

**Micosis Sistémicas por hongos pluricelulares oportunistas tratamiento actual y
perspectivas desde las plantas medicinales**

Maritza Cortés

Asesora:

Prof. María Consuelo Bernal

Universidad Nacional Abierta y a Distancia - UNAD

Escuela de Ciencias de la Salud - ECISALUD

Tecnología en Regencia de Farmacia

Bogotá

2020

Tabla de Contenido

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares	11
Generalidades y Condición Actual	11
Micosis	11
Micosis Oportunistas producidas por hongos filamentosos.....	13
Aspergilosis.....	13
Mucormicosis.....	16
Faeohifomicosis y Hialohifomicosis.....	19
Tratamiento actual para las Micosis Oportunistas	25
Medicamentos utilizados en la actualidad.....	25
Azoles.....	26
Triazoles de primera generación	26
Polienos	28
Equinocandinas	29
Aspectos generales del tratamiento de las diferentes Micosis Oportunistas.....	31
Mucormicosis.....	31
Aspergilosis.....	31
Resistencia Antifúngica	33

Perspectivas de tratamiento de las Micosis Oportunistas desde las plantas medicinales.....	37
Plantas Medicinales como alternativa terapéutica	37
Las plantas medicinales frente a Micosis Oportunistas	40
Conclusiones	44
Bibliografía	45

Lista de figuras

Figura 1 <i>Aspergillus fumigatus</i> (40X) azul de lactofenol. Conidióforo - conidiosporos. (Raksha, Urhekar, Y Singh, 2018).....	13
Figura 2 <i>Aspergillus niger</i> en PDA. Autoría propia	14
Figura 3 <i>Mucor spp.</i> Azul de algodón Lactofenol, 40x. Se observan dos esporangios con endosporas dentro, en el esporangio de la izquierda, se observa la columela ovoide y pequeña. con un esporangióforo hialino y largo (Bonifaz, 2012).	17
Figura 4 <i>Rhizopus stolonifer</i> Esporangióforos, rizoides y estolones (González, 2020).....	17

Resumen

Las Micosis Oportunistas son infecciones provocadas por hongos tanto levaduriformes como filamentosos, que en condiciones normales no son patógenos, pero pueden potencialmente generar infección, en su gran mayoría en pacientes inmunocomprometidos como en pacientes con SIDA, pacientes trasplantados y oncológicos, entre otros; adicionalmente se favorece también su aparición por el consumo de medicamentos como corticoides. Dentro de las Micosis Oportunistas por hongos filamentosos más conocidas tenemos la aspergilosis, causada por hongos del género *Aspergillus spp*, y la Mucormicosis que incluye entre otros hongos de los géneros *Mucor spp* y *Rhizopus spp*. Más recientemente han adquirido importancia las micosis consideradas oportunistas y emergentes producidas por hongos raros, incluyen estas la faohifomicosis y hialohifomicosis. El tratamiento para las Micosis Oportunistas en el campo farmacéutico incluye los azoles, triazoles de primera y segunda generación, polienos y las equinocandinas, resaltando el aumento de las resistencias a los antifúngicos por factores como el aumento del uso de los medicamentos no solo a nivel clínico sino agrícola. Así, los medicamentos no actúan de forma correcta, con aumento de la mortalidad y costos en salud. La aparición e incremento de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) ha impulsado la exploración de nuevas moléculas incluyendo antifúngicos, considerando entre otras la importancia de la etnobotánica y la etnofarmacología más en países ricos en biodiversidad. Las plantas medicinales han sido utilizadas desde la antigüedad para combatir la enfermedad y los estudios actuales evalúan la actividad de diversos metabolitos secundarios para combatir las infecciones fúngicas.

Abstract

The Opportunistic Mycoses are infections caused by both yeast and filamentous fungi, which under normal conditions are not pathogenic, but can potentially cause infection, mostly in immunocompromised patients such as AIDS patients, transplant and cancer patients, among others; additionally, its appearance is also favored by the consumption of medications such as corticosteroids. Among the best known Opportunistic Mycoses due to filamentous fungi, we have aspergillosis, caused by fungi of the genus *Aspergillus* spp, and Mucormycosis, which includes among other fungi of the genera *Mucor* spp and *Rhizopus* spp. More recently, the mycoses considered opportunistic and emerging produced by rare fungi have gained importance, including phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. Treatment for Opportunistic Mycoses in the pharmaceutical field includes azoles, first and second generation triazoles, polyenes and echinocandins, highlighting the increase in resistance to antifungal agents due to factors such as the increase in the use of drugs not only at the clinical level but agricultural. Thus, the drugs do not act correctly, with increased mortality and health costs. The appearance and increase of Antimicrobial Resistance (ADR) has driven the exploration of new molecules including antifungals, considering, among others, the importance of ethnobotany and ethnopharmacology more in countries rich in biodiversity. Medicinal plants have been used since ancient times to combat disease, and current studies evaluate the activity of various secondary metabolites to combat fungal infections.

Introducción

Existen registros de la lucha del hombre contra la enfermedad y el uso de diferentes medios para combatirla desde mucho antes de la era cristiana. Como ejemplo tenemos el Papiro Ebers, que se cree fue escrito en el año 1550 AC y encontrado por el egiptólogo Georg Ebers, este documento se ha considerado a través de la historia como el más importante en la medicina del antiguo Egipto, ya que habla sobre las propiedades curativas de las plantas y sus preparados medicinales, haciendo un excelente uso para tratar diversas enfermedades como artritis, fracturas, quemaduras, entre otros y que en la actualidad se siguen usando, por lo tanto es uno de los descubrimientos más importante y antiguo de registro de medicamentos. Cabe anotar que este documento contiene más de 700 remedios medicinales (Castro, 2018).

La aparición de los antibióticos hizo pensar en algún momento que la lucha contra las enfermedades infecciosas estaba ganada, sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes alejó esta idea. La aparición de Resistencia Antimicrobiana (RAM) no aplica solamente a bacterias sino a otros microorganismos como virus, parásitos y hongos, los cuales pueden adquirir la característica por mutación (transmisión vertical) o por la adquisición de secuencias que codifican la característica de otros microorganismos resistentes (transmisión horizontal). A nivel clínico, la resistencia a los antimicrobianos implica aumento de la mortalidad y adicionalmente, impactos económicos importantes en los costes en atención en salud (Klugmann, 2012).

En Colombia las enfermedades micóticas han sido importantes tradicionalmente por factores geográficos, climáticos, y socioeconómicos, adicionalmente su prevalencia se ha incrementado,

así como la aparición de los casos de resistencia contra los antifúngicos. La Infección Fúngica Invasora (IFI) es el origen de una alta morbimortalidad, el progreso de esta obedece a numerosos factores, como la colonización o la capacidad de brindar una respuesta inmunitaria, la IFI es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos causando una elevada morbilidad y mortalidad, generando esto la inversión de mucho capital para su prevención, diagnóstico y tratamiento. El saber de la patogenia del hongo y respuesta inmunitaria del huésped frente a la agresión es necesaria para mejorar la conducción de estas infecciones (Cortés, 2010).

Un factor adicional a tener en cuenta es el relacionado con el impacto económico. De acuerdo a Ortiz, Pineda, Dennis, y Porras (2019) en su trabajo relacionado con infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de cuarto nivel de Bogotá, entre el 2011 y el 2015, un factor importante asociado al costo de la atención es la existencia de infecciones hospitalarias de origen micótico más específicamente aquellas sistémicas porque se asocia con una mayor estancia hospitalaria y lo que incrementa los costos por las numerosas intervenciones requeridas para la tipificación del agente y el procedimiento farmacológico dilatado, generalmente con medicinas de alto costo. Los hongos en la actualidad constituyen unas pérdidas económicas muy altas, son enfermedades micóticas muy recurrentes, sus tratamientos largos y costosos, por lo tanto, se hace necesario trabajar en la búsqueda de nuevas moléculas útiles para el tratamiento efectivo de las infecciones micóticas (Ortiz et al., 2019).

Debido a la alta tasa de resistencia antimicrobiana que presentan los tratamientos con antibióticos se han realizado investigaciones dirigidas a buscar nuevas terapias como opciones alternas, ya que es una complicación de salud pública que implica a todos los países del mundo debido a su impacto en la salud. Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Comunidad Andina de Naciones (CAN) y la Universidad Nacional de Colombia, entre

otros, aducen que mediante la bioprospección y beneficiándose de los recursos naturales, se podrían plantear alternativas de tratamiento y por lo tanto se está trabajando para obtener nuevos compuestos antimicrobianos provenientes de las plantas (Rodríguez et al., 2017).

Es el objetivo de esta monografía el describir los aspectos generales de las Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares que afectan al hombre, su tratamiento actual y las perspectivas de alternativas terapéuticas desde las plantas medicinales. Se desarrolló el trabajo en tres capítulos. El primer capítulo permite en primera instancia conocer las características generales de las Micosis, y específicamente de cada una de las Micosis Oportunistas producidas por hongos pluricelulares, su agente o agentes causales, características biológicas y microscópicas y aspectos clínicos. Adicionalmente se describirá el componente epidemiológico y aspectos particulares en cada caso. El segundo capítulo tiene como tema el tratamiento actual de las Micosis Oportunistas. Este capítulo tiene dos componentes, el primero que trata de los tratamientos antifúngicos para Micosis Oportunistas por hongos filamentosos de uso actual, su mecanismo de acción, variedad de antifúngicos para cada grupo y componentes particulares. En un segundo componente se trabaja lo concerniente a la resistencia a los antifúngicos, mecanismos de resistencia descritos para cada grupo de antifúngicos y relación sobre los diversos hongos oportunistas. Finalmente, el tercer capítulo describe el uso de las plantas medicinales como alternativa terapéutica en general y para las Micosis Oportunistas desarrollando dos componentes en el primero se trabaja el panorama general de las plantas como alternativa terapéutica y en un segundo componente se incluye la perspectiva de las plantas en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de las Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares.

Se desarrolla el trabajo con la información obtenida de fuentes actualizadas de libros y artículos científicos publicados en los últimos 6 años. Estas fuentes fueron ubicadas de la base de datos de la E Biblioteca en el caso de los libros y otras bases de datos específicamente Pubmed y Bireme y Google académico. Para la determinación de las fuentes se utilizaron palabras clave a saber: Antifúngicos, Resistencia a los antifúngicos, Micosis, Plantas medicinales, Aspergillosis, Mucormicosis, faeohifomicosis y hialohifomicosis.

Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares

Generalidades y Condición Actual

Los hongos son organismos pertenecientes al reino “Fungi”, están formados por células eucarióticas y pueden ser unicelulares y pluricelulares. Morfológicamente se han clasificado en tres grupos: los hongos levaduriformes que son unicelulares, los hongos filamentosos que son pluricelulares así como las setas que son estructuras más complejas; y los hongos dimórficos que incluye aquellos que pueden presentarse como estructuras filamentosas en su hábitat natural y en forma unicelular cuando parasitan tejidos. La micología es el estudio de los hongos (Prats , 2012).

Los hongos filamentosos, conocidos como mohos, son organismos pluricelulares formados por un cuerpo o talo, constituido por células filamentosas denominadas hifas que se unen para conformar micelios. La parte de la hifa que obtiene los nutrientes se denomina hifa vegetativa, en tanto la hifa aérea o de reproducción se proyecta sobre la superficie. Su reproducción puede ser sexual o asexual que se realiza mediante esporas. Fisiológicamente casi todos los hongos filamentosos son aerobios, y su pH óptimo tiende a la acidez (pH 5); adicionalmente tienen buena tolerancia a condiciones de baja humedad y alta concentración de azúcares o sales (Tortora, Funke, y Case, 2017).

Micosis

Se denominan Micosis a las enfermedades producidas por hongos. Acorde al compromiso tisular y forma de ingreso al organismo se clasifican como cutáneas, subcutáneas, superficiales,

sistémicas, y oportunistas. En relación con las Micosis superficiales están básicamente localizadas en folículos pilosos y afectan células epidérmicas superficiales, es el caso de la pitiriasis versicolor, producida por el hongo *Malassezia furfur*. Las Micosis subcutáneas se desarrollan en el tejido subcutáneo muchas veces generadas por agentes infecciosas que se introducen con herramientas contaminadas como el caso de las esporotricosis producida por el hongo *Sporothrix schenckii*. Para el caso de las Micosis cutaneomucosas, se incluyen los dermatofitos que producen las dermatomicosis, afectan la epidermis e incluyen entre otros *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*. Por otro lado, están las Micosis Oportunistas que son infecciones profundas que afectan varios sistemas y órganos, como la histoplasmosis producida por el hongo *Histoplasma capsulatum* y la blastomicosis y la coccidioidomicosis entre otras producidas por los hongos *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*. Finalmente, las Micosis Oportunistas se caracterizan por ser producidas por un microorganismo potencialmente patógeno es decir que en condiciones especiales como estado de inmunosupresión pueden generar enfermedad, es el caso de la candidiasis producida por especies de levaduras del género *Cándida spp*. En este grupo se encuentran también la Criptosporidiosis producida por el hongo *Cryptococcus neoformans*, y la aspergilosis producida por varias especies del género *Aspergillus spp* entre otras (Prats , 2012).

Micosis Oportunistas

Las Micosis Oportunistas pueden ser producidas por hongos levaduriformes y hongos filamentosos. En el primer caso se incluye la candidiasis, criptococosis y neumocystosis producidas respectivamente por *Candida sp*, *Cryptococcus sp* y *Pneumocystis jirovesii*. Por otro lado, están las producidas por hongos filamentosos siendo las más importantes la Aspergillosis, Mucormicosis, Hialomicosis, Fehiomicosis (Bonifaz, 2015).

Micosis Oportunistas producidas por hongos filamentosos

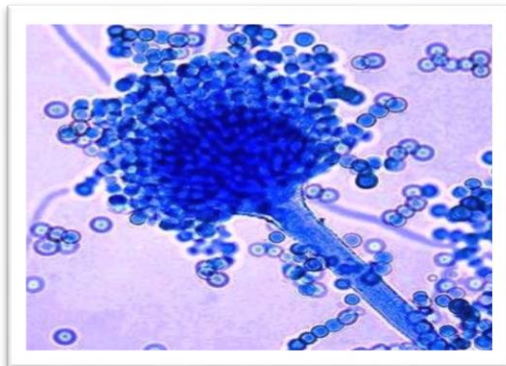
Aspergilosis

Es una Micosis producida por hongos del género *Aspergillus spp* que incluye diversidad de presentaciones clínicas. Este género está incluido en el Dominio *Eukarya*, Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Familia *Trichocomaceae* Clase *Euascomycetae* (Bonifaz , 2015). Varias especies de este género están relacionadas con la producción de la enfermedad, sin embargo, con mayor frecuencia es producida en su orden por *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* que se encuentran en el ambiente, lo que facilita la infección que se da por vía respiratoria (Fosses y Weymack , 2020).

Micológicamente los integrantes del género *Aspergillus spp* como otros hongos del filo *Ascomycota* son hongos filamentosos que se caracterizan a nivel microscópicos por la presencia de hifas septadas, reproducción asexual por conidios, presencia de conidióforos que portan las fiálides y los conidios en largas cadenas (Figura 1) (Tortora et al.,2017).

Figura 1

Aspergillus fumigatus

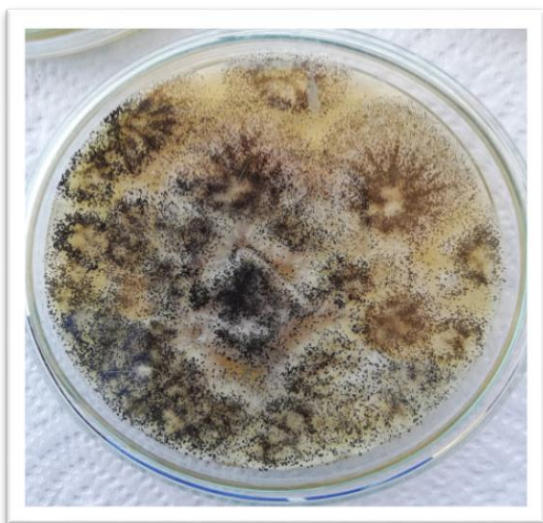


Nota. (40X) azul de lactofenol. Conidióforo – conidiosporos (Raksha, Urhekar y Singh, 2018).

El género *Aspergillus spp* puede ser cultivado y mantenido en el laboratorio en medios artificiales, líquidos y sólidos como caldo dextrosa Saboureaud y agar Saboureaud que en ocasiones puede contener antibióticos facilitando el aislamiento del microorganismo sin contaminación o bien Agar Papa Dextrosa (PDA). (Figura 2). La incubación se realiza en condiciones de aerobiosis y temperaturas entre 25°C – 28°C durante varios días (Bonifaz, 2015).

Figura 2

Aspergillus niger



Nota. Cultivo. Autoría propia

Clínicamente las especies del género *Aspergillus spp* pueden dar lugar a variedad de cuadros clínicos, desde procesos alérgicos específicamente asma aspergilar, así como infecciones focalizadas o bien cuadros invasivos como la aspergilosis pulmonar invasiva (API). El asma aspergilar, se relaciona con cuadros clínicos generados en pacientes que presentan sensibilidad a las esporas del hongo que al ser inhaladas pueden generar cuadros asmáticos o bien infiltrados pulmonares de origen alérgico con eosinofilia e IgE elevada (Prats , 2012).

Cuadros extrapulmonares pueden ser producidos por especies del género que incluyen Rinosinusitis, la cual se ha incrementado en las últimas décadas producida por *A. Fumigatus* y *A. flavus*, y que genera sinusitis crónica con invasión fúngica en senos paranasales. Adicionalmente puede darse cuadros de aspergilosis cutánea y onicomicosis por algunas especies de *Aspergillus sp*, o bien cuadros diseminados con diseminación hematológica y foco pulmonar extremadamente raros que pueden afectar cualquier órgano (Bonifaz, 2015). Se presentan también cuadros crónicos, estos incluyen el aspergiloma simple correspondiente a una masa de hongos que coloniza una cavidad preexistente, también la aspergilosis pulmonar crónica cavitaria y la aspergilosis semi invasiva o aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (APNC) (Blanco et al., 2011).

En relación a la Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API), es una patología rara y una forma poco frecuente de la enfermedad, pero la más agresiva, caracterizada por la invasión y necrosis del parénquima pulmonar que puede generar obstrucción e imposibilidad de la ventilación, con una muy alta mortalidad que depende del riesgo asociado considerándose del 90% en pacientes neutropénicos que requieren trasplante celular, sin embargo, se han descrito casos en individuos inmunocompetentes (Moreno et al., 2016).

Epidemiológicamente es importante considerar que las especies de *Aspergillus spp* son comunes a nivel ambiental, sin embargo, la infección invasiva normalmente se observa en individuos inmunosuprimidos, bien sea por enfermedades subyacentes con impacto a nivel de sistema inmune como SIDA, o bien por el uso de medicamentos con impacto a nivel de sistema inmune como corticoides e inmunosupresores utilizados en caso de trasplante de órganos. Los pacientes con neutropenia son especialmente susceptibles y con alta mortalidad, más cuando se realiza trasplante de médula ósea. Se ha observado un incremento progresivo de la enfermedad

en la última década, no solamente en pacientes que se encuentran en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) sino en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como EPOC y asma o bien cáncer de pulmón y sarcoidosis con riesgo de desarrollar formas crónicas de la enfermedad. Existe mayor riesgo por la labor desarrollada en quienes trabajan en la construcción y la agricultura debido a la exposición crónica en sus entornos de trabajo (Fosses y Weymack , 2020)

Mucormicosis

En el reino Fungi dentro del Filo *Glomeromycota* se incluyen 4 subdivisiones dos de las cuales cuentan con hongos de importancia clínica: el *Subphylum Mucormycotina* y el *Subphylum Entomophthoromycotina*. El primero de mayor relevancia por su frecuencia e impacto en salud pública. Los dos grupos fueron reconocidos en el pasado como productores de las zigomicosis. Específicamente la mucormicosis es una Micosis generada por hongos del Subphylum *Mucormycotina* orden *Mucorales*, siendo las especies más importantes *Rhizopus arrhizus*, conocida previamente como *Rhizopus oryzae*, *Mucor circinelloides* y *Lichtheimia corymbifera* entre otros (Bonifaz, 2015).

Micológicamente los mucorales tienen hifas gruesas y cenocíticas características, se reproducen tanto sexual como asexualmente, siendo las esporangiosporas las formas de reproducción asexuales que se forman en una estructura llamada esporangio en el vértice del esporangióforo (hifa de reproducción) (Fig. 3); la reproducción sexual se realiza mediante zigosporas (Mendoza et al., 2015).

Figura 3

Mucor spp



Nota. Azul de algodón Lactofenol, (40x). Se observan dos esporangios con endosporas dentro, en el esporangio de la izquierda, se observa la columela ovoide y pequeña. con un esporangióforo hialino y largo (Bonifaz, 2012).

En algunos géneros como el *Rhizopus spp* se pueden observar estructuras adicionales en los micelios como raicillas denominadas rizoides, hifas pectinadas y conexiones o estolones. (Fig. 4).

Figura 4

Rhizopus stolonifer



Nota. Esporangióforos, rizoides y estolones (González, 2020).

A nivel macroscópico, su crecimiento en medios de cultivo se da sin mayor dificultad en medios tradicionales como agar Saboureaud dextrosa o bien agar papa dextrosa (PDA), generando colonias algodonosas que tienden a tornarse oscuras y requieren promedio 72 horas de crecimiento con temperaturas de 25°C a 28°C.

Clínicamente la Mucormicosis se considera una infección de progresión aguda y alta mortalidad, siendo las formas más comunes de presentación aquellas focalizadas como la rinocerebral, cutánea, pulmonar y gastrointestinal, pudiéndose dar también cuadros diseminados. Las presentaciones de mayor importancia incluyen la Mucormicosis rinocerebral en la cual la infección ingresa por vía nasal y evoluciona rápidamente afectando generalmente sistema nervioso central. Es de alta mortalidad, afecta en forma importante a pacientes diabéticos y generalmente producida por *Rhizopus oryzae*. En relación con la Mucormicosis pulmonar, afecta generalmente a pacientes neutropénicos, leucémicos o bien tratados con corticoides, se presenta como una bronquitis o bien una bronconeumonía lobar, pudiéndose observar también signos de cavitación y puede presentar un cuadro de fiebre, tos, expectoración y hemoptisis. Las especies más asociadas con esta presentación son *Mucor circinelloides* y algunas especies de *Rhizopus spp.* En relación con la Mucormicosis diseminada si bien es una entidad rara es de muy alta mortalidad y se da generalmente por diseminación de un cuadro focalizado, generando lesiones trombóticas en diversos órganos que producen micro abscesos y lesiones necróticas en los órganos afectados (Bonifaz, 2015).

Con relación al componente epidemiológico la mayoría de los hongos mucorales se pueden encontrar en todos los ambientes si bien prefieren las zonas cálidas y húmedas pudiéndose encontrar en materia orgánica y suelos, y en el caso de los géneros *Mucor spp* y *Rhizopus spp*

con potencial para contaminar aire lo que se asocia a su transmisión siendo la vía aérea la de mayor frecuencia, aunque también se realiza por vía oral y cutánea (Bonifaz , 2015).

Si bien ha sido considerada tradicionalmente una enfermedad rara, su incidencia ha ido en incremento, lo que se relaciona con el aumento del promedio de vida con la población, los avances tecnológicos que han permitido nuevas alternativas para el tratamiento de las enfermedades como el trasplante de órganos y manejo de medicamentos que pueden impactar el sistema inmune disminuyendo las defensas del hospedero; este incremento ha tenido no solo un impacto clínico sino económico en salud. Algunos factores de riesgo se han asociado al desarrollo de la infección. Por un lado, la Mucormicosis es la segunda infección por moho más común en pacientes con neoplasias hematológicas y pacientes trasplantados, y genera alta mortalidad (Mendoza et al., 2015). Para el caso de pacientes pediátricos, se genera inmunosupresión por el procedimiento quirúrgico y la necesidad de tratar con inmunosupresores, por lo que pueden desarrollar infecciones oportunistas como las causadas por hongos filamentosos, siendo las más frecuentes la aspergilosis y Mucormicosis con aumento de la morbilidad y mortalidad (Saxena et al., 2018). En forma importante se ha asociado con pacientes con cuadros de diabetes y se ha descrito un importante potencial angioinvasivo, adicionalmente se ha establecido su relación con cuadros de neutropenia. Uso de catéteres, drogas endovenosas y niveles elevados de hierro (Köhler et al, 2015).

Faeohifomicosis y Hialohifomicosis

Estos dos tipos de Micosis son producidas por hongos filamentosos que se consideraban raros, sin embargo, han adquirido importancia por el aumento de su frecuencia y el afectar a individuos con inmunosupresión, considerándose estos agentes infecciosos como hongos filamentosos emergentes (Wong y Revankar, 2016).

Las faeohifomicosis incluyen aquellas infecciones producidas por hongos filamentosos que contienen melanina en sus paredes denominados hongos dematiaceos. Más de 70 géneros están implicados en enfermedades humanas como *Alternaria spp*, *Aureobasidium spp*, *Hortaea werneckii*, *Bipolaris spp*, *Exophiala spp*, *Exserohilum spp*, *Cladophialophora spp*, *Curvularia spp*, *Neoscytalidium dimidiatum* y *Rhinoctadiella spp* entre otros (Wong y Revankar, 2016).

Micológicamente a nivel microscópico se observan en general hifas tabicadas gruesas de color café con tamaño variable y pseudohifas; presentan adicionalmente conidios con tamaño y características que dependen de la especie. A nivel macroscópico, pueden en general ser cultivados en medio agar Saboureaud dextrosa o agar papa dextrosa a temperaturas de 25°C a 28°C, presentando un crecimiento lento ya que toma entre 20 a 30 días para el desarrollo total de sus características, incluyendo el desarrollo de pigmento, si bien no es característica exclusiva de este grupo de hongos (Bonifaz, 2015).

Clínicamente, se pueden encontrar infecciones tanto superficiales como cerebrales o diseminadas. Las infecciones superficiales pueden ser: locales que afectan únicamente a la piel y los tejidos subcutáneos, o bien profundas, que afectan zonas específicas como infección de los senos paranasales y ojos. Otras presentaciones son la infección a nivel pulmonar o infecciones diseminadas. Acorde al trabajo realizado por Chowdhary A, Meis y col 2014 donde se estudiaron un grupo de casos de Faeohifomicosis, se encontró que algunos géneros están más asociadas con ciertas presentaciones clínicas, es el caso de los géneros *Alternaria spp*, *Exophiala spp*, and *Fonsecaea spp*, que se asocian más con infecciones superficiales, en tanto otros géneros como *Lomentospora spp* y *Cladophialophora spp* se asocian con infecciones diseminadas. (Chowdhary et al., 2014).

En el caso de las infecciones localizadas, la *faeohifomicosis* se adquiere normalmente por lesión traumática del tejido, dependiendo el cuadro clínico de la lesión asociada y es importante considerar que puede presentarse en individuos tanto inmunosuprimidos como inmunocompetentes en dos formas clínicas: el quiste micótico generalmente único y de aspecto papular o bien una forma subcutánea nodular diseminada, que si bien se inicia en forma papular, progresa hasta formar una serie de lesiones nodulares hasta llegar a lesiones de aspecto verrugoso. De otro lado y ya más específicamente en pacientes con compromiso del sistema inmunológico se presentan cuadros a nivel de sistema nervioso central o cuadros diseminados que normalmente tienen vía de entrada respiratoria y una infección pulmonar en ocasiones asintomática, si bien pueden darse lesiones cavitadas, que por neurotropismo del hongo puede diseminarse a nivel cerebral formando abscesos y diseminarse al resto del cuerpo (Bonifaz, 2015). Se han reportado casos con participación de dos agentes micóticos como el publicado por Preetesh y col 2016, de paciente con infección diseminada y un cuadro ulcerativo inicial con foco en miembros inferiores producido por *Exserohilum spp* y en donde se aisló posteriormente *Scedosporium prolificans*, que probablemente causó la infección diseminada en un paciente con leucemia mieloide aguda y un cuadro de neutropenia importante que finalmente falleció (Jain et al., 2016).

A nivel epidemiológico, los hongos dematiaceos son de distribución mundial, pudiéndose aislar de suelo o de plantas lo que se relaciona con los cuadros clínicos generados facilitándose la transmisión por lesiones cutáneas o por vía respiratoria; si bien algunas especies pueden estar más circunscritas a nivel geográfico como es el caso de *Rhinocladiella mackenziei*, que se encuentra fundamentalmente en el medio oriente, pudiéndose aislar de suelo o de plantas (Revankar et al., 2017).

En general los factores que se han reportado más asociados a la infección por hongos dematiaceos son trasplante de órgano sólido, pacientes con leucemias, VIH-SIDA, tratamiento con corticoides, uso de drogas intravenosas, uso de catéteres o diálisis peritoneal. Si bien no hay reportes específicos del número de casos, su importancia es clara considerando que es una patología emergente de importancia por su aumento progresivo y mortalidad asociada (Bonifaz, 2015).

Las Hialohifomicosis son infecciones micóticas consideradas raras, producidas por hongos filamentosos con hifas hialinas no pigmentadas, en la que se consideran como géneros causales importantes más frecuentes *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Lomentospora spp*, *Paecilomyces spp* (Skiada et al, 2017).

El género *Fusarium spp* es uno de los más relevantes en este grupo de infecciones y se encuentra ampliamente distribuidas en la naturaleza. De este género solo algunas especies o complejos de especies tienen importancia clínica, los más frecuentes son: *Fusarium solani*, *F. oxysporum*, *F. incarnatum-equiseti*, *F. fujikuroi* (incluidas las especies *F. verticillioides*, *F. proliferatum* y *F. sacchari*), *F. clamydosporum* y *F. dimerum* (Al-Hatmi, Meis, & Sybren de Hoog, 2016).

El diagnóstico se basa fundamentalmente en métodos tradicionales que incluyen la microscopía directa, en la cual se observa un hongo con hifas hialinas tabicadas y estructuras de reproducción específicamente microconidios y macroconidios fusiformes, que varían en forma y número acorde a la especie. A nivel de cultivo, es cultivable en medios convencionales como agar Saboureaud dextrosa, generando colonias blanquecinas vellosas en ocasiones con pigmentos acorde a la especie; la histopatología es también de utilidad para el diagnóstico (Bonifaz, 2015). Si bien estos métodos diagnósticos son sensibles, se debe considerar que la microscopía directa y

la histopatología no son específicas dada la similitud de las características de las hifas con otros hongos filamentosos hialinos como *Scedosporium spp* y *Aspergillus spp* (Skiada, Pavleas, y Drogari-Apiranthitou, 2017).

Las infecciones por hongos filamentosos del género *Fusarium spp* reciben el nombre de fusariosis, incluyen un grupo de cuadros infecciosos en su mayoría en pacientes inmunocomprometidos y tienen entre las presentaciones más frecuentes cuadros de neumonía con infiltrados alveolares o intersticiales así como nódulos y cavidades. A nivel respiratorio se han reportado también cuadros de sinusitis alérgica y crónica en pacientes inmunocompetentes. Pueden presentarse adicionalmente infecciones cutáneas, sin embargo, la infección diseminada es la más frecuente y es importante considerar la capacidad angioinvasiva del género lo que facilita la producción de fungemias (Bonifaz, 2015). Otras formas de fusariosis que se pueden presentar en individuos inmunocompetentes, incluyen: onicomycosis, infecciones cutáneas, peritonitis después de diálisis peritoneal ambulatoria, osteomielitis, artritis, otitis, absceso, que generalmente se producen después de una lesión traumática (Skiada et al., 2017).

En las fusariosis es importante considerar que el agente infeccioso tiene un importante grado de resistencia a diferentes antifúngicos lo que aumenta la gravedad de los cuadros infecciosos. (Tupaki, 2018). Adicionalmente existen factores de riesgo relacionados con el hospedero, cuya presencia se asocia con el aumento en los últimos años de esta Micosis y que facilitan el desarrollo de la infección. Incluyen especialmente la presencia de cuadros hematológicos malignos como leucemias, adicionalmente condiciones como neutropenia, consumo crónico de corticoides o bien en caso de trasplante de órganos. Adicionalmente algunos casos han sido reportados en pacientes con SIDA (Bonifaz, 2015).

El género *Scedosporium spp* está compuesto por especies de distribución cosmopolita que se encuentran en el suelo, así como en el estiércol de animales de crianza como aves y ganado. Las especies clínicamente más relevantes incluyen *Scedosporium boydii* y *S. auratiacum* (Skiada et al., 2017).

Específicamente la especie *Scedosporium boydii* conocida anteriormente como *Scedosporium apiospermun*, ha sido reconocida por su importancia. Es un microorganismo cosmopolita, aislado de entornos naturales encontrándose en suelo, agua y restos vegetales. Esto se relaciona con la vía de entrada de la infección que se puede dar por vía subcutánea mediante eventos traumáticos, así como vía respiratoria y mediante uso de catéter (Bonifaz , 2015). Clínicamente puede afectar tanto a individuos inmunocompetentes como inmunosuprimidos. En el primer caso frecuentemente la vía de entrada es la lesión traumática penetrante pudiendo generar cuadros de otitis, sinusitis, queratitis, endoftalmitis, infección de tejidos blandos y cuadros osteoarticulares; las infecciones diseminadas y de Sistema nervioso Central (SNC) se observan más en pacientes inmunocomprometidos (Skiada et al., 2017).

El diagnóstico es difícil si bien se puede cultivar en medios convencionales como agar Saboureaud dextrosa con o sin antibiótico con crecimiento de colonias inicialmente blanquecinas que se tornan cafés posteriormente, apreciando microscópicamente hifas hialinas tabicadas y conidios (Bonifaz, 2015).

Tratamiento actual para las Micosis Oportunistas

Medicamentos utilizados en la actualidad

Las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) continúan siendo una de las grandes causas de mortalidad y morbilidad en pacientes inmunocomprometidos. Para las Micosis Oportunistas, las terapias antimicóticas presentan dificultades en su eficiencia clínica, por altos niveles de toxicidad y variación en las propiedades farmacocinéticas. Desafortunadamente con el paso del tiempo las Micosis Oportunistas han ido en aumento en pacientes inmunocomprometidos como pacientes que padecen SIDA, cáncer, trasplante de algún tipo de órgano o enfermedades autoinmunes, en la actualidad existen tres tipos de antifúngicos aprobados, como son polienos, triazoles y equinocandinas. El fármaco antifúngico más reciente en el ámbito médico es el isavuconazol que pertenece a la familia de los triazoles (Chang, Yu, Heitman, Wellington, y Chen, 2016).

En la actualidad existe escasez de tratamientos efectivos para combatir patógenos fúngicos, debido a varios factores como la toxicidad del huésped, la actividad fungistática y la resistencia a los distintos fármacos. Adicionalmente es de tener en cuenta que en los últimos 10 años solo un nuevo antifúngico ha entrado a reforzar el arsenal terapéutico para estas infecciones, es el caso del isavuconazol (Tejeda, Salso, y Barberán, 2016).

En vista de esto, se ha recurrido a la terapia farmacológica combinada, que aumenta la eficacia de los medicamentos y minimiza la aparición de resistencias a los mismos. Esta combinación combate los microorganismos resistentes y amplía la efectividad de los fármacos dando mayor eficacia y especificidad comparados con tratamientos individuales. Al realizar una

debida combinación se puede neutralizar la resistencia a medicamentos antimicrobianos o revertirla bajo un proceso llamado inversión de selección. Esto ha creado un interés clínico en los últimos tiempos, mediante la combinación de un antibiótico con un inhibidor de enzimas de resistencia, permitiendo así dosis más bajas y una duración más corta del tratamiento (Spitzer, Robbins, y Wright, 2016).

Los antifúngicos de uso clínico actualmente en el caso de Micosis Oportunistas son:

Azoles: este grupo de medicamentos inhibe la enzima fúngica del citocromo que es una enzima clave en la síntesis de ergosterol; este es el esteroles predominante en la membrana celular de los hongos dando como resultado la selectividad contra estos. En este grupo de antifúngicos para las Micosis Oportunistas ocasionadas por hongos pluricelulares se encuentra el ketoconazol (Chang et al., 2016).

El Ketoconazol es uno de los azoles más antiguos y a través del tiempo ha demostrado que su uso produce lesiones fatales al hígado, y al hacer combinación con otros medicamentos produce problemas en las glándulas suprarrenales. Como reacciones adversas puede presentar cefalea, diarrea, mareos, náusea, somnolencia, vómito, dolor abdominal, fiebre, prurito, ginecomastia, escalofrío, por lo tanto, se debe evitar el manejo de vehículos o maquinaria que requiera atención; y en casos muy aislados y que deben ser reportadas son: hepatotoxicidad, irregularidades menstruales, impotencia, fotofobia (más frecuente en niños) (Herrick y Hashmi, 2020).

Triazoles de primera generación: en esta categoría encontramos el fluconazol e itraconazol, que están disponibles desde el año 1990. El fluconazol es soluble en el agua y su formulación se encuentra disponible tanto oral como intravenosa, es el único triazol que se expulsa sin tener

ningún cambio en la orina lo que lo convierte en el tratamiento indicado para infecciones urinarias; de igual forma es importante resaltar que ingresa al líquido cefalorraquídeo en excelentes condiciones. El itraconazol posee una menor biodisponibilidad lo que hace que tenga poca absorción, tiene además baja penetración en el sistema nervioso central (SNC) y los metabolitos urinarios son inactivos, por lo tanto se usa para el tratamiento de hongos que no atacan el SNC, sus presentaciones farmacológicas son capsula oral y solución oral (Chang et al., 2016).

El fluconazol pertenece al grupo de los azoles y es un fungistático sintético, usado para el tratamiento de Micosis Sistémicas y Oportunistas, bloquea la transformación del lanosterol en ergosterol, lo que ocasiona el daño de las estructuras del hongo ya que cambia la permeabilidad de la membrana, de igual forma crea una gran cantidad de almacenamiento de peróxido de hidrogeno logrando causar lesiones en los organelos intracelulares; asimismo tiene una analogía muy alta frente a las enzimas fúngicas, por lo tanto son menos tóxicos y se pueden administrar en dosis más altas, los efectos adversos se deben a la tolerancia gastrointestinal como nauseas, vomito, dolor abdominal, alteraciones hepáticas entre otros (Sánchez , Garcia , y Marcillo Gavilanez, 2017).

El itraconazol es un antimicótico triazólico sintético, interfiere con la actividad del citocromo P-450, que es necesario para la desmetilación de los 14-alfa-metilesteroles a ergosterol. Por este mecanismo, el ergosterol que hace parte de la membrana celular de los hongos se disminuye lo que ocasiona el daño de la membrana celular, alterando sus funciones y permeabilidad, se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal cuando es administrado con los alimentos, se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina y en las heces; en ocasiones puede causar lesión aguda hepática (Herrick y Hashmi, 2020).

Triazoles de segunda generación: en este grupo se incluye el voriconazol, posaconazol y el isavuconazol. Con respecto al voriconazol su estructura química es muy parecida a la del fluconazol, no es soluble en agua por lo tanto se encuentra en forma de solución intravenosa y se le deben adicionar ciclodextrinas para mejorar la solubilidad; también se puede encontrar en forma oral. Penetra de manera excelente el SNC, su perfil de seguridad es bueno, pero en un 20% de los pacientes presenta como reacción adversa alteraciones visuales, el voriconazol se usa para atacar las infecciones de hongos en pacientes de alto riesgo. La estructura química del posaconazol es similar a la del itraconazol, la presentación en la que se encuentra es en forma de suspensión oral y en comprimidos de liberación retardada, en la tableta oral los niveles de azol son más altos, presenta mejor absorción y biodisponibilidad, en caso de que el paciente no pueda ingerir medicamentos existe la formulación intravenosa. El posaconazol tiene una fuerte actividad contra hongos de difícil tratamiento, como las Micosis Oportunistas (Chang et al., 2016).

Un triazol de segunda generación que ha sido aprobado en el año del 2015 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es el isavuconazol, mostrando una actividad *in vitro* contra hongos dimórficos, levaduras y mohos en especial *Aspergillus* y *Mucormycetes*. Está indicado para el tratamiento en adultos que presenten Aspergillosis Invasiva y Mucormicosis, en presentaciones orales o intravenosas. El isavuconazol reprime la enzima lanosterol 14-alfa-desmetilasa, lo que ocasiona alteraciones en la producción de componentes esenciales en la pared celular pues se afecta la conversión de lanosterol en ergosterol (Dustin , Dimondi, Johnson, Travis y Richard, 2016).

Polienos: este es el primer antifúngico utilizado en las IFI, la anfotericina B contiene una actividad fúngica de amplio espectro contra hongos y levaduras. Aunque como reacciones

adversas puede causar nefrotoxicidad grave, anomalías electrolíticas, reacciones graves con la infusión como hipomagnesio, escalofríos, fiebre y escalofríos. Ante esta alta toxicidad, pero alto nivel de eficacia se hace una modificación, el complejo lipídico de anfotericina B (ABLCL) y la anfotericina B liposomal (L-AmB) son combinaciones de anfotericina B y lípidos en una proporción específica que mejoran el perfil de seguridad. El fluconazol y la anfotericina B son dos de los mejores antimicóticos por lo tanto se está evaluando la terapia combinada con estos dos fármacos (Chang et al., 2016).

Este antifúngico es derivado de la bacteria *Streptomyces nodosus* el mecanismo de acción de la Anfotericina B consiste en la incorporación de esta en la bicapa de los lípidos fúngicos uniéndose al ergosterol, formando poros y liberando iones como magnesio y calcio, así como glucosa electrolítica, dando como consecuencia la muerte de las células fúngicas. Otro método es la acumulación de especies reactivas de oxígeno dando como resultado el daño en el ADN, la membrana, las mitocondrias y las proteínas (Houšť, Spížek, y Havlíček , 2020).

La nefrotoxicidad inducida por Anfotericina B es común y básicamente con tasas altas, debido a la acumulación del fármaco en los túbulos renales. Se ha probado que la administración de Anfotericina B en dosis altas da como resultado una reacción adversa dependiente de la dosis. En el estudio realizado por Dos Santos y col, el 80% de los pacientes con IFI tratados con este medicamento mostraron un aumento de la creatinina sérica, mientras que del 40 al 60% de ellos duplicaron el valor de la creatinina sérica y el 15% evolucionaron con mayor severidad de disfunción renal que implicó la necesidad de realizar diálisis (Dos Santos Schlottfeldt et al., 2015).

Equinocandinas: Entre estos tenemos la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina, cuentan con un perfil de seguridad mejorado y con menos interacciones medicamentosas; aunque

este es un fármaco bastante seguro, en un nivel muy bajo de pacientes se han producido reacciones adversas al corazón específicamente con la caspofungina. Las equinocandinas poseen una estructura única y está dirigida directamente para los hongos, siendo actualmente los antimicóticos más seguros en el aspecto clínico. A diferencia de otros antifúngicos la interacción fármaco-fármaco entre las equinocandinas y otros fármacos no presentan gravedad. Estas poseen una gran actividad antifúngica y su única presentación es en formulaciones intravenosas (Chang et al., 2016).

Las equinocandinas no se absorben por vía oral, la distribución en el cuerpo logra concentraciones intracelulares muy altas, por su alta fijación en las proteínas plasmáticas se sugiere la administración en una sola dosis de carga, su eliminación se hace por medio del metabolismo no microscópico, lo que hace que en la orina exista una baja concentración, debe suministrarse con especial cuidado a los pacientes con afecciones hepáticas (Azanza, 2016).

Las equinocandinas afectan directamente la 1,3- β -D- glucano sintasa, el complejo enzimático compuesto por las subunidades catalíticas transmembrana Fks y las subunidades reguladoras Rho1 intracelulares. Como el primero no se inhabilita de forma correcta, la 1,3- β -D- glucano sintasa no puede transformar la glucosa difosfato de uridina en una β -D- glucano, a su vez la pared celular fúngica se torna muy permeable. El núcleo de las equinocandinas es el encargado de establecer sus propiedades fisicoquímicas: la homotirosina inhibe la 1,3- β -D- glucano sintasa; los restos de prolina acrecientan la potencia antifúngica; y la sustitución con un grupo hidroxilo, etilendiamina y restos sulfatados optimizan la solubilidad en agua (Houšť et al., 2020).

En la actualidad se sigue una continua investigación y evaluación de varios agentes antimicóticos en ensayos clínicos, entre estos se encuentra SCY- 078 cuyo mecanismo de acción

es la inhibición del glucano sintetasa lo que conlleva a la inhibición de beta glucános fundamentales en la síntesis de la pared celular de la célula. Se ha evidenciado su actividad para especies de *Cándida spp* y hongos filamentosos como *Aspergillus fumigatus*, y *Scedosporium prolificans*. Adicionalmente puede ser utilizado por vía oral contrario a las equinocandinas. Como efectos adversos en los estudios que se llevan realizados están la diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza (Chang et al., 2016).

Aspectos generales del tratamiento de las diferentes Micosis Oportunistas

Mucormicosis.

Es una Micosis Oportunista causada por una diversidad de hongos filamentosos del orden de los mucorales, es una infección de difícil manejo teniendo en cuenta la condición de inmunosupresión del paciente y la necrosis que se genera a nivel vascular por la invasión de la hifas en los vasos sanguíneos lo que implica intervención quirúrgica acompañada del tratamiento antifúngico. La duración del tratamiento de la Mucormicosis debe ajustarse a cada paciente, empleándose en primera instancia la anfotericina B y el posaconazol que se usa para tratamiento profiláctico. El isavuconazol se está usando como tratamiento alternativo, es bien tolerado y no tiene efectos tóxicos, igualmente este antifúngico tiene menor costo que la anfotericina B (Pilmis, Alanio, Lortholary, y Lanternier, 2018).

Aspergilosis.

Desde hace muy poco la ciencia ha utilizado las características fenotípicas para identificar las especies de *Aspergillus spp*, para esto se han utilizado técnicas moleculares para completar su identificación y especies, en casos aislados donde no se logra su caracterización se le llaman “especies complex”. La Aspergilosis se da principalmente a nivel pulmonar y de senos paranasales, piel, tracto gastrointestinal, sistema central nervioso. El *Aspergillus spp*

habitualmente es sensible a anfotericina B, voriconazol, itraconazol, posaconazol y equinocandinas, pero en los últimos tiempos se ha visto resistencia al voriconazol e itraconazol. En un amplio campo se puede considerar el voriconazol como el tratamiento de elección de AI, como se refiere en el estudio realizado por Fortún, Meije, Fresco, & Moreno publicado en 2012 que mostró superioridad sobre anfotericina B convencional, donde puede presentar restricciones para su uso en presencia de daño hepático o en pacientes que reciben fármacos con riesgo de interacción, en los pacientes trasplantados. Anfotericina B también ha confirmado su eficacia en tratamiento de inicio de AI con resultados similares a los obtenidos con voriconazol. En general, en el tratamiento para AI es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación (Fortún, Meije, Fresco, y Moreno, 2012).

En general la Aspergilosis se presenta en pacientes inmunocomprometidos específicamente con neutropenia. Sin embargo, en los últimos años se ha observado el incremento de casos de pacientes con esta patología sin presencia de neutropenia, encontrándose como factores de riesgo uso de corticoides, EPOC y neoplasias. Estos pacientes desarrollan fundamentalmente cuadros de Aspergilosis Pulmonar Invasora (API). Para estos casos el tratamiento de elección es el isavuconazol ya que este fue evaluado en su eficacia frente al voriconazol para el tratamiento de la AI (Tejeda, Salso, y Barberán, 2016).

Adicional a las infecciones micóticas oportunistas previamente mencionadas, existen patologías menos frecuentes que incluyen las producidas por otros hongos hialinos. Es el caso de la infección producida por *Fusarium spp*, descrita también en individuos inmunocompetentes pero fundamentalmente en pacientes inmunosuprimidos severamente en el caso de infecciones diseminadas; esto dificulta su manejo teniendo en cuenta que adicionalmente, la respuesta a los antifúngicos es variable y se han descrito casos de resistencia (Skiada et al., 2017). La

anfotericina B con los azoles más recientes como el voriconazol en combinación, son una alternativa y en algunos casos el posconazole (Tupaki , 2018). En relación con género *Scedosporium spp* considerando por su relevancia *Scedosporium boydii* se ha observado una susceptibilidad variable a itraconazol, voriconazol, posaconazol y las equinocandinas; sin embargo, se recomienda el voriconazol como terapia de primera línea (Skiada et al., 2017).

Resistencia Antifúngica

La resistencia antifúngica se ha convertido en una creciente amenaza en los pacientes que presentan infecciones causadas por hongos ya que causan falla terapéutica e incremento de la mortalidad. La condición de inmunosupresión facilita el desarrollo de infecciones micóticas incrementándose el uso de antimicóticos y facilitando el desarrollo de resistencias, por esta razón se recomienda la realización de pruebas in vitro para conocer su sensibilidad y elegir el tratamiento más apropiado (Rivero, 2019).

La resistencia a los antifúngicos se origina entre otros factores por su uso desmedido, dificultando el tratamiento de las Micosis Oportunistas, pudiéndose generar por sobreexpresión de la diana del medicamento, la sustitución de aminoácidos y la activación de bombas de salida. Surge de dos formas: la intrínseca que se genera de forma natural y la adquirida que se ocasiona por terapias de largo plazo, o por una profilaxis generalizada, entre otros. Adicionalmente se deben considerar factores relacionados con el tratamiento de las infecciones micóticas como la elección adecuada del tratamiento antifúngico, la historia clínica que presente el paciente y que tenga la dosificación adecuada, así como tener en cuenta que en algunos casos los antifúngicos repetidos a menudo o una profilaxis reiterada hacen que la elección de fármacos no sea la adecuada, ya que los hongos pueden ocasionar una disminución de concentración del medicamento (Houšť et al., 2020).

Es importante considerar el uso a nivel agrícola de pesticidas para mejorar la producción de sus sembrados, ya que uno de los grandes problemas que atraviesa esta labor son los fitopatógenos fúngicos y que son tratados con fungicidas azoles. Se sugiere que a nivel ambiental se pueden diseminar cepas resistentes a los azoles de *Aspergillus spp* desde el entorno agrícola, considerando que se han encontrado cepas resistentes en pacientes con tratamiento previo con azoles debido a Aspergillosis crónica pero también cepas resistentes en pacientes sin tratamiento. Estas cepas presentan resistencia debido a alteraciones en el gen *cyp51A* que genera alteraciones en la enzima CYP51A lo que produce un cambio en la afinidad del azol por la enzima causando tolerancia. Ese mecanismo de resistencia se ha encontrado en cepas de *Aspergillus fumigatus* en entorno agrícola, así como en pacientes con cuadros producidos infecciosos por este hongo. Los problemas de resistencias han ido en aumento por la mezcla de diferentes fungicidas y/o por su aumento en la dosis de riego, esto trae consecuencias graves en el tratamiento de Micosis Oportunistas. Se ha verificado que los azoles se encuentran por bastante tiempo activos en nichos ecológicos como entornos acuáticos y suelos agrícolas, además de ser utilizado en la conservación de materiales como la madera, es por ello que los pacientes puedan inhalar esporas resistentes. Se deben entonces buscar alternativas que permitan combatir los fitopatógenos, o modificar, combinar o reutilizar los pesticidas actuales con medicamentos aprobados por la FDA y así disminuir este tipo de riesgos (Berger, El Chazli, Babu, y Coste, 2017).

La acción de los azoles en las Micosis Oportunistas levaduriformes como las producidas por *C albicans* se realiza mediante la inhibición de la enzima diana lanosterol 14 – α – esterol desmetilasa, quien realiza la conversión de lanosterol en ergosterol; como primer mecanismo de resistencia se encuentra la actividad de bombas de efluencia con múltiples fármacos dando como resultado concentraciones reducidas de fármaco. El segundo mecanismo de resistencia es la

alteración o regulación positiva de la enzima, que está regulada por el gen ERG11, que genera una alteración de la unión de los azoles al sitio enzimático por lo tanto las concentraciones terapéuticas no inhiben la síntesis del ergosterol. Como tercer mecanismo tenemos que al mutarse el gen ERG3 anula los efectos de los azoles y esta se da por la formación de 14 – α metil – 3,6 – diol a partir del 14 – α – metilfecosterol (Sanguinetti, Posteraro, y Lass - Flörl, 2015). Problemas de resistencia similares han sido encontrados para el género *Aspergillus spp* específicamente relacionados con la alteración o sobreexpresión del gen diana del fármaco, ERG11 / cyp51A / cyp51B, que genera una alteración en la unión de los azoles (Revie, Iyer , Robbins, y Cowen, 2018).

En relación con los triazoles, existe gran preocupación en el ámbito clínico. Las pruebas *in vitro* han mostrado una resistencia cruzada de isavuconazol para cepas de *Aspergillus spp* con mutaciones en el gen Cyp51A resistentes a otros antifúngicos como itraconazol, posaconazol y voriconazol (Dustin , Dimondi, Johnson, Travis , y Richard , 2016).

Con respecto a los polienos la resistencia antifúngica es poco común, y la anfotericina B se ha conservado como la línea de tratamiento en las Micosis Oportunistas por su amplio espectro de actividad, sin embargo se conoce de la existencia de resistencia asociadas con el ergosterol, asociado a la acción del medicamento. Se han descrito en relación con estas las deleciones de genes biosintéticos de ergosterol como una doble pérdida de los genes ERG3 (esterol desaturasa C-5) y ERG11 (lanosterol 14 α -desmetilasa) asociadas con levaduras específicamente *Cándida albicans*. En relación con hongos filamentosos como *Aspergillus terreus*, se describe resistencia intrínseca para anfotericina B si bien el mecanismo no ha sido claramente definido, igual es el caso de *Fusarium spp* y *Scedosporium spp* (Posch , Blatzer, Wilflingseder, y Lass-Flörl, 2018).

Las equinocandinas tienen como mecanismo de acción inhibir la β (1,3) D – glucano sintasa, esta es la enzima responsable de la biosíntesis de β (1,3) D – glucano, que es un elemento importante en la pared celular de los hongos; la resistencia de las equinocandinas relacionada con especies del género *Cándida spp*, se ha visto asociada con mutaciones puntuales, estas se agrupan en 2 regiones muy conservadas llamadas regiones de puntos calientes asociadas a la síntesis de la enzima y una de sus dos subunidades específicamente FKS1 (Sanguinetti et al., 2015). La resistencia a las equinocandina está en reemplazar los aminoácidos en las subunidades FKS1 y FKS2 de la glucano sintasa. Lo anterior se ha visto asociado con hongos filamentosos como especies de *Fusarium spp*, *F. solani*, *F. oxysporum* y el complejo *F. fujikuroi* así como especies de *Scedosporium spp* (Houšť et al., 2020).

Con relación a las Mucormicosis, el *Rhizopus oryzae* es considerado una de las especies más prevalentes en su producción, siendo importante establecer que para este grupo de Micosis varios antifúngicos utilizados no tienen actividad, es el caso del fluconazol y el voriconazol. Específicamente en el caso del *R oryzae*, el estudio realizado por Macedo y col 2018, cuyo objetivo fue evaluar el mecanismo de acción por el cual se establece la resistencia intrínseca del hongo a los azoles específicamente fluconazol y voriconazol, se estableció que el gen *CYP51A* es el único responsable de la resistencia intrínseca a los azoles. Es importante recordar que los agentes azólicos inhiben la síntesis de ergosterol al interactuar con las 14- α esterol desmetilasas, codificadas en los hongos por los genes CYP51 (Macedo et al., 2018).

Perspectivas de tratamiento de las Micosis Oportunistas desde las plantas medicinales

Plantas Medicinales como alternativa terapéutica

La medicina tradicional se fundamenta en el uso terapéutico de las plantas medicinales independientes o en combinación con otras alternativas de tratamiento. Los extractos de las plantas se utilizan en diversas formas de preparación, para optimizar en muchos casos el estado de salud. Según la OMS, los medicamentos botánicos toman de las plantas los principios activos y su uso está ampliamente reconocido como eficaz. La medicina tradicional se utiliza desde el principio de los tiempos para curar o aliviar las enfermedades, dando lugar a los fitofármacos, además su costo bajo y sus índices de toxicidad normalmente bajos, en comparación con los productos de síntesis facilita su uso. En ocasiones la población rural manifiesta que la alternativa inicial que tiene para atender su dificultad de salud es el tratamiento con plantas (Gallegos, 2016).

La OMS especifica la medicina tradicional como un conjunto de conocimientos, actitudes y prácticas, fundados en creencias, conceptos y experiencias indígenas pertenecientes a diversas culturas, por lo tanto, la medicina convencional con el paso del tiempo está siendo mucho más receptiva al uso de antimicrobianos y otro tipo de fármacos derivados de la naturaleza ya que los medicamentos tradicionales se han hecho inefectivos (García, Rivas y Leos, 2016).

La medicina tradicional ha sido la única opción de curación y prevención de enfermedades en comunidades indígena, de pobreza extrema o aquellas que carecen del servicio de salud. La OMS evaluó el éxito que puede brindar la medicina tradicional y dando paso a nuevas estrategias dio como periodo de investigación del 2014 al 2023, estableció un objetivo para los países

pertenecientes: aprovechar las posibles contribuciones de plantas medicinales orientadas en la salud y bienestar del paciente y con una cobertura universal, promover la utilización segura de esta medicina mediante la reglamentación, investigación e integración de sus prácticas medicinales y el desarrollo de las políticas, reglamentos y directrices a seguir para satisfacer las necesidades de cada país. Esto ayudara a desarrollar políticas que incluyan la medicina tradicional a los sistemas de salud (OMS, 2013).

El uso de las plantas medicinales ha ido en expansión, los países que se encuentran en vía de desarrollo dependen de la medicina tradicional en su atención primaria, inclusive en países desarrollados se han incluido las terapias naturales; es el caso de China desde que su fundación como República Popular de China ha avanzado en forma sostenida, generando así la atención en hospitales con un departamento dedicado a la medicina tradicional. En este país la fitoterapia es una de las más amplias ya que cuenta con más de 7.000 tipos de plantas medicinales, totalmente documentadas y de uso continuo, la medicina tradicional china (MTC) ha hecho que este tipo de medicina sea utilizado a nivel mundial. En la elaboración de medicamentos no solo se tiene en cuenta el principio activo de las plantas sino la valoración que le ha dado el uso de la población actual (López, 2003).

La ciencia que estudia los principios activos de las plantas se llama farmacognosia, que permite buscar alternativas para su uso terapéutico y tener un alto desarrollo tanto en la industria farmacéutica como en la medicina. Farmacognosia significa “conocimiento de los fármacos” y está enfocada en estudiar las especies que existen de plantas medicinales desde su historia, sus partes, su aplicación y de igual forma su recolección, conservación, preparación, determinar su uso evaluando sus componentes químicos y por ende su actividad farmacológica y su debida comercialización. Además de estudiar las sustancias que posean efectos terapéuticos, se enfoca

en el análisis de moléculas para la creación de compuestos más potentes como hormonas esteroides, anestésicos locales y antibióticos. En la integración de otros métodos como es el cultivo *in vitro* se ha permitido extraer otras sustancias activas de vegetales, animales, protistas y de algunos hongos, teniendo esto un gran impacto en la industria químico – farmacéutica. Estas investigaciones han tomado tal fuerza que representan un objetivo principal en la lucha contra enfermedades como el SIDA, cáncer, depresión, entre otras, mediante los principios activos utilizados de las plantas medicinales (Cortez et al., 2004).

En las plantas medicinales los que realmente tienen actividad como posibles medicamentos son los metabolitos secundarios, que son metabolitos especiales y no participan en los procesos fisiológicos básicos de la planta. Son sustancias ecológicas muy eficaces, que se pueden encontrar en las vacuolas, en la periferia o centro de los orgánulos citoplasmáticos. Entre ellos se encuentran los alcaloides, saponinas, flavonoides y quinonas (García, 2004).

La disciplina que estudia la relación existente entre el hombre y las plantas se llama etnobotánica, en medicina tradicional la OMS la ha definido como la suma total de conocimientos, procedimientos, creencias y técnicas utilizadas por los indígenas de todo tipo de tribus para el manejo de la salud, de igual forma en la prevención, diagnóstico, tratamientos o mejoras tanto físicas como mentales, utilizando como nombres medicina alternativa, medicina tradicional o medicina no convencional. En Colombia este tipo de ciencia ha sido más utilizada a nivel de los pueblos que de ciudades, contando en este país con más de 2.000 especies de plantas medicinales aún desconocidas por la ciencia. Desde la época del Sabio Caldas con su Expedición Botánica se inició con esta labor investigativa, dando paso en la época actual con extractos de plantas ya utilizados en la industria farmacéutica. Es por ello que desde ya se ha planteado a los farmacéuticos tanto a nivel nacional como internacional efectuar sistemas de recuperación,

conservación y protección de estas especies para así garantizar la sostenibilidad de las mismas (Puyo, 2018).

Las plantas medicinales frente a Micosis Oportunistas

En la Declaración de Beijing y Alma ATA realizada en 1978 sobre Atención Primaria en Salud (APS) y adoptada en el congreso de la OMS, oficializa la medicina tradicional como un elemento fundamental en la APS, con énfasis para los países que se encuentran en vía de desarrollo. De igual forma se declara que todos los entes gubernamentales, profesionales de la salud, y trabajadores sanitarios sean veladores del buen cumplimiento del uso de la medicina tradicional para contribuir así al mejoramiento en la salud de las personas. El segundo país a nivel mundial considerado con diversidad de especies vegetales es Colombia, ya que hay aproximadamente 6.000 especies con propiedades medicinales. Este tipo de comercio de plantas medicinales es muy reconocido en los mercados populares, como en la ciudad de Bogotá D.C. donde se trabaja ampliamente en las plazas de mercado con un conocimiento etnobotánico que ha sido transmitido a través de varias generaciones (Giraldo, Bernal, Morales, Pardo, Gamba y Molano, 2015).

En las comunidades rurales donde el acceso a la salud y medicamentos en algunos casos es muy remoto han utilizado plantas para enfermedades infecciosas y de esta manera han aprovechado la diversidad botánica con la que cuenta el entorno, convirtiéndose a través de los años esta medicina tradicional en una alternativa accesible y con precios adecuados. Las presentaciones más comunes para el uso de las plantas son extractos, emplastos, e infusiones. En Colombia se han publicado estudios etnobotánicos y el Estado Colombiano ha reconocido estos conocimientos como de alta importancia y se ha enfocado en mejorar la calidad de vida de

las comunidades campesinas, afrodescendientes e indígenas para fortalecer y promover este conocimiento ancestral a nivel medicinal (Pabón, Rodríguez y Hernández, 2017).

En la diversidad botánica con la que contamos, podemos ver que las plantas medicinales brindan un grupo de sustancias con un espectro de acción bastante extenso debido a sus diferentes estructuras químicas. En las primeras civilizaciones que existieron tanto en el medio Oriente como en África y Europa el uso de aceites esenciales de las plantas era muy común para el tratamiento de diversas enfermedades, estos eran obtenidos de hierbas y especias. El objetivo de encontrar antifúngicos en las plantas medicinales es lograr alternativas terapéuticas para el tratamiento de las Micosis ya que los tratamientos químicos son eficaces, pero con el paso del tiempo y su continuo uso han creado resistencias a estos. Se estudia la actividad antimicrobiana o antifúngica de los aceites esenciales ya que por las propiedades entre otros de los terpenos / terpenoides y su bajo peso molecular, son capaces de alterar la membrana celular, causando la muerte celular del hongo. Uno de los compuestos es el timol, que es uno de los componentes del tomillo, donde se ha comprobado que frente al *Aspergillus spp*, presenta actividad inhibiendo su crecimiento siendo potencialmente útil para el tratamiento de la aspergilosis; de igual manera el transanetol, es un componente principal del aceite de anís, y ha demostrado actividad antifúngica contra el hongo filamentoso *Mucor spp*. No obstante, faltan más estudios del uso de aceites esenciales, pero se está en continua búsqueda para contrarrestar los hongos filamentosos patógenos y así ampliar las alternativas terapéuticas para su tratamiento dadas las necesidades incrementadas por la resistencia antifúngica presentes hoy en la medicina convencional (Nazzaro, Fratianni, Coppola, y De Feo, 2017).

Tomando el conocimiento que se tiene de las plantas como alternativa terapéutica, además del conocimiento etnobotánico, se deben incluir especies de plantas en el proceso de hallazgo de más

fármacos. En el centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se ha incluido como amenaza fúngica a *Aspergillus spp* que presenta resistencia a los antifúngicos ligada con la exposición a fungicidas ambientales, así la resistencia al fluconazol ha impulsado la investigación en medicamentos naturales. Las plantas para preservarse contra la herbivoría e infecciones por microbios, han desarrollado un mecanismo de defensa químico compuesto por numerosos metabolitos secundarios, creando así inmunidad innata. Estos metabolitos se clasifican según su función, si son activos en los tejidos vegetales se conocen como fitoanticipinas que pueden ser encontradas en productos como la Avena, que produce saponinas y estas a su vez crean una resistencia contra los hongos del suelo, útiles para identificar, desarrollar y aislar nuevos extractos químicos para la creación de medicamentos antifúngicos; o si su respuesta es a la exposición microbiana se conocen como fitoalexinas (Márquez y Quave , 2020).

Los aceites esenciales de las plantas que se han estudiado y que se encuentran aún en estudio podrían ser una solución a los fracasos terapéuticos por las resistencias antifúngicas existentes a la fecha, algunas de las propiedades farmacológicas con que cuentan los aceites esenciales son extraídos de las partes de las plantas como las hojas, raíces y flores, llegando a tener propiedades antifúngicas, antiinfecciosas, o antioxidantes, muchas de las moléculas que contienen estas plantas son terpenoides y fenilpropanoides dándoles una actividad terapéutica. Los aceites que han sido estudiados por presentar una potencial actividad antifúngica incluyen el aceite de tomillo (*Thymus vulgaris*) rico en timol y carvacrol; aceite del árbol de té (*Melaleuca alternifolia*) con abundancia en terpenos tiene efecto contra los hongos filamentosos; aceite de menta (*Mentha*) o clavo (*Syzygium aromaticum*) se encuentran en estudio y han presentado actividad antifúngica; aceite de orégano (*Origanum vulgare*) es considerado antioxidante,

antidiabético, antifúngico y antiinflamatorio; aceite de poleo (*Mentha pulegium*) es antiséptico, antioxidante y antimicrobiano; aceite de romero (*Salvia rosmarinus*) es anticancerígeno, antiinflamatorio, antioxidante, antimicrobiano; aceite de eucalipto (*Eucalyptus*) ha demostrado eficacia frente al *Aspergillus*; aceite de canela (*Cinnamomum verum*) se encuentra en estudio ya que sus compuestos han dado resultados antifúngicos y el aceite de comino (*Cuminum cyminum*) es utilizado en la india y se está analizando su actividad antifúngica. (D'agostino, Tesse, Frippiat, Machouart y Debourgogne, 2019).

Conclusiones

En los últimos años se ha venido observando y aumentando las Micosis, sobre todo las de tipo oportunista especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades de base severa como diabetes, entre otras y terapias prolongadas con riesgo de una infección fúngica invasiva, que ha generado aumento de morbilidad y mortalidad. En el mercado actual se tienen como medicamentos para contrarrestar este tipo de Micosis los azoles como: fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol. En el grupo de las equinocandinas tenemos: flucitosina.

Adicionalmente la anfotericina B ha sido tradicionalmente usada. Estos son medicamentos eficaces pero relativamente tóxicos; en la actualidad se cuenta con nuevos triazoles específicamente el isavuconazol, y equinocandinas menos tóxicos y potentes que se recomiendan como terapia de primera elección para algunas de las Micosis Oportunistas. Estos fármacos en algunos casos permiten tratar las Micosis Oportunistas por vía oral. En los tiempos actuales la aparición de resistencia a los antifúngicos por el incremento de su uso, no solo a nivel clínico sino agrícola, ha impulsado el estudio de nuevas moléculas para combatir las Micosis Oportunistas. Por lo tanto, se ha venido analizando y estudiando las sustancias derivadas de plantas, como los extractos hidroalcohólicos o los aceites esenciales, ya que la misma planta puede proporcionar sustancias con un espectro de acción amplio, esto debido a su diferente estructura química y se ha generado interés en la aplicación de sustancias naturales ya utilizadas a lo largo de los siglos para el tratamiento de Micosis Oportunistas.

Bibliografía

- Al-Hatmi, A., Meis, J., y Sybren de Hoog, G. (2016). *Fusarium* : diversidad molecular y resistencia intrínseca a los fármacos. *Plos Pathogens*, 12(4), 1-8.
doi.org/10.1371/journal.ppat.1005464
- Azanza Pe, J. (2016). Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(3), 140 -144. doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.004
- Berger, S., El Chazli, Y., F. Babu, A., & T. Coste, A. (2017). Resistencia a los azólicos en *Aspergillus fumigatus* : ¿una consecuencia del uso de antimicóticos en la agricultura? *Frontiers en Microbiología*. 8(1), 1.1024. doi.org/10.3389/fmicb.2017.01024
- Blanco, J., González Barcala, F., Álvarez Moure, M., González Mao, M., Temes, E., & Guerra, J. (2011). Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Scielo*.34(1). Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000100013&lng=es&tlng=es.
- Bonifaz Trujillo, J. (2015). *Candidiosis. en Micología médica básica*. Madrid,España: McGRAW-HILL.
- Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica*. México: McGrawHill.
- Castro Jiménez, N. (29 de julio de 2016). Medicina, médicos y enfermedades del Antiguo Egipto. Recuperado de <https://egiptologia.com/medicina-medicos-enfermedades-antiguo-egipto/>

- Chang, Y.-L., Yu, S.-J., Heitman, J., Wellington, M., & Chen, Y.-L. (2016). Nuevas facetas de la terapia antifúngica. *Virulencia*, 8(2), 222 - 236. doi.org/10.1080/21505594.2016.1257457
- Chowdhary, A., Meis, J., Guarro, J., Verweij, P., Cornely, O., & Cuenca Estrella, M. (2014). Guía clínica conjunta ESCMID y ECMM para el diagnóstico y manejo de la feofifomicosis sistémica: enfermedades causadas por hongos negros. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(3), 47 - 75. doi.org/10.1111/1469-0691.12515
- Cortés, J. (2010). Micosis en Colombia, un momento para discutir sobre el tema. *Infectio*, 14(52), 597- 598. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-micosis-colombia-un-momento-discutir-S0123939210701260>
- Cortez Gallardo, V., Macedo Ceja, J., Hernández Arroyo, M., Arteaga Aureoles, G., Espinosa Galván, D., & Rodríguez Landa, J. (2004). Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. *Revista Biomedica*, 15(2), 123 - 136. Recuperado de <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/381/393>
- D'agostino, M., Tesse, N., Fripiat, J., Machouart, M., & Debourgogne, A. (2019). Aceites esenciales y sus compuestos activos naturales que presentan propiedades antifúngicas. *Moléculas*, 24(20). 1-3713. doi.org/10.3390/molecules24203713
- Dos Santos Schlottfeldt, F., Marques Fernandes, S., Malisani Martins, D., Cordero, P., Dezoti da Fonseca, C., Watanabe, M., & Fernandes Vattimo, M. (2015). Prevención de la nefrotoxicidad por anfotericina B usando fito. *Revista de la Escuela de Enfermería de la USP*, 49(1). 73-77. doi.org/10.1590/S0080-623420150000700011.

- Dustin T, W., Dimondi, V., Johnson, S., Travis M, J., & Richard H , D. (2016). Papel del isavuconazol en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas. *Ther Clin Risk Manag*, 12(1), 1197 - 1206. doi.10.2147 / TCRM.S90335
- Fortún, J., Meije, Y., Fresco, G., & Moreno, S. (2012). Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(4), 201 - 208. doi.10.1016/j.eimc.2011.12.005
- Fosses Vuong, M., & Waymack, J. (2020). Aspergilosis. New York, EU.: *StatPearls*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482241/>
- Gallegos Zurita, M. (2016). Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 77(4). Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400002
- García Hernández, D. G., Rivas Morales, C., & Leos Rivas, C. (2016). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: OmniaScience.
- García, D. (2004). Los metabolitos secundarios de las especies vegetales. *Pastos y Forrajes*, 27(1), 1 - 12. Recuperado de <https://payfo.ihatuey.cu/index.php?journal=pasto&page=article&op=view&path%5B%5D=795&path%5B%5D=297>
- Giraldo Quintero, S., Bernal Lizarazú,, M., Morales Robayo, A., Pardo Lobo, A., & Gamba Molano, L. (2015). Descripción del uso tradicional de plantas medicinales en mercados populares de Bogotá, D.C. *Nova*, 73 - 80. Recuperado de <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/1707/1960>

González, M. (07 de mayo de 2020). *centrodeestudiosmicologicosasturianos*.

centrodeestudiosmicologicosasturianos:

<http://www.centrodeestudiosmicologicosasturianos.org/?p=29456>

Herrick, E., & Hashmi, M. (2020). Antifúngico, inhibidores de la síntesis de ergosterol

(conazoles). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551581/>

Houšť, J., Spížek, J., & Havlíček, V. (2020). Medicamentos antimicóticos. *Metabolites*, 10(3).

Recuperado de <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/3/106/htm#B73-metabolites-10-00106>

Jain, P., Nagarajan, P., Prayag, P., Benton, C., Kadia, T., Groisberg, R., . . . Pemmaraju, N.

(2016). Infección mixta angioinvasiva por *exserohilum* y *scedosporium* en un paciente con AML. *American Journal of Hematology*, 92(1). doi.org/10.1002/ajh.24455

Klugmann, K. (2012). Boletín de medicamentos esenciales. (28 y 29), 36. Recuperado de

<http://digicollection.org/hss/es/d/Js2250s/1.html>

Köhler, J., Casadevall, A., & Perfecto, J. (2015). El espectro de hongos que infecta a los

humanos. doi.org/10.1101/cshperspect.a019273

López Luengo, M. (2003). Las plantas medicinales en la medicina tradicional china. *Offarm*,

22(2), 100 - 102. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-plantas-medicinales-medicina-tradicional-13043202>

Macedo, D., Leonardelli, F., Dudiuk, C., Theill, L., Cabeza, M., Gamarra, S., & García Efron,

G. (2018). Confirmación molecular del vínculo entre la región codificadora del gen CYP51A de *Rhizopus oryzae* y su resistencia intrínseca al voriconazol y fluconazol.

- American Society For Microbiology*. 62 (8) 1-11. Recuperado de <https://aac.asm.org/content/62/8/e00224-18.short>
- Márquez, L., & Quave, C. (2020). Prevalencia y desafíos terapéuticos de la resistencia a los fármacos fúngicos: papel de las plantas en el descubrimiento de fármacos. *Antibióticos*, 9(4). 18-34. doi.org/10.3390/antibiotics9040150
- Mendoza, L., Vilela, R., Voelz, K., Ibrahim, A., Voigt, K., & Lee, S. (2015). Patógenos fúngicos humanos de mucorales y entomoftorales. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 34-56. 34(2). doi.org/10.1101/cshperspect.a019562
- Moreno González, G., Ricart de Mesones, A., Tazi Mezalek, R., Marron Moya, M., Rosell, A., & Mañez, R. (2016). Aspergilosis pulmonar invasiva con infección diseminada en paciente inmunocompetente. *Revista Respiratoria Canadiense*. 8(1). 1-4. doi.org/10.1155/2016/7984032
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., & De Feo, V. (2017). Aceites esenciales y actividad antifúngica. *Choices of the Journal*, 10(4). 1-86. doi.org/10.3390/ph10040086
- OMS. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. New York. OMS. Recuperado de https://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/
- Ortiz Mayorga, J. L., Pineda Rodríguez, I. G., Dennis, R. J., & Porras, A. (2019). Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. *Biomédica*, 39(1). 102-112. Recuperado de <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4061>

- Pabón, L., Rodríguez, M., & Hernández Rodríguez, P. (2017). Plantas medicinales que se comercializan en Bogotá (Colombia) para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 16(6), 529 - 546. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/856/85653615002.pdf>
- Pilmis, B., Alanio, A., Lortholary, O., & Lanternier, F. (2018). Avances recientes en la comprensión y el tratamiento de la mucormicosis [versión 1; revisión por pares: 2 aprobados]. *F1000 Research*. 7(1). 1-6. Recuperado de <https://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=https://f1000research.com/articles/7-1429&prev=search&pto=aue>
- Posch, W., Blatzer, M., Wilflingseder, D., & Lass-Flörl, C. (2018). *Aspergillus terreus* : nuevas lecciones aprendidas sobre la resistencia a la anfotericina B. *Medical Mycology*, 56, 573 - S82. Recuperado de https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S73/4925972
- Prats, G. (2012). Micología General. En *Microbiología y Parasitología Médicas*. Colombia Editorial Medica Panamericana.
- Puyo, C. (2018). *La Etnobotánica un legado ancestral, que debe ser recuperada en beneficio de las nuevas generaciones*. (Tesis de grado). Recuperado de <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/17810/PuyoAnacondaClaudiaMilena2018.pdf?sequence=2>
- (Raksha, Urhekar y Singh (2018). Pilot study on identification of *Aspergillus* species and its antifungal drug sensitivity testing by disc diffusion method - *Scientific*. 3(1). 1-13. Recuperado de https://www.researchgate.net/figure/Showing-Aspergillus-fumigatus-in-LPCB-mount_fig2_301357823.

- Revankar, S., Baddley, J., A Chen, S., Kauffman, C., Slavin, M., Vázquez, J., . . . Pappas, P. (2017). Un estudio prospectivo internacional de feofifomicosis del Grupo de estudio de micosis: un análisis de 99 casos probados / probables. *Enfermedades Infecciosas del Foro Abierto*, 4(4). 1.4. doi.org/10.1093/ofid/ofx200
- Revie, N., Iyer , K., Robbins, N., & Cowen, L. (2018). Resistencia a fármacos antifúngicos: evolución, mecanismos e impacto. *Opinión Actual en Microbiología*, 45(1), 70 - 76. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369527417300875?via%3Dihub#!>
- Rivero Menéndez, O. (2019). *Estudio de la resistencia a los antifúngicos en hongos patógenos humanos*. España. Dialnet. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=254074>
- Rodríguez Pava, C. N., Zarate Sanabria, A. G., & Sánchez Leal, L. C. (2017). Actividad antimicrobiana de cuatro variedades de plantas frente a patógenos de importancia clínica en Colombia. *Unicolmayor*, 15(27), 119 - 128. Recuperado de <https://revistas.unicolmayor.edu.co/index.php/nova/article/view/582/949>
- Sánchez Giler , S., Garcia Regalado, J., & Marcillo Gavilanez, J. (2017). Susceptibilidad antifúngica de *Cryptococcus neoformans* al fluconazol en pacientes con VIH y síndrome neurológico. E. Sanchez, R. Garcia y J. Marcillo. (Eds), *Investigaciones cualitativas en Ciencia y tecnologia* (pp- 311-321). Alicante, España. Área de Innovacion y Desarrollo.

- Sanguinetti, M., Posteraro, B., & Lass - Flörl, C. (2015). Resistencia a fármacos antifúngicos entre especies de *Candida* : mecanismos e impacto clínico. *Mycoses*, 58(52), 2 - 13. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.12330>
- Saxena, S., Gee, J., Klieger, S., Kajon, A., Petersen, H., Zaoutis, T., & Fisher, B. (2018). Enfermedad fúngica invasiva en receptores de trasplantes de órganos sólidos pediátricos. *Revista de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas* , 7(3), 219 - 225. doi.org/10.1093/jpids/pix041
- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari-Apiranthitou, M. (2017). Agentes infecciosos fungicos raros: un enemigo al acecho. *F1000*. 6(1). 1-25. doi.org/10.12688/f1000research.11124.1
- Spitzer, M., Robbins, N., & Wright, G. (2016). Estrategias combinatorias para combatir las infecciones fúngicas invasivas. *Virulencia*, 8(2), 169 - 185. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1196300>
- Tejeda, M., Salso, S., & Barberán, J. (2016). Aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes no neutropénicos. *Rev Esp Quimioter*. 1(1). 1-56. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608316/>
- Tortora, G., Funke, B., & Case, C. (2017) En *Introducción a la Microbiología Medica Panamericana*. Recuperado de <https://www.medicapanamericana.com/co/libro/introduccion-a-la-microbiologia>
- Tupaki-Sreepurna , A. (2018). *Fusarium* : el patógeno versátil. *Revista India de Microbiología Médica*, 36 (1), 8 - 17. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_24

Wong, E., & Revankar, S. (2016). Moldes Dematiáceos. *Clínicas de enfermedades infecciosas de América del Norte*, 30(1), 165 - 178. doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.007

Resumen Analítico en Educación – RAE

1. Información General

Tipo de documento	Trabajo de grado
Acceso al documento	Universidad Nacional Abierta y a Distancia - UNAD
Título del documento	Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares oportunistas tratamiento actual y perspectivas desde las plantas medicinales
Autor	Maritza Cortés
Palabras Clave	Antifúngicos, Resistencia a los antifúngicos, Micosis, Plantas medicinales, Aspergillosis, Mucormicosis, faeohifomicosis y hialohifomicosis.

2. Descripción

<p>En la actualidad, el aumento de casos de infecciones micóticas y la aparición de resistencia así como el limitado número de moléculas con actividad antimicótica existentes, evidencian la necesidad de explorar nuevas moléculas para el tratamiento de estas infecciones. La importancia de la medicina tradicional aceptada por estamentos internacionales como la OMS y de los recursos derivados de las plantas medicinales como fuente de nuevas moléculas o productos lleva a trabajar en la exploración de nuevas fuentes de antimicóticos. De acuerdo a ello es el enfoque de este estudio las Micosis Oportunistas causada por hongos pluricelulares, el tratamiento actual y perspectivas desde las plantas medicinales, además establecer la presencia de plantas promisorias para futuros estudios.</p>

3. Fuentes

La monografía se estructura de la siguiente manera:

- Al-Hatmi, A., Meis, J., y Sybren de Hoog, G. (2016). *Fusarium* : diversidad molecular y resistencia intrínseca a los fármacos. *Plos Pathogens*, 12(4), 1-8. doi.org/10.1371/journal.ppat.1005464
- Azanza Pe, J. (2016). Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(3), 140 -144. doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.004
- Berger, S., El Chazli, Y., F. Babu, A., & T. Coste, A. (2017). Resistencia a los azólicos en *Aspergillus fumigatus* : ¿una consecuencia del uso de antimicóticos en la agricultura? *Frontiers en Microbiologia*. 8(1), 1.1024. doi.org/10.3389/fmicb.2017.01024
- Blanco, J., González Barcala, F., Álvarez Moure, M., González Mao, M., Temes, E., & Guerra, J. (2011). Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Scielo*.34(1). Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000100013&lng=es&tlng=es.
- Bonifaz Trujillo, J. (2015). *Candidiosis. en Micología médica básica*. Madrid, España: McGRAW-HILL.
- Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica*. México: McGrawHill.
- Castro Jiménez, N. (29 de julio de 2016). Medicina, médicos y enfermedades del Antiguo Egipto. Recuperado de <https://egiptologia.com/medicina-medicos-enfermedades-antiguo-egipto/>
- Chang, Y.-L., Yu, S.-J., Heitman, J., Wellington, M., & Chen, Y.-L. (2016). Nuevas facetas de la terapia antifúngica. *Virulencia*, 8(2), 222 - 236. doi.org/10.1080/21505594.2016.1257457
- Chowdhary, A., Meis, J., Guarro, J., Verweij, P., Cornely , O., & Cuenca Estrella , M. (2014). Guia clínica conjunta ESCMID y ECOMM para el diagnóstico y manejo de la feofifomicosis sistémica: enfermedades causadas por hongos negros. *Clinical Microbiology and infection* , 20(3), 47 - 75. doi.org/10.1111/1469-0691.12515
- Cortés, J. (2010). Micosis en Colombia, un momento para discutir sobre el tema. *Infectio*, 14(52), 597- 598. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-micosis-colombia-un-momento-discutir-S0123939210701260>
- Cortez Gallardo, V., Macedo Ceja, J., Hernández Arroyo, M., Arteaga Aureoles, G., Espinosa Galván, D., & Rodríguez Landa, J. (2004). Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. *Revista Biomedica*, 15(2), 123 - 136. Recuperado de <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/381/393>
- D'agostino, M., Tesse, N., Frippiat, J., Machouart, M., & Debourgogne, A. (2019). Aceites esenciales y sus compuestos activos naturales que presentan propiedades antifúngicas. *Moléculas* , 24(20). 1-3713. doi.org/10.3390/molecules24203713
- Dos Santos Schlottfeldt, F., Marques Fernandes, S., Malisani Martins , D., Cordero, P., Dezoti da Fonseca, C., Watanabe, M., & Fernandes Vattimo, M. (2015). Prevención de la nefrotoxicidad por anfotericina B usando fito. *Revista de la Escuela de Enfermería de la USP*, 49(1). 73-77. doi.org/10.1590/S0080-623420150000700011.
- Dustin T, W., Dimondi, V., Johnson, S., Travis M, J., & Richard H , D. (2016). Papel del isavuconazol en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas. *Ther Clin Risk Manag*, 12(1), 1197 - 1206. doi.10.2147 / TCRM.S90335

- Fortún, J., Meije, Y., Fresco, G., & Moreno, S. (2012). Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(4), 201 - 208. doi.10.1016/j.eimc.2011.12.005
- Fosses Vuong, M., & Waymack, J. (2020). Aspergilosis. New York, EU.: *StatPearls*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482241/>
- Gallegos Zurita, M. (2016). Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 77(4). Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400002
- García Hernández, D. G., Rivas Morales, C., & Leos Rivas, C. (2016). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: OmniaScience.
- García, D. (2004). Los metabolitos secundarios de las especies vegetales. *Pastos y Forrajes*, 27(1), 1 - 12. Recuperado de <https://payfo.ihatuey.cu/index.php?journal=pasto&page=article&op=view&path%5B%5D=795&path%5B%5D=297>
- Giraldo Quintero, S., Bernal Lizarazú, M., Morales Robayo, A., Pardo Lobo, A., & Gamba Molano, L. (2015). Descripción del uso tradicional de plantas medicinales en mercados populares de Bogotá, D.C. *Nova*, 73 - 80. Recuperado de <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/1707/1960>
- González, M. (07 de mayo de 2020). *centrodeestudiosmicologicosasturianos*. centrodeestudiosmicologicosasturianos: <http://www.centrodeestudiosmicologicosasturianos.org/?p=29456>
- Herrick, E., & Hashmi, M. (2020). Antifúngico, inhibidores de la síntesis de ergosterol (conazoles). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551581/>
- Houšť, J., Spížek, J., & Havlíček, V. (2020). Medicamentos antimicóticos. *Metabolites*, 10(3). Recuperado de <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/3/106/htm#B73-metabolites-10-00106>
- Jain, P., Nagarajan, P., Prayag, P., Benton, C., Kadia, T., Groisberg, R., . . . Pemmaraju, N. (2016). Infección mixta angioinvasiva por *exserohilum* y *scedosporium* en un paciente con AML. *American Journal of Hematology*, 92(1). doi.org/10.1002/ajh.24455
- Klugmann, K. (2012). Boletín de medicamentos esenciales. (28 y 29), 36. Recuperado de <http://digicollection.org/hss/es/d/Js2250s/1.html>
- Köhler, J., Casadevall, A., & Perfecto, J. (2015). El espectro de hongos que infecta a los humanos. doi.org/10.1101/cshperspect.a019273
- López Luengo, M. (2003). Las plantas medicinales en la medicina tradicional china. *Offarm*, 22(2), 100 - 102. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-plantas-medicinales-medicina-tradicional-13043202>
- Macedo, D., Leonardelli, F., Dudiuk, C., Theill, L., Cabeza, M., Gamarra, S., & García Efron, G. (2018). Confirmación molecular del vínculo entre la región codificadora del gen CYP51A de *Rhizopus oryzae* y su resistencia intrínseca al voriconazol y fluconazol. *American Society For Microbiology*. 62 (8) 1-11. Recuperado de <https://aac.asm.org/content/62/8/e00224-18.short>
- Márquez, L., & Quave, C. (2020). Prevalencia y desafíos terapéuticos de la resistencia a los fármacos fúngicos: papel de las plantas en el descubrimiento de fármacos. *Antibióticos*, 9(4). 18-34. doi.org/10.3390/antibiotics9040150

- Mendoza, L., Vilela, R., Voelz, K., Ibrahim, A., Voigt, K., & Lee, S. (2015). Patógenos fúngicos humanos de mucorales y entomoftorales. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 34-56. 34(2). doi.org/10.1101/cshperspect.a019562
- Moreno González, G., Ricart de Mesones, A., Tazi Mezalek, R., Marron Moya, M., Rosell, A., & Mañez, R. (2016). Aspergilosis pulmonar invasiva con infección diseminada en paciente inmunocompetente. *Revista Respiratoria Canadiense*. 8(1). 1-4. doi.org/10.1155/2016/7984032
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., & De Feo, V. (2017). Aceites esenciales y actividad antifúngica. *Choices of the Journal*, 10(4). 1-86. doi.org/10.3390/ph10040086
- OMS. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. New York. OMS. Recuperado de https://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/
- Ortiz Mayorga, J. L., Pineda Rodríguez, I. G., Dennis, R. J., & Porras, A. (2019). Costos atribuidos a las infecciones asociadas con la atención en salud en un hospital de Colombia, 2011-2015. *Biomédica*, 39(1). 102-112. Recuperado de <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4061>
- Pabón, L., Rodríguez, M., & Hernández Rodríguez, P. (2017). Plantas medicinales que se comercializan en Bogotá (Colombia) para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 16(6), 529 - 546. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/856/85653615002.pdf>
- Pilmis, B., Alanio, A., Lortholary, O., & Lanternier, F. (2018). Avances recientes en la comprensión y el tratamiento de la mucormicosis [versión 1; revisión por pares: 2 aprobados]. *F1000 Research*. 7(1). 1-6. Recuperado de <https://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=https://f1000research.com/articles/7-1429&prev=search&pto=ae>
- Posch, W., Blatzer, M., Wilflingseder, D., & Lass-Flörl, C. (2018). *Aspergillus terreus*: nuevas lecciones aprendidas sobre la resistencia a la anfotericina B. *Medical Mycology*, 56, 573 - 582. Recuperado de https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S73/4925972
- Prats, G. (2012). Micología General. En *Microbiología y Parasitología Médicas*. Colombia Editorial Medica Panamericana.
- Puyo, C. (2018). *La Etnobotánica un legado ancestral, que debe ser recuperada en beneficio de las nuevas generaciones*. (Tesis de grado). Recuperado de <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/17810/PuyoAnacondaClaudiaMilena2018.pdf?sequence=2>
- (Raksha, Urhekar y Singh (2018). Pilot study on identification of *Aspergillus* species and its antifungal drug sensitivity testing by disc diffusion method - *Scientific*. 3(1). 1-13. Recuperado de https://www.researchgate.net/figure/Showing-Aspergillus-fumigatus-in-LPCB-mount_fig2_301357823.
- Revankar, S., Baddley, J., A Chen, S., Kauffman, C., Slavin, M., Vázquez, J., . . . Pappas, P. (2017). Un estudio prospectivo internacional de feofomicosis del Grupo de estudio de micosis: un análisis de 99 casos probados / probables. *Enfermedades Infecciosas del Foro Abierto*, 4(4). 1.4. doi.org/10.1093/ofid/ofx200
- Revie, N., Iyer, K., Robbins, N., & Cowen, L. (2018). Resistencia a fármacos antifúngicos: evolución, mecanismos e impacto. *Opinión Actual en Microbiología*, 45(1), 70 - 76. Recuperado de

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369527417300875?via%3Dihub#!>
- Rivero Menéndez, O. (2019). *Estudio de la resistencia a los antifúngicos en hongos patógenos humanos*. España. *Dialnet*. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=254074>
- Rodríguez Pava, C. N., Zarate Sanabria, A. G., & Sánchez Leal, L. C. (2017). Actividad antimicrobiana de cuatro variedades de plantas frente a patógenos de importancia clínica en Colombia. *Unicolmayor*, 15(27), 119 - 128. Recuperado de <https://revistas.unicolmayor.edu.co/index.php/nova/article/view/582/949>
- Sánchez Giler, S., Garcia Regalado, J., & Marcillo Gavilanez, J. (2017). Susceptibilidad antifúngica de *Cryptococcus neoformans* al fluconazol en pacientes con VIH y síndrome neurológico. E. Sanchez, R. Garcia y J. Marcillo. (Eds), *Investigaciones cualitativas en Ciencia y tecnología* (pp- 311-321). Alicante, España. Área de Innovación y Desarrollo.
- Sanguinetti, M., Posteraro, B., & Lass - Flörl, C. (2015). Resistencia a fármacos antifúngicos entre especies de *Candida* : mecanismos e impacto clínico. *Mycoses*, 58(52), 2 - 13. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.12330>
- Saxena, S., Gee, J., Klieger, S., Kajon, A., Petersen, H., Zaoutis, T., & Fisher, B. (2018). Enfermedad fúngica invasiva en receptores de trasplantes de órganos sólidos pediátricos. *Revista de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas*, 7(3), 219 - 225. doi.org/10.1093/jpids/pix041
- Skiada, A., Pavleas, I., & Drogari-Apiranthitou, M. (2017). Agentes infecciosos fungicos raros: un enemigo al acecho. *F1000*. 6(1). 1-25. doi.org/10.12688/f1000research.11124.1
- Spitzer, M., Robbins, N., & Wright, G. (2016). Estrategias combinatorias para combatir las infecciones fúngicas invasivas. *Virulencia*, 8(2), 169 - 185. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1196300>
- Tejeda, M., Salso, S., & Barberán, J. (2016). Aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes no neutropénicos. *Rev Esp Quimioter*. 1(1). 1-56. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608316/>
- Tortora, G., Funke, B., & Case, C. (2017) En *Introducción a la Microbiología Médica Panamericana*. Recuperado de <https://www.medicapanamericana.com/co/libro/introduccion-a-la-microbiologia>
- Tupaki-Sreepurna, A. (2018). *Fusarium* : el patógeno versátil. *Revista India de Microbiología Médica*, 36 (1), 8 - 17. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_16_24
- Wong, E., & Revankar, S. (2016). Moldes Dematiáceos. *Clínicas de enfermedades infecciosas de América del Norte*, 30(1), 165 - 178. doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.007

4. Contenido

El trabajo de grado se estructura de la siguiente manera:

Resumen, Introducción.

Capítulo 1: Micosis Oportunistas por hongos pluricelulares, generalidades y condición actual, Micosis, Micosis Oportunistas producidas por hongos filamentosos, Faeohifomicosis, Hialohifomicosis.

Capítulo 2: Tratamiento actual para las micosis oportunistas, Medicamentos utilizados en la actualidad, Azoles, Triazoles de primera generación, Polienos, Equinocandinas, Aspectos generales del tratamiento de las diferentes micosis oportunistas, Mucormicosis, Aspergilosis, Resistencia Antifúngica.

Capítulo 3: Perspectivas del tratamiento de las Micosis Oportunistas desde las plantas medicinales, Plantas medicinales como alternativa terapéutica, Las plantas medicinales frente a Micosis Oportunistas.

Conclusiones, Bibliografía

5. Metodología

Conocer las generalidades y en qué condiciones se encuentra actualmente las Micosis Oportunistas producidas por hongos filamentosos, describir la condición actual de fármacos en uso para el tratamiento de este tipo de Micosis, a su vez conocer los diferentes tratamientos en Micosis como la Aspergilosis y la Mucormicosis, debido al mal uso de antifúngicos y otras diversas razones conocer el tipo de resistencias existentes, de igual forma como se puede vincular la medicina tradicional a la convencional por medio de las plantas medicinales así como su perspectiva de uso, hacer una revisión de las condiciones actuales de los fármacos utilizados en la medicina convencional.

6. Conclusiones

En los últimos años se ha venido observando y aumentando las Micosis, sobre todo las de tipo oportunista especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades de base severa como diabetes, entre otras y terapias prolongadas con riesgo de una infección fúngica invasiva, que ha generado aumento de morbilidad y mortalidad. En el mercado actual se tienen como medicamentos para contrarrestar este tipo de Micosis los azoles como: fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol. En el grupo de las equinocandinas tenemos: flucitosina. Adicionalmente la anfotericina B ha sido tradicionalmente usada. Estos son medicamentos eficaces pero relativamente tóxicos; en la actualidad se cuenta con nuevos triazoles específicamente el isavuconazol, y equinocandinas menos tóxicos y potentes que se recomiendan como terapia de primera elección para algunas de las Micosis Oportunistas. Estos fármacos en algunos casos permiten tratar las Micosis Oportunistas por vía oral. En los tiempos actuales la aparición de resistencia a los antifúngicos por el incremento de su uso, no solo a nivel clínico sino agrícola, ha impulsado el estudio de nuevas moléculas para combatir las Micosis Oportunistas. Por lo tanto, se ha venido analizando y estudiando las sustancias derivadas de plantas, como los extractos hidroalcohólicos o los aceites esenciales, ya que la misma planta puede proporcionar sustancias con un espectro de acción amplio, esto debido a

su diferente estructura química y se ha generado interés en la aplicación de sustancias naturales ya utilizadas a lo largo de los siglos para el tratamiento de Micosis Oportunistas.

Elaborado por:	Maritza Cortés
Revisado por:	María Consuelo Bernal