por moho en humanos (Douglas, y col., 2016).

La mayoría de los casos se presenta en personas con factores de oportunismo severos como diabetes mellitus descompensada, leucemia, o cáncer. Son infecciones graves que pueden causar la muerte; las variedades clínicas más frecuentes son: rinocerebral, pulmonar, digestiva y cutánea (Figura 5).

Las infecciones causadas por hongos del orden Mucorales, generalmente se



adquieren por vía respiratoria ya que las esporas de los hongos se encuentran en el ambiente (Tovar, 2015).

El sello distintivo clínico de la mucormicosis es la invasión vascular que produce trombosis e infarto y por consecuencia necrosis tisular. En la mayoría de los casos, la infección es



Figura 5. Infección de Mucormicosis, con necrosis, equimosis y ptosis palpebral (Dr. LJ Méndez Tovar).

implacablemente progresiva y provoca la muerte, a menos que se inicie con prontitud el tratamiento con una combinación de desbridamiento quirúrgico y terapia antifúngica.

La mucormicosis es menos común que otras infecciones por hongos oportunistas, como las causadas por *Candida* y *Aspergillus spp.* Un estudio basado en la población estimó que la incidencia de mucormicosis es de 1.7 casos por millón de personas por año (Spellberg, y col., 2005).

Neumocistosis

La infección con *Pneumocystis jirovecii* (Figura 6) ocurre en pacientes inmunosuprimidos o debilitados y es la causa más común de neumonía en individuos con SIDA. *Pneumocystis jirovecii* es un hongo ubicuo, unicelular, el pulmón es el sitio primario de infección. La taquipnea puede ser el único signo, aunque la tos no productiva suele estar presente. La enfermedad ataca el

tejido fibroso e intersticial de los pulmones, con marcado engrosamiento de los septos y alvéolos. Como *P. jirovecii* carece de ergosterol en su membrana celular, responde mejor a los agentes antibacterianos y antiprotozoarios que a los antifúngicos.

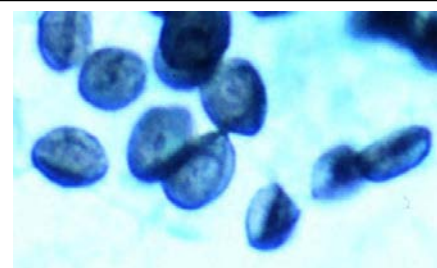


Figura 6. *Pneumocystis jirovecii* en un lavado alveolar con tinción de Giemsa.

Enfermedades sistémicas causadas por hongos dimórficos

La Coccidioidomicosis es causada por el hongo *Coccidioides*, hongo dimórfico, la enfermedad es producida por la inhalación de esporas y los análisis del laboratorio convencionales no logran discernir entre las dos especies causantes (*C. immitis*, *C. posadasii*).

La histoplasmosis es una micosis producida por *Histoplasma capsulatum* (Figura 7), hongo dimórfico que crece como moho en la naturaleza y como levadura en los tejidos de los seres humanos. La infección se desarrolla cuando se inhalan las microconidias de *Histoplasma capsulatum*, la mayoría de las infecciones son asintomáticas. La diseminación hematógena se produce en la mayoría de los pacientes durante la infección aguda.



Los hongos del género *Blastomyces*, produce una infección piogranulomatosa que se obtiene por inhalación, conidios que se transforman en levaduras en el tejido afectado con lo que adquiere la supervivencia y contribuye a la infección.



Figura 7. Hongo dimórfico. *Histoplasma capsulatum*. Se observa la colonia de la fase levaduriforme en la parte inferior y la filamentosa en la parte superior.

La paracoccidiomicosis es una micosis sistémica causada por *Paracoccidioides* un hongo dimórfico limitado a Centroamérica y Sudamérica que se adquiere tras la inhalación. Típicamente causa una infección pulmonar asintomática. Si la enfermedad no se controla por la inmunidad del huésped, puede evolucionar hacia la forma aguda/subaguda o crónica. (Herrero M., y col., 2018)

Infecciones superficiales

Las primeras referencias de las micosis superficiales datan del tiempo de los griegos, que les denominaban herpes por su aspecto circular. Desde aquellos tiempos han constituido una patología muy

prevalente en dermatología. (Gubelin, y col., 2011)

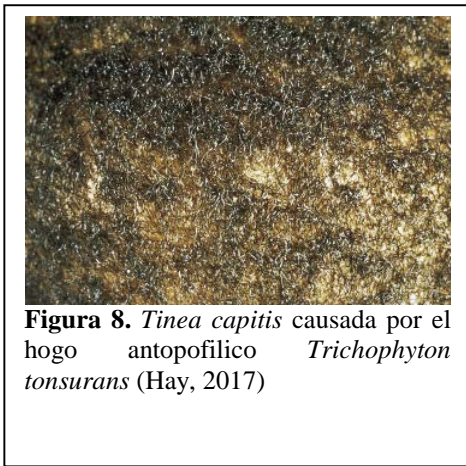
Las micosis superficiales son causadas por *Malasseria globosa* y *M. furfur*. Las micosis cutáneas y subcutáneas que afectan las estructuras queratinizadas son causadas por géneros de dermatofitos como *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Las infecciones mucosas son causadas principalmente por levaduras oportunistas, siendo las más frecuentes las pertenecientes al género *Candida* (Campoy & Adrio, 2017).

Las infecciones fúngicas superficiales incluyen enfermedades comunes de la piel, así como infecciones raras confinadas a áreas geográficas o grupos de pacientes específicos. Juntos, sin embargo, son la cuarta causa más común de enfermedad humana y la infección más común a nivel mundial (Hay, 2017).

Las infecciones superficiales más comunes son: dermatofitosis (tiña de la cabeza, tiña del pie), candidiasis superficial (cutánea, orofaríngea, vaginal), enfermedad causada por *Malassezia* spp. (pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica).



Dermatofitosis La dermatofitosis (tiña) es una infección de la piel y las estructuras queratinizadas como pelo y uñas que son causadas por hongos dermatofitos (Figura 8), cuyas descripciones clínicas se basan en el sitio de la infección, se estima que *Tinea pedis* afecta hasta el 15% de la población sana y la enfermedad fúngica de las uñas >15% según la edad.



Los hongos dermatofitos son organismos que digieren la quitina, de los cuales, las especies principales son: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, estos hongos dermatofitos también pueden agruparse según sus fuentes de infección: geofílico (suelo), zoofílico (animales) y antropofílico (humanos).

La transmisión es indirecta a través de la epidermis o pelos descamados, o directamente a través del contacto corporal.

Candidiasis superficial

Existen diferentes factores que favorecen la aparición de candidiasis como son locales, fisiológicos, sistémicos, enfermedades debilitantes e inmunodeficiencia.



Los siguientes son algunos de los casos más frecuentes.

1.- Candidiasis bucal: La más conocida clínicamente es la alborra, muguet o algodoncillo, y se ve con más frecuencia en lactantes y en pacientes inmunodeprimidos. La sintomatología puede estar ausente, ser escasa o manifestar sensación de quemadura. Puede presentar una evolución aguda o crónica.

2.- Candidiasis periungueal: Se denomina paroniquia a la inflamación del pliegue ungueal, manifestándose con inflamación y salida de pus a la presión (Figura 9). El paciente habitualmente relata que se le indicaron antibióticos sin respuesta terapéutica, secundariamente puede ocurrir una onicomycosis del dedo afectado.

3.- Candidiasis genitales: *Candida spp.* puede transmitirse a la pareja en el caso que uno de ellos presente la patología, especialmente después de una relación sexual traumática. (Gubelin, y col., 2011).

Malassezia spp.



Es una levadura de la microbiota cutánea, causa la enfermedad de pitiriasis versicolor (Figura 10). Se consideran factores determinantes el aumento de humedad y temperatura, seborrea, hiperhidrosis, el uso de protectores solares o cremas con un alto contenido en grasas y estados de inmunosupresión. Con estas condiciones predisponentes el hongo adquiere propiedades patógenas, se introduce en las capas externas del estrato córneo y se transforma de una levadura propia de la microbiota en un parásito filamentoso (Gubelin, y col., 2011).

La topografía más frecuente es el tronco y se distingue por mostrar placas con escama fina en la superficie, de forma y tamaño variables que pueden ser hipocrómicas, hiperocrómicas o eritematosas, de evolución crónica y recurrente, generalmente asintomática.

Es un padecimiento cosmopolita que predomina en zonas tropicales y subtropicales con incidencia del 32% en estas áreas. En México es más frecuente en las costas, predomina en jóvenes y adultos del sexo masculino; es poco común en ancianos y niños; aparece entre 5 y 7% en menores de 13 años (Padilla Desgarenes, 2005).



Figura 10. Pitiriasis versicolor hipocromía (Padilla Desgarenes, 2005)

Tratamientos antifúngicos

El número de opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas es bastante limitado en comparación con las disponibles para tratar infecciones bacterianas y, de hecho, ahora hay más clases de medicamentos antirretrovirales que antifúngicos.

En comparación con el desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos, el desarrollo de medicamentos antimicóticos es más desafiante porque los hongos son eucariotas y muchos objetivos potenciales para la terapia también se encuentran en humanos con un riesgo sustancial de toxicidad en el huésped (Campoy & Adrio, 2017).

Actualmente, se usan cuatro clases de agentes antifúngicos (azoles, equinocandinas, polienos y análogos de pirimidina) por vía oral, tópica o intravenosa para el tratamiento de infecciones fúngicas.

También existe una quinta clase, las alilaminas, aunque los compuestos de esta clase se usan solo para tratar infecciones superficiales dermatofíticas (Campoy & Adrio, 2017).

La gran mayoría de las infecciones fúngicas potencialmente mortales afectan a las personas con función inmunológica alterada, e Incluso con las terapias más nuevas, los resultados clínicos para la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas están lejos de ser ideales (Roemer & Krysan, 2014).

El tratamiento de las micosis tiene varias limitaciones, tales como efectos secundarios indeseables, espectro de actividad estrecho, un pequeño número de objetivos y resistencia a los hongos, que



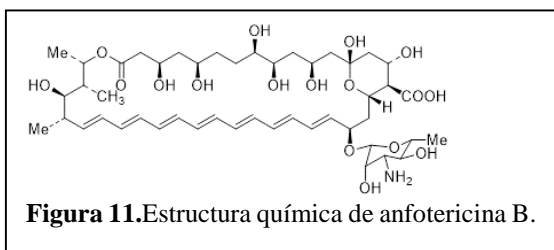
siguen siendo de gran preocupación en la práctica clínica (Fuentefria, Pippi, Dalla Lana, Donato, & de Andrade, 2017).

Desde 2006, no se han aprobado nuevas clases de antifúngicos. Esto es problemático porque los agentes actuales no son lo suficientemente activos, no pueden administrarse por vía oral, tienen toxicidades específicas del fármaco o de la clase o tienen interacciones farmacológicas importantes (Denning & Bromley, 2015).

El desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico y estrategias que permitan el uso selectivo de antifúngicos es esencial para preservar la efectividad de las drogas (SPerlin, Rautemma-Richardson, & Alastruey, 2017)

Polienos

La clase más antigua de medicamentos antifúngicos son los polienos, de los cuales la anfotericina B es el único ejemplo utilizado para tratar las infecciones sistémicas como la que se muestra en la Figura 11 (Denning & Hope, 2010).



Los polienos son moléculas orgánicas macrocíclicas conocidas como macrólidos, de los cuales la mayoría consiste en un anillo de macrolactona de 20 a 40 carbonos, conjugado con un grupo d-micosimina.

Debido a su estructura anfifílica, estas moléculas se unen a la bicapa lipídica y

forman un complejo con los poros productores de ergosterol. La formación de poros promueve la alteración de la membrana celular, la filtración del contenido citoplasmático y el daño oxidativo dando como resultado la muerte de las células fúngicas (Campoy & Adrio, 2017). Anfotericina B es el arquetipo de moléculas pequeñas que forman canales iónicos y antibióticos que son inherentemente refractarios a resistencia microbiana. También es, desafortunadamente, altamente tóxico. Lo que muchas veces limita su utilización efectiva como última línea de defensa contra las infecciones fúngicas sistémicas que amenazan la vida. Como resultado, la tasa de mortalidad por estas infecciones se mantiene cerca del 50% (Wilcock, y col., 2013).

Anfotericina A y B fueron aisladas de *S. nodosum* y divulgado en 1955, pero sólo la anfotericina B fue desarrollada debido a su potencia superior. Desde entonces, se han descubierto alrededor de 90 polienos, pero por problemas de solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad oral y toxicidad han impedido su desarrollo para propósitos clínicos (Denning & Hope, 2010).

Uno de los principales inconvenientes de los polienos es su toxicidad significativa, aunque el desarrollo de formulaciones lipídicas de anfotericina B ha reducido este problema significativamente, tales formulaciones son bastante costosas y no están disponibles en algunas regiones (Roemer & Krysan, 2014).



Los polienos tienen una afinidad menor pero no despreciable por el colesterol, esta ligera afinidad por el colesterol explica la alta toxicidad asociada con estos antifúngicos y es responsable de numerosos efectos secundarios. La nistatina y la natamicina solo se usan como agentes tópicos debido a su baja absorción en el intestino y su alta toxicidad (Campoy & Adrio, 2017).

Anfotericina B sigue siendo uno de los antifúngicos más utilizados para el tratamiento de infecciones invasivas. Se usa para el tratamiento de la meningoencefalitis por *Candida* debido a la penetración del sistema nervioso central, pero no del líquido cefalorraquídeo (MihaiPuia-Dumitrescu & Smith, 2017).

Representa un prototipo importante para moléculas pequeñas que pueden auto ensamblarse en canales iónicos que permeabilizan la membrana en células eucariotas vivas y se ha mantenido resistente a la resistencia microbiana a pesar de la extensa utilización clínica en el tratamiento de infecciones fúngicas potencialmente mortales durante más de medio siglo. Sin embargo, a pesar de una investigación exhaustiva durante los últimos 50 años, el (los) mecanismo (s) de acción de la Anfotericina B no han sido claros. En el modelo líder ahora ampliamente aceptado, Anfotericina B mata la levadura a través de la permeabilización de la membrana mediada por canales iónicos (Gray, y col., 2012). La anfotericina B sigue siendo el pilar para el tratamiento de infecciones por hongos que amenazan la vida.

Los azoles

Los azoles son con mucho los fármacos antimicóticos más comunes en el uso clínico, ya que son muy utilizados en el tratamiento y la prevención de micosis debido a su actividad de amplio espectro.

Los azoles son moléculas orgánicas cíclicas que se pueden clasificar en dos grupos: imidazoles y triazoles (Campoy & Adrio, 2017). Los antifúngicos triazólicos han emergido como medicamentos de primera línea para el tratamiento y la profilaxis de muchas micosis sistémicas. (Lass-Flörl, 2011)

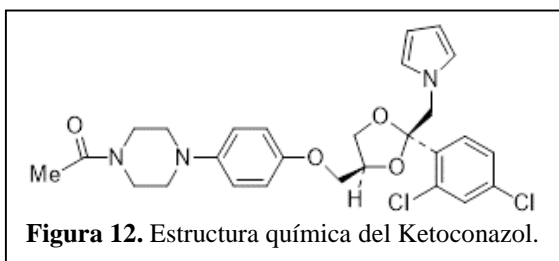
Los imidazoles (clotrimazol, miconazol y ketoconazol) fueron los primeros azoles desarrollados, sin embargo, debido a su alta toxicidad, efectos secundarios graves y numerosas interacciones con otras drogas, fueron reemplazados por los triazoles. Los triazoles de primera generación (itraconazol y fluconazol) exhiben un espectro de actividad antifúngica más amplio en comparación con los imidazoles y tienen perfiles de seguridad mejorados significativos (Campoy & Adrio, 2017). Los compuestos de la nueva generación de antifúngicos azólicos (posaconazol, ravuconazol, voriconazol), actualmente en fase de desarrollo, también pertenecen al grupo de los triazoles (Sanglard, 2002).

Imidazoles

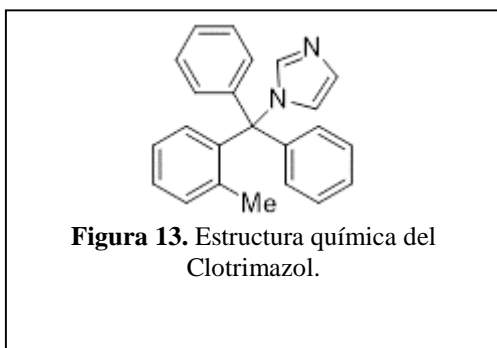
Ketoconazol (Figura 12) fue el primer imidazol oral biodisponible. Posteriormente, se desarrollaron muchos azoles para uso agrícola, veterinario y humano. Las modificaciones del anillo,



activo produjeron los triazoles.

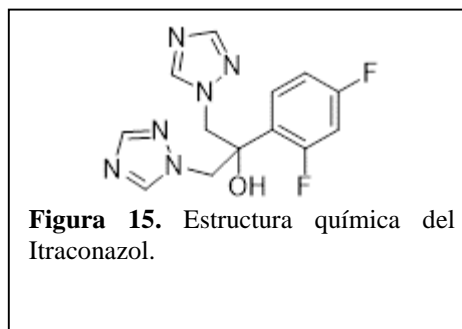


El clotrimazol (Figura 13) es un producto muy bien tolerado con pocos efectos secundarios, aunque existe cierta resistencia a los medicamentos entre los pacientes inmunocomprometidos. Este fármaco por ser es un antimicótico de amplio espectro es utilizado principalmente para el tratamiento de *Candida albicans*. (Crowely & Gallagher, 2014).

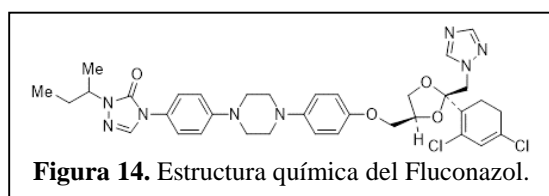


Triazoles

El Fluconazol es un medicamento bien tolerado que se dispone para uso intravenoso y oral. Sus principales limitaciones son un espectro reducido, es activo contra las especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides*, pero carece de actividad contra los mohos (Figura 14). Itraconazol muestra un espectro más amplio de actividad activa contra levaduras y especies de *Aspergillus*. Sin embargo, fluconazol e itraconazol tienen ciertas limitaciones clínicas, ya que son ineficaces contra algunos patógenos emergentes como *Scedosporium*,

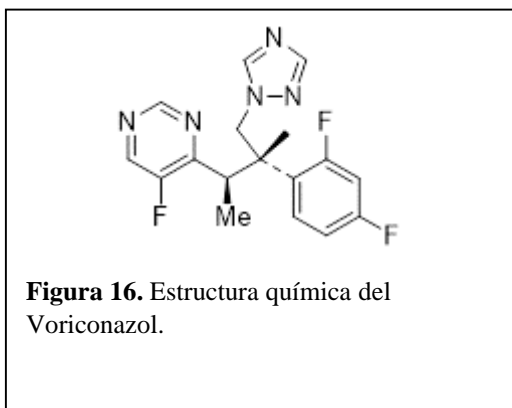


Fusarium y *Mucorales* (Figura 15) (Campoy & Adrio, 2017).

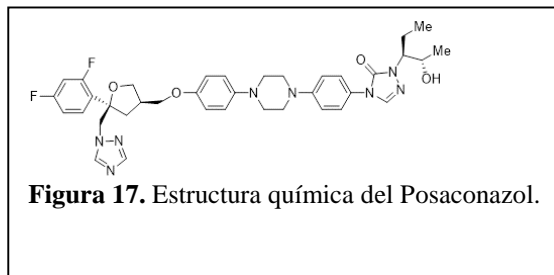




Voriconazol (Figura 16) ha demostrado seguridad y eficacia para el tratamiento de la enfermedad diseminada candidiasis y es un agente de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Además, voriconazol tiene un papel específico en el tratamiento de la aspergilosis cerebral y *Aspergillus osteomyelitis*, en la que la penetración del tejido puede ser un determinante importante de la eficacia (Perlin, Ruatema-Richardson, & Alastruey-Izquierdo, 2017).



Posaconazol (Figura 17) es activo contra la mayoría de *Candida spp*, incluyendo *C albicans*, *C parapsilosis*, *C tropicalis* y *C lusitaniae*, con concentración mínima inhibitoria (CMI) más altas para *C krusei*, *C glabrata* y *C guilliermondii*. Al igual que el voriconazol, el posaconazol también muestra actividad frente a un subconjunto de aislados resistentes a fluconazol. El espectro de actividad de posaconazol incluye *Cryptococcus spp*, *Coccidioides immitis*, *B dermatitidis* y *H capsulatum*. Posaconazol demuestra una actividad potente contra *Aspergillus spp*, incluido *A fumigatus*, *A flavus*, *A niger* y *A terreus*. Posaconazol también exhibe actividad contra varios de los Mucorales (Andes & Nett, 2016).



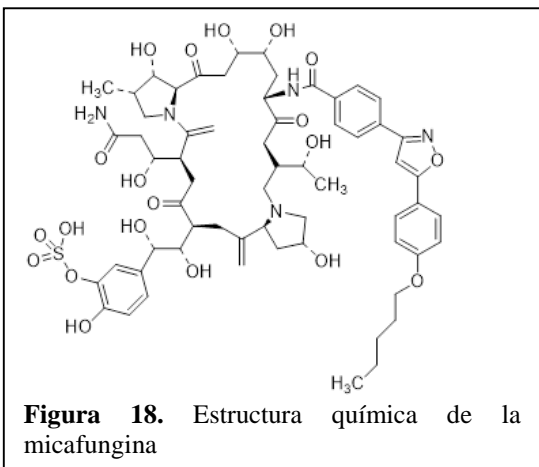
El ergosterol es el principal componente de la membrana de la célula fúngica y contribuye a una variedad de funciones celulares tales como la fluidez, la integridad de la membrana y la función apropiada de las enzimas unidas a la membrana, los azoles inhiben la enzima dependiente del citocromo P450 14 α -lanosterol desmetaliza que convierte lanosterol en ergosterol en la membrana celular inhibiendo el crecimiento y la replicación fúngica. Esta enzima contiene una unidad de protoporfirina de hierro en su sitio activo. Los azoles se unen al hierro de la porfirina y provocan el bloqueo de la vía de la biosíntesis del ergosterol fúngico (Campoy & Adrio, 2017). El aumento en la resistencia al azol se debe principalmente a su naturaleza fungistática en lugar de fungicida.

Equinocandinas

Las equinocandinas son lipopéptidos semisintéticos derivados de productos naturales fúngicos, que se han modificado sintéticamente a partir de los caldos de fermentación de varios hongos. Las equinocandinas son moléculas de lipopéptidos grandes. Todas las moléculas en uso clínico o desarrollo son hexapéptidos anfífilos cíclicos con una cadena lateral de lípidos acilo ligada a N (Denning D. , 2003). Las tres equinocandinas, anidulafungina, caspofungina y micafungina, han estado disponibles durante una década en el mercado, estas muestran actividad



fungicida *in vitro* contra la mayoría de las especies de *Candida*.



La caspofungina se deriva de la neumocandina B producida por *Glarea lozoyensis*, la micafungina (Figura 18) es un producto semisintético de la equinocandina B generado por *Aspergillus nidulans* var. *echinulatus*, y anidulafungina, se obtiene por modificación química de un producto de fermentación de *Coleophoma empetri* (Campoy & Adrio, 2017)

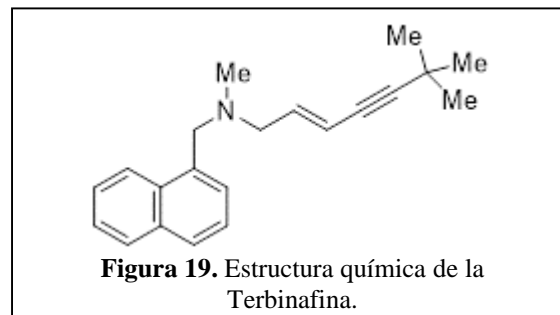
Esta clase de fármacos funciona al interrumpir la pared celular de hongos porque inhiben la (1,3) - β -D-glucano sintasa complejo importante para la síntesis de β -glucano. La distribución de β -glucano varía entre los diferentes hongos y en levadura, el β -glucano representa del 30% al 60% de la pared celular y en hongos filamentosos, se encuentran en las hifas. Esto es importante porque el agotamiento de β -glucano en levadura (p. ej., *Candida*) causa pérdida de resistencia a las fuerzas osmóticas, contribuyendo a la lisis celular y, por lo tanto, logra un efecto fungicida.

En hongos filamentosos (p. Ej., *Aspergillus*) inhiben el crecimiento de las hifas, lo que resulta en un efecto fungistático. Por el contrario, porque no hay β -glucanos o β -glucano sintasas en humanos, estos agentes son menos tóxicos que otros antifúngicos, es por esto que los eventos adversos y los efectos tóxicos de las equinocandinas han sido pocos (Denning D. , 2003).

Alilaminas

Estos agentes fungicidas sintéticos bloquean la biosíntesis del ergosterol ya que son inhibidores reversibles no competitivos de la enzima escualeno epoxidasa. Esta enzima cataliza la conversión de escualeno en 2,3-escualeno epóxido y la inhibición de esta actividad enzimática conduce a la acumulación de escualeno que puede aumentar la permeabilidad que conduce a la interrupción de la organización celular.

Los miembros importantes de este grupo



incluyen terbinafina y naftifina que se observan en las Figuras 19 y 20 respectivamente. La terbinafina se aisló de cultivos de *Streptomyces* sp. y es activo contra *Aspergillus*, *Fusarium* y otros hongos filamentosos siendo ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones de uñas.

Por otro lado, se tiene la Naftifina que es activo contra *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum* y



presenta actividad fungistática contra especies de *Candida* (Prats, 2012). Aunque posee solo actividad tópica, mientras que su análogo terbinafina es activo tanto por vía tópica como por vía oral. *In vitro*, la terbinafina es excepcionalmente activa contra dermatofitos, mohos y hongos dimórficos en los que ejerce una acción fungicida (E.Birnbaum, 1990).

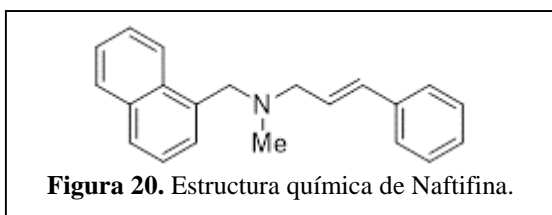


Figura 20. Estructura química de Naftifina.

Análogo de pirimidina

La 5-FC (Figura 21) es un análogo de las pirimidinas diseñado en los años cincuenta del siglo XX como un posible agente antineoplásico. Tras descartar su utilidad para el tratamiento del cáncer por carecer de actividad frente a los tumores, se demostró que ejercía una buena acción antifúngica *in vitro* e *in vivo*. Debido a su elevada solubilidad en agua se la puede administrar por vía oral e intravenosa. La 5-FC penetra en las células fúngicas gracias a una citosina permeasa y allí una citosina desaminasa la convierte por desaminación en 5-fluorouracilo (5-FU), que es una potente antimetabolito de pirimidina, que se incorporada en el ADN fúngico e impide la síntesis durante el proceso de replicación celular.

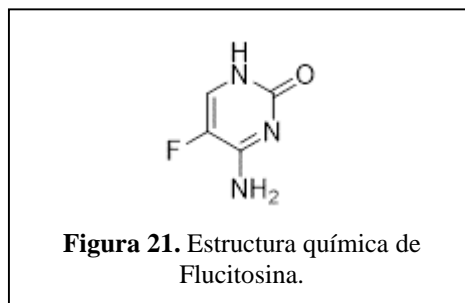


Figura 21. Estructura química de Flucitosina.

La 5-FC es fungicida para las levaduras y los hongos sensibles (Sanglard, 2002), es activo *in vitro* e *in vivo* contra algunas cepas de *Candida* y *Cryptococcus*. La resistencia es bastante común, por lo que 5-FC por lo general se usa como terapia complementaria en lugar de primaria (Campoy & Adrio, 2017).

Resistencia a tratamientos disponibles

Se desconocen la mayoría de los mecanismos moleculares y bioquímicos que explican la resistencia frente a los antifúngicos de los hongos filamentosos pero algunos estudios realizados en fitopatógenos sugieren mecanismos similares a los descritos para levaduras. Asimismo, se ha comprobado que la resistencia a los antifúngicos en fitopatógenos es un proceso gradual y, por lo tanto, posiblemente controlado por diferentes genes.

Como con otros microorganismos, la resistencia de los hongos filamentosos frente a los antifúngicos es un concepto amplio que puede clasificarse en resistencia microbiológica y resistencia clínica. La primera se puede subdividir en:

1. Resistencia intrínseca o innata. Es aquella que presentan todas las cepas de una misma especie de un hongo y no tiene relación con la exposición al antifúngico.



2. Resistencia primaria. Es la que ocurre en una especie de cepas normalmente sensibles a un antifúngico cuando aparecen de forma espontánea cepas resistentes, sin haber estado en contacto previo con el antifúngico.

3. Resistencia secundaria o adquirida. Es la que se desarrolla después de la exposición a los antifúngicos y que puede ser debida a alteraciones fenotípicas o genotípicas que se manifiestan de forma estable o transitoria.

La resistencia clínica puede definirse como crecimiento o falta de inhibición de un microorganismo en el foco de infección, aunque en éste existan concentraciones terapéuticas del fármaco en cuestión. La resistencia clínica está relacionada con distintos factores dependientes del fármaco, del paciente o de ambos.

Los mecanismos identificados hasta ahora, por los que una célula inicialmente sensible se hace refractaria a agentes citotóxicos ocurren dentro de la célula y pueden ser debidos a:

1. La existencia de barreras de permeabilidad o a sistemas de bombeo activo del compuesto al exterior.
2. Cambios en la interacción fármaco-diana (aumento del número de copias de la diana o modificaciones debido a mutaciones).
3. Modificaciones en las enzimas de las vías metabólicas.
4. Alteraciones en el procesamiento intracelular (degradación o modificación) del fármaco.

En el caso de los hongos filamentosos sólo se han descrito los tres primeros mecanismos. Asimismo, se sabe que muchos de estos mecanismos pueden coexistir en una misma célula.

Polienos

La resistencia a Anfotericina B es poco frecuente, aunque se ha detectado cepas de levaduras y de hongos filamentosos con mecanismos de resistencia. Estos mecanismos son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana o un aumento de los fosfolípidos que reduce la interacción del fármaco con los esteroides. Estas alteraciones se han asociado con mutaciones en los genes que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. En los últimos años, se han propuesto otros mecanismos de resistencia a Anfotericina B relacionados con el efecto oxidativo que presenta el polieno en el interior celular. *A. terreus* y otros hongos filamentosos que muestran resistencia a Anfotericina B tienen un aumento en la actividad de su catalasa, lo que podría colaborar a reducir el daño oxidativo originado por este antifúngico.

Azoles

La tasa de resistencia extrínseca al triazol ha estado aumentando, particularmente para *C glabrata*. Durante la última década, la frecuencia de *C glabrata* resistente a fluconazol ha aumentado de 9% a 14% (Andes & Nett, 2016).

La resistencia a fluconazol en levaduras, a itraconazol en *Aspergillus*, así como el aumento en la prevalencia de especies resistentes a voriconazol como los *Mucorales* se consideran los problemas



más importantes dentro de la resistencia a los antifúngicos (Cuenca-Estrella, 2010).

El principal mecanismo de resistencia es una mutación puntual del gen que codifica 14 α -esterol desmetilasa, la enzima diana de los fármacos antifúngicos azólicos. Esta mutación puede inducir resistencia a itraconazol solo o resistencia multi-azol. La mutación puede ocurrir en dos casos: la primera generalmente se refiere a pacientes que reciben terapia con azoles a largo plazo, la mayoría de las veces para la aspergilosis crónica, e involucra una amplia gama de mutaciones. La segunda se debe al uso de fungicidas azólicos en la agricultura (L., Groh, & Angebault, 2013).

Otro mecanismo de resistencia que se detecta con gran frecuencia en cepas clínicas de levaduras y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles. Esta reducción puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o mucho más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol por incremento en el número y en la actividad de las bombas de flujo o transportadores. Es un mecanismo de resistencia secundaria que se debe a la sobreexpresión de los genes que los regulan (Cuenca-Estrella, 2010).

Otro mecanismo para reducir la concentración efectiva del fármaco en algunos hongos médicamente relevantes como *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Coccidioides* y *Pneumocystis* es la capacidad de formar biopelículas que aumentan su resistencia a varios fármacos, incluidos azoles, análogos de pirimidina y polienos. Las biopelículas son estructuras multicelulares en las que las células forman una red densa cubierta por una

matriz de polisacáridos, carbohidratos, proteínas y moléculas de señalización que restringe la penetración de fármacos mediante la formación de una barrera de difusión que secuestra los agentes antifúngicos. Solo la Anfotericina B y las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina y micafungina) han demostrado actividad *in vitro* constante contra las biopelículas de *C. albicans*. Sin embargo, incluso con estos dos agentes, las infecciones relacionadas con la biopelícula *Candida* son extremadamente difíciles, si no imposibles, de erradicar (Campoy & Adrio, 2017).

Equinocandinas

Se estima que el 60% de los pacientes con candidemia reciben una equinocandina. El uso de equinocandina se ha expandido en la última década, lo que ha aumentado el potencial de aparición de resistencia a los antimicrobianos.

La acción de la equinocandina causa estrés celular, que induce muchas respuestas adaptativas que pueden hacer que las células sean algo tolerantes a los medicamentos.

Los mecanismos adaptativos incluyen la proteína de choque térmico 90, la vía de integridad de la pared celular, la vía de glicerol de alta osmolaridad y la biosíntesis de quitina.

Se han descrito resistencias intrínsecas a esta familia de antifúngicos en especies que tienen 1,6- β -glucano en su pared, como *Cryptococcus spp.*, *Fusarium spp.* y otras especies, particularmente de *Basidiomycota* y *Zygomycota*. Asimismo, se han descrito mutaciones y sustituciones del gen que codifica la subunidad mayor de la glucano-sintetasa. Estas mutaciones generan resistencia a las tres



equinocandinas y se han asociado a fracasos terapéuticos. (Cuenca-Estrella, 2010)

Derivados de pirimidina

La resistencia contra la 5-FC puede ser intrínseca o adquirida. Pueden aparecer resistencias como consecuencia de un defecto o una carencia de las enzimas implicadas en el metabolismo de la 5-FC o de una desregulación de la vía de biosíntesis de las pirimidinas en la que los productos puedan competir con los metabolitos fluorados de la 5-FC.

Las investigaciones detalladas de los mecanismos moleculares de resistencia a la 5-FC han demostrado que las resistencias intrínsecas de los hongos a

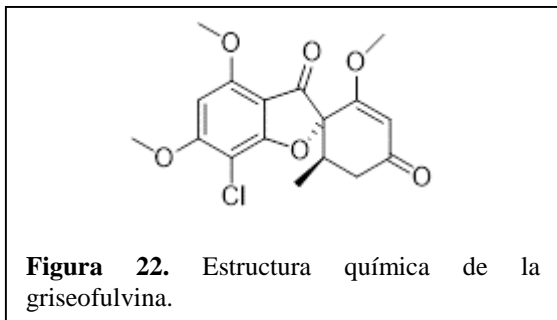


Figura 22. Estructura química de la griseofulvina.

dicho fármaco pueden deberse a un defecto en la citosina permeasa, mientras que las adquiridas son el resultado de que no se pueda metabolizar la 5-FC para obtener 5-FUTP y 5-Fd-UMP o de la pérdida del control por retroalimentación de la biosíntesis de las pirimidinas (Sanglard, 2002).

Relación estructura-función de los antifúngicos

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad, pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno o azufre forman parte del ciclo pudiera considerarse un grupo farmacóforo, pues

en ausencia de éste las moléculas se pierden su actividad biológica contra los hongos.

En muchos casos la aparición de anillos bencénicos con sustituyentes halogenados como cloro o flúor, cercanos al anillo de imidazol o triazol, ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula, pues le confieren lipofilia y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas, ejemplo que se aprecia en los azoles

Las pirimidinas constituyen otro grupo con actividad antifúngica a partir del cual se pudieran diseñar muchos fármacos de igual actividad farmacológica.

Las estructuras que forman ciclos en los cuales se repite el grupo amida también le confieren a la molécula actividad antifúngica, tal es el caso de los lipopéptidos

Otra estructura que ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas es aquella que contiene planos ortogonales, llamadas espirocompuestos, y un ejemplo de ello lo es la griseofulvina (Figura 22) (Gregorí Valdés, 2005).

Actividad antifúngica de productos naturales

Los fungicidas sintéticos son ampliamente utilizados para el control de hongos fitopatógenos; sin embargo, el uso indiscriminado de estos productos ha originado diversos problemas, como toxicidad a los usuarios, daños al medio y resistencia, por lo que se deben extremar las precauciones al utilizarlos. Ante esta situación, una alternativa prometedora es el uso de los productos naturales derivados de las plantas para el control de hongos fitopatógenos.



En el caso de microorganismos fitopatógenos existe información de cerca de 400 especies de plantas con propiedad fungicida y se estima que esta propiedad es una característica que se presenta frecuentemente en algunos metabolitos secundarios. En plantas con actividad antifúngica, se ha sugerido que algunos compuestos, denominados bioactivos, presentes en los extractos o aceites esenciales, son los responsables de dicha actividad (Enrique, Lucas Valdez, Virgen Calleros, & Molina Torres, 2000).

Las alcanidas están constituidas por la unión de un ácido graso, de longitud de cadena de mediana a larga que puede ser de ocho a dieciocho carbonos generalmente alifática o lineal, unida a una amina proveniente de algún aminoácido por descarboxilación al momento de condensación. Dependiendo del número de enlaces o ligaduras dobles que presenten, las alcanidas se han dividido en dos grupos principales: alcanidas olefínicas, que tienen sólo dobles enlaces, y alcanidas acetilénicas, con al menos una triple ligadura, y las que presentan anillos homo o heterocíclicos que se observan principalmente en la familia *Piperaceae*.

Estas alcanidas son moléculas consideradas como compuestos bioactivos y se manifiestan en unos cuantos grupos de plantas, de los cuales los más importantes están presentes en las familias *Asteraceae* y *Solanaceae*. Cada una de ellas tiene características individuales, pero es interesante que sus moléculas bioactivas presentan estructuras químicas relacionadas. Las alcanidas alifáticas han demostrado su eficacia como compuestos medicinales, saborizantes e incluso en control biológico, Algunos ejemplos de

plantas con propiedades medicinales son las siguientes:

Echinacea purpurea es usada por sus raíces, cabezuelas asperles y partes aéreas con lo que se fabrican cápsulas, extractos, tintes y tés. Se argumenta con pocas bases científicas que las características terapéuticas se derivan principalmente de sus tres ingredientes activos: dos equinocósidos, el polisacárido heteroxalán que se encuentra en las hojas y las alcanidas olefínicas que se localizan en toda la planta. Las alcanidas presentes son de cadena larga C:16 y c:18 polinsaturados en posición par y con uniones acetilénicas. Comparativamente, *H. longipies* produce de 3 a 5 veces mayor cantidad de alcanidas que *E. purpurea*.

Achillea millefolium es una planta perenne nativa de Eurasia a la cual se le han atribuido propiedades como astringente, antiséptica, cicatrizantes, antiinflamatorias y anestésicas. La ciencia moderna ha identificado decenas de compuestos biológicos activos, entre los que destacan varias alcanidas olefínicas y acetilénicas.

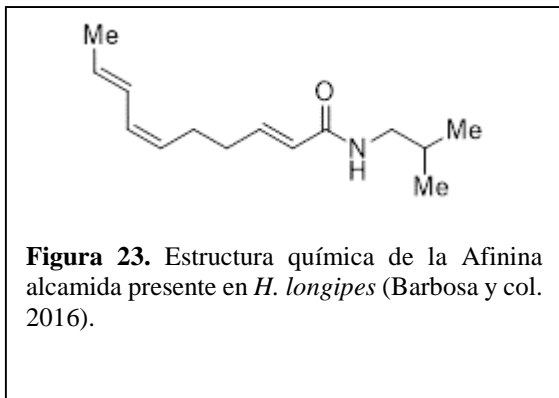
Capsicum incluye a todos los chiles en 13 especies conocidas comercialmente como variedades originales de meso y Sudamérica. Su compuesto bioactivo más importante es la alcanida capsaicina que es realmente una alquenamida.

Curiosamente al alterar su cadena alifática por hidrogenación no cambia su poder bioactivo. Su estructura tiene algunas similitudes con la afinina encontrada en casi todas las especies con alcanidas. La diferencia más importante en sus estructuras es, por un lado, en capsaicina, la presencia de un anillo aromático que la



hace más picosa; pero por otro lado la capsaicina carece de una doble ligadura conjugada al carbonilo de las alcanidas del chilcuague que la hace bactericida, fungicida e insecticida.

Heliopsis Longipes conocido como



chilcuague es un recurso de uso medicinal y culinario en Guanajuato, esta planta acumula una gran cantidad de alcanidas olefinicas en las raíces, siendo en esta especie la primera donde se caracterizó la presencia de una alcanida olefínica denominada afinina *N* isobutil-2 *E*, 6 *Z*, 8 *E*-decatrienamida, también conocido como espilantol o afinina cuya estructura se muestra en la Figura 23.

La afinina es la responsable de los principales efectos biológicos observados en la raíz, entre las que se pueden considerar la actividad anestésica local, saborizante, insecticida y bactericida, fungicida.

En ensayos preliminares de los compuestos bioactivos de la raíz se ha observado una importante acción inhibitoria de afinina sobre el desarrollo de cultivos *in vitro*, de *Escherichia coli*, *Pseudomonas solanacearum*, *Bacillus subtilis* y *Sacharoyces cerevisiae* y algunos hongos fitopatógenos como

Sclerotium cepivorum, *Sclerotium rolfsii* y *Fusarium oxysporum*.

Bibliografía

Andes, D., and Nett, J. (2016). Antigungal Agents Spectrum of activity, Pharmacology, and Clinical indications. Infect. Dis. Clin. North Am., 30(1), 51-83.

Birnbaum, J. E. (1990). Pharmacology of the allylamines. J. Am. Acad. Dermatol., 23(4Pt2), 782-785.

Cabello, R. R. (2007). Microbiología y Parasitología Humana. México: Editorial Médica Panamericana.

Campoy, S., and Adrio, J. L. (2017). Antifungals. Biochem. Pharmacol., 133, 86-96.

Castro, J., Rojas, A., Luna, F., Rivero, F., García, T., and Ibarra, C. (2017). Affinin (Spilanthol), Isolated from *Heliopsis longipes*, Induces Vasodilation via Activation of Gasotransmitters and Prostacyclin Signaling Pathways. Int. J. Mol. Sci., 18(1), 218.

Cilia, G., Aguirre, R., Espinosa, G., Flores, J., Reyes, A., and Juárez, B. (2013). Distribución de *Heliopsis longipes* (Heliantheae: Asteraceae). RCHSCFA, 47-54.

Crowely, P. D. and Gallagher, H.C. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. J. Appl. Microbio., 117, 611-617.

Cuenca-Estrella, M. (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones. Rev. Esp. Quimioter., 23(4)169-176.



Denning, D. W. (2003). Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*, 362(9390), 1142-1151.

Denning, D. W., and Bromley, M. J. (2015). How to bolster the antifungal pipeline. *Science*, 347(6229), 1414-1416.

Denning, D. W., and Hope, W. (2010). Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbio.* 18(5), 195-204.

Douglas, A., Slavin, M., and Chen, S.-A. (2016). Emerging infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi. *Clin. Microbiol. Infect.*, 22(8), 670-680.

Fromtling, R. A. (1998). Overview of Medically Important Antifungal Azole Derivatives. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1(2), 187-217.

Fuente Fria, A., Pippi, B., Dalla Lana, D., Donato, K., and de Andrade, S. (2018). Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Lett. Appl. Microbiol.*, 66(1), 2-13.

Gassman, P. G., Hodgson, P. K. G., Balchunis, R. J. (1975). Base-Promoted Hydrolysis of Amides at Ambient temperatures. *J. Am. Chem. Soc.* 98(5), 1275-1276.

Gray, K. C., Palacios, D. S., Dailey, I., Endo, M. M., Uno, B. E., Wilcock, B. C., and Burke, M. D. (2012). Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109(7), 2234-2239.

Gregorí Valdés, B. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev. Cub. Farm.* 39(2), 1-15.

Gubelin, H., De la Parra, C., and Giessen, F. (2011). Micosis Superficiales. *Rev. Med. Clin. Las Condes*, 22(6), 804-812.

Hay, R. (2017). Superficial fungal infections. *Medicine*, 45(11), 707-710.

Herrero M., J., Hernández T., A., Moral E., E., Gómez G., J., and Segovia H., M. (2018). Micosis sistémicas en pacientes no inmunocomprometidos. *Medicine*, 12(57), 3349-3356.

Jacobson, M. (1954). Constituents of Heliopsis Species. III. cis-trans Isomerism in Affinin. *J. Am. Chem. Soc.*, 76(18), 4606-4608.

Josep, G. (2012). Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 30(1), 33-39.

Kulkarni, H. S. (2012). Aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 1-2.

Lelièvre, L., Groh, M., and Angebault, C. (2013). Azole resistant *Aspergillus fumigatus*: An emerging problem. *Med. Mal. Infect.*, 43(4), 139-145.

Lass-Flörl, C. (2011). Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections A Comparative Review. *Drugs*, 71(18), 2405-2419.

Lumbreras, C., Lizasoain, M., and Aguado, J. (2003). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 21(7), 366-380.



Molina-Torres, J., García-Chávez, A., and Ramírez-Chávez, E. (1998). Antimicrobial Properties of alkalimides present in flavouring plants traditionally used in Mesoamerica: affinin and capsaicin. *J. Ethnopharmacol.*, 64(3), 241-248.

Molina-Torres, J., García-Chávez, A., and Ramírez Chávez, E. (1999). Antimicrobial properties of alkalimides present in flavouring plants traditionally used in Mesoamerica: affinin and capsaicin. *J. Ethnopharmacol.*, 64(3), 241-248.

Molina-Torres, J., Salazar-Cabrear, C. J., Armenta-Salinas, C., and Ramírez-Chávez, E. (2004). Fungistatic and Bacteriostatic Activities of Alkamides from *Heliopsis longipes* Roots: Affinin and Reduced Amides. *J. Agric. Food Chem.*, 52(15), 4700-4704.

Nobuji, N., and Nagashima, M. (1992). Pungent Alkamides from *Spilanthes acmella* L. var. *oleracea* Clarke. *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, 56(5), 759-762.

Olivares, L. R. (Octubre de 2015). Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://www.facmed.unam.mx/deptos/micobiologia/micologia/criptococosis.html>

Padilla-Desgarenes, M. C. (2005). Pityriasis versicolor. *Dermatología Rev. Mex.* 49, 157-167.

Pappas, P., Kauffman, C., Andes, D., Benjamin, D., Calandra, T., Edwards, J., and Sobel, J. (2009). Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious

Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 48(5), 503-535.

Perlin, D. S., Ruatema-Richardson, R., and Alastruey-Izquierdo, A. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect. Dis.*, 17(12), 383-392.

Puia-Dumitrescu, M., and Smith, P. B. (2017). Antifungal Drugs in Newborns and Children. *Pediatr. Clin. North Am.*, 64(6), 1389-1402.

Ramírez-Chávez, E., Lucas Valdez, L., Virgen-Calleros, G., and Molina-Torres, J. (2000). Actividad fungicida de la afinina y del extracto crudo de raíces de *Heliopsis longipes* en dos especies de *Sclerotium*. *Agrociencia*, 34, 207-215.

Rautema-Richardson, R., and Richardson, M. (2017). Systemic fungal infections. *Medicine*, 45(12), 757-762.

Rincón-Mejía, C. A., Castaño-Osorio, J. C., Gómez-Barrera, M., Rezek, J., and Vaeněk, T. (2015). Actividad antimicrobiana y análisis de la composición. *Rev. Cub. Plant. Med.*, 20(4), 409-418.

Roemer, T., and Krysan, D. (2014). Antifungal Drug Development: Challenges, Unmet Clinical Needs, and New Approaches. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.

Sánchez-Saldaña, L., Matos-Sánchez, R., and Kumakawa-Sena, H. (2009). Infecciones micóticas superficiales. *Dermatol. Peru.*, 19(3), 226-266.



Sequeira-OViedo, P., Lozada-Alvarado, S., Salas-Campos, I., and Jalkel-Viquez, D. (2017). Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Fusarium solani* provenientes de onicomycosis. *Dermatol. Rev. Mex.*, 61(3), 197-205.

Spellberg, B., Edwards, J., & Ibrahim, A. (2005). Novel Perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, Presentation, and Management. *Clin. Microbiol. Rev.*, 18(3), 556-569.

Tovar, L. J. (16 de Octubre de 2015). Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://www.facmed.unam.mx/deptos/micobiologia/micologia/mucormycosis.html>

Zaragoza, J. (2001). Micosis Profundas. *Med. Integral*, 38(8), 348-354.