

Antifúngicos actuales y futuros enfoques terapéuticos: artículo de revisión

Current antifungals and future therapeutic targets: A review article

Alejandra Angulo Rodríguez¹ y María Fernanda Santos Ortiz¹

¹ Residente de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas se han convertido en una amenaza para la salud del ser humano, ya que son responsables de altas tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En la actualidad, los fármacos disponibles para el tratamiento de estas infecciones están restringidos a una cantidad mínima de antifúngicos de la clase de los polienos, los azoles, las equinocandinas, las alilaminas y las pirimidinas, con alta toxicidad, interacciones farmacológicas y problemas de distribución por falta de vías de administración. Dado que existe la urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos antifúngicos, múltiples sustancias se encuentran en etapas avanzadas de estudio, mientras que otras moléculas continúan bajo investigación para este fin, incluyendo las orotomidas, los terpenoides, los inhibidores de la glicosilfosfatidilinositol, los tetrazoles, las arylamidinas y los sideróforos, entre otros. Esta revisión bibliográfica tiene el propósito de informar sobre las nuevas clases de antifúngicos y las vías que se sugieren como posibles blancos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: *infecciones fúngicas invasivas, nuevos antifúngicos, blancos terapéuticos.*

Introducción

Las micosis se clasifican en dos grupos principales: superficiales y profundas o invasivas, donde se incluyen hongos oportunistas.¹ Afectan la piel, los tejidos queratinocíticos y las membranas mucosas, u órganos internos como los pulmones, el hígado, los riñones, el corazón y el sistema nervioso central, respectivamente.²

Se estima que existen alrededor de 5 millones de especies de hongos en el mundo, de los cuales se han identificado 100 mil especies, y de éstas, 300 son causantes

ABSTRACT

Invasive fungal infections have become a threat to human health due to the high morbidity and mortality rates they are responsible for, mainly in immunocompromised patients. The available armamentarium for the treatment of these infections is restricted to a minimum amount of antifungals from the polyenes, the azoles, the echinocandins, the allylamines and the pyrimidines classes, with high toxicity, drug-to-drug interactions, and distribution problems as a result of the lack of administration routes. Given that there is an urgent need to develop new antifungal drugs, multiple substances are currently in advanced stages of research, while other molecules continue to be investigated for this end, including the orotomides, the terpenoids, the glycosyl-phosphatidylinositol inhibitors, the tetrazoles, the arylamidines, and the siderophobes, among others. This review has the purpose of informing about the new classes of antifungals and the suggestive pathways for possible therapeutic targets.

KEYWORDS: *invasive fungal infections, new antifungals, therapeutic targets.*

de enfermedad en el humano, 20 de ellas son las que se reportan más frecuentemente.³

Los hongos comúnmente asociados con infecciones fúngicas invasivas son especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis*.^{4,5} Estos microorganismos son responsables de altas tasas de morbilidad y una estimación promedio de 20 a 50% de mortalidad, por lo que se han convertido en una amenaza para la salud.⁶ Afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que viven con VIH, que padecen cáncer, que

CORRESPONDENCIA

Dra. Alejandra Angulo Rodríguez ■ dra.alejandra.angulo@gmail.com ■ Teléfono: 22 2506 1746

Dr. José María Vértiz 464, Colonia Buenos Aires, C.P. 06780, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

son receptores de trasplante de órganos o que reciben terapia inmunosupresora.⁷

Estructuralmente, los hongos están conformados por una membrana celular constituida por ergosterol, rodeada por una pared celular compuesta por manoproteínas, quitina y betaglucanos.⁸ En la actualidad, los fármacos disponibles para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas se dirige contra alguna de estas estructuras y consta de cinco clases de antimicóticos: polienos, azoles, equinocandinas, alilaminas y pirimidinas.⁹ Cada uno de ellos cuenta con limitaciones relacionadas con su espectro de actividad, desarrollo de resistencia y variabilidad farmacocinética.¹⁰

Dado que el manejo de las infecciones fúngicas invasivas está restringido a una cantidad mínima de fármacos por su alta toxicidad, interacciones farmacológicas y problemas de distribución por falta de vías de administración, existe la urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos, preferentemente con mecanismos de acción innovadores.¹¹

Idealmente, los nuevos antifúngicos deben cumplir con diferentes características, entre ellas, que ofrezcan un gran índice terapéutico con un amplio espectro de actividad en contra de diversos hongos, así como selectividad fúngica con poca o nula toxicidad para el huésped y formulaciones con múltiples vías de administración.¹⁵

Por esto, diversos medicamentos se encuentran en etapas avanzadas de estudio, mientras que otras moléculas continúan bajo investigación con el fin de crear nuevos fármacos para combatir las infecciones fúngicas invasivas.

El propósito de esta revisión de la literatura internacional es brindar un panorama actual sobre los antifúngicos recientemente añadidos a las clases de antimicóticos ya conocidas e informar sobre las nuevas clases que han mostrado resultados prometedores para su uso más adelante. Asimismo, exponer las vías fúngicas sugeridas como posibles blancos terapéuticos y, finalmente, considerar que algunos medicamentos usados para otros fines tienen actividad antifúngica, por lo que se pueden utilizar como base para futuros tratamientos.

Clases conocidas de antifúngicos

Polienos

Los polienos fueron los primeros antifúngicos de amplio espectro disponibles para su uso en infecciones fúngicas invasivas, desarrollados desde la década de 1950.³ Aun cuando son de los medicamentos más antiguos, continúan siendo de elección para micosis graves.⁸ Esto se debe a su amplio espectro de actividad fungicida contra levaduras,

mohos y hongos dimórficos, incluyendo *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. y *Candida* spp.¹²

La anfotericina B es el prototipo de este grupo, el cual conduce a la muerte celular al unirse directamente con el ergosterol de las membranas fúngicas, favoreciendo una mayor permeabilidad y fuga de componentes intracelulares.¹³ Derivado de su baja absorción, no cuenta con presentación vía oral y se administra únicamente de manera intravenosa, en general solubilizado en desoxicolato.^{8,12} Esto ha generado inconvenientes respecto de su uso, específicamente nefrotoxicidad, que puede conducir a enfermedad renal como resultado de la interacción con membranas que contienen colesterol humano.³⁷

Con el fin de mejorar el perfil de tolerabilidad y mitigar la toxicidad, a mediados de 1990 se realizaron formulaciones lipídicas, como la anfotericina B liposomal, anfotericina B de complejo lipídico y anfotericina B de dispersión coloidal.^{14,15} No obstante, la nefrotoxicidad no se ha podido eliminar y todavía ocurre, especialmente con dosis altas o administración prolongada del medicamento.⁴

Las reacciones adversas pueden disminuir realizando infusión del fármaco en un lapso de dos a seis horas y evitando el uso concomitante de otros nefrotóxicos, esto amerita un monitoreo constante de la función renal y, en caso necesario, suspenderlo. Al ser clase B en el embarazo, es factible su uso durante esta etapa.⁸

Anfotericina B cocleada (Coch-Amb, MAT2203)

Los cocleatos son compuestos de un lípido cargado negativamente y un catión divalente que permite encapsular, proteger y liberar sustancias.¹⁵ La nueva formulación de anfotericina B encocleada a base de nanopartículas previene la degradación gastrointestinal, esto la convierte en el único polieno de uso oral. Aunque el mecanismo de acción no se conoce por completo, los resultados *in vivo* e *in vitro* han mostrado actividad contra *Candida* spp. y *Leishmania chagasi*, con menor toxicidad y tolerabilidad adecuada.¹⁶

Se están realizando ensayos clínicos para evaluar su eficacia, toxicidad y seguridad en pacientes con leucemia mielogénica y linfoblástica aguda en quimioterapia, así como en infecciones por *Cryptococcus* y candidiasis mucocutánea resistente a otros fármacos.¹² La dosis con respuesta adecuada en modelos ha sido de 0.5 mg/kg/día hasta 20 mg/kg/día.¹¹

Azoles

Desde su descubrimiento a finales de 1970, los azoles son los antifúngicos utilizados como primera línea en el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas invasivas.¹⁷ La primera generación de azoles incluía tabletas de

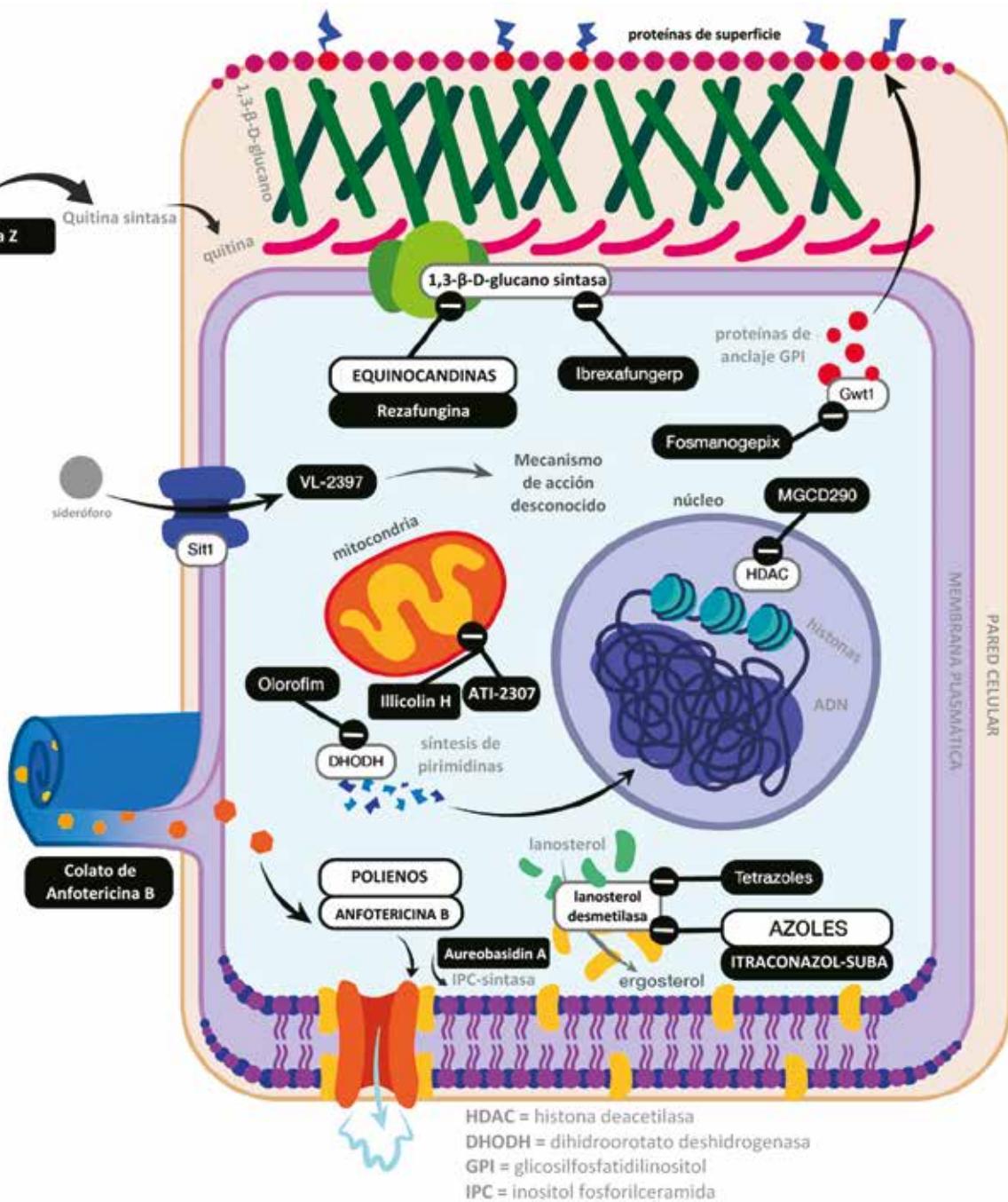


Figura 1. Antifúngicos y sus mecanismos de acción. Los agentes antifúngicos en desarrollo clínico utilizan nuevos mecanismos de acción o sistemas de administración para brindar alternativas terapéuticas a las opciones de tratamiento existentes. Modificado a partir de Gintjee y colaboradores.¹¹

ketoconazol y miconazol. Más adelante se desarrolló la segunda generación de fármacos de esta clase, mediante formulaciones intravenosas y orales de fluconazol e itraconazol. Finalmente, la tercera generación de azoles incluye posaconazol, voriconazol y, más recientemente, isavuconazol.⁶

Con excepción del voriconazol, que puede ser fungicida para *Aspergillus* spp., estos fármacos ejercen una ac-

ción fungistática que inhibe la 14- α -esterol desmetilasa, enzima del citocromo P-450. Esto impide la conversión de lanosterol a ergosterol, con la subsecuente pérdida de la integridad de la membrana fúngica, deteniendo así el crecimiento y la replicación celular.¹⁸

Tienen un espectro amplio de actividad contra mohos, levaduras y hongos filamentosos, con la ventaja de que se encuentran en formulaciones orales e intravenosas.¹¹

Desafortunadamente, cuentan con resistencia intrínseca o extrínseca por parte de algunas especies de hongos y tienen potencial para desarrollar reacciones medicamentosas importantes por su relación con el citocromo P-450.¹⁰

Las más frecuentes son alucinaciones, hepatotoxicidad y, la más temida de todas, prolongación del segmento QT.⁹

No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia por riesgo de malformaciones congénitas debido a que es clase C o D y por la falta de información sobre sus efectos en niños.⁸

Isavuconazol (BAL8857)

El isavuconazol es un nuevo agente antifúngico triazólico de amplio espectro, aprobado en 2015 para el tratamiento de aspergilosis y mucormicosis, con acción para *Candida* spp. y algunas micosis endémicas.¹⁸ Se encuentra disponible en formulación oral e intravenosa, y sigue el mismo mecanismo de acción que el resto de los azoles. Tiene un perfil adecuado de seguridad y menos interacciones farmacológicas, pues su absorción no se ve influenciada por el pH gástrico, se puede administrar con o sin alimentos y en asociación con inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H₂.¹⁷ Se relaciona con mínimas reacciones medicamentosas, con la ventaja de que no acorta el intervalo QT.⁷

Los estudios continúan para investigar su uso en pacientes pediátricos, así como profilaxis en pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas y aquellos con neutropenia y leucemia mieloide o síndrome mielodisplásico.¹²

Itraconazol-SUBA

El itraconazol convencional requiere un ambiente gástrico ácido para una disolución suficiente y absorción adecuada, por lo que su coadministración con agentes que inhiben la acidez gástrica reduce el grado de su absorción, resultando en una variabilidad significativa entre pacientes.¹¹

La formulación de itraconazol de superbiodisponibilidad, itraconazol-SUBA, ha mostrado una biodisponibilidad oral de hasta 173%, con reducción de la variabilidad entre pacientes, logrando niveles terapéuticos mayores y tolerabilidad gastrointestinal adecuada.¹⁹ Esto se debe a que contiene una dispersión sólida de itraconazol en una matriz polimérica, que favorece su disolución y absorción intestinal, sin modificaciones en su biodisponibilidad de acuerdo con cambios en el pH gástrico. Se encuentra en cápsulas de 50 mg que son equivalentes de 100 mg del itraconazol convencional, y en micosis invasivas se recomienda una dosis de carga de 100 mg tres veces por día los primeros tres días, seguido de una dosis de 100 mg al día como mantenimiento.²⁰

Está aprobado para el tratamiento de blastomicosis, histoplasmosis y aspergilosis, es seguro y efectivo en niños y útil como profilaxis en pacientes con trasplante pulmonar.^{21,22}

Equinocandinas

Las equinocandinas, desarrolladas al inicio de los años 2000, actúan inhibiendo la síntesis de la 1,3-β-D-glucano sintasa, enzima responsable de formar un polímero estructural de la pared celular en ciertos hongos.¹⁷ Dentro de este grupo de antifúngicos se encuentran la caspofungina, aprobada en 2001, seguida de micafungina en 2004 y anidulafungina en 2006.³ La cobertura de las equinocandinas incluye levaduras y mohos, con acción fungicida para *Candida* spp. y fungistática para *Aspergillus*, sin actividad contra *Cryptococcus* spp.⁷

La falta del 1,3-β-D-glucano en las células de mamíferos evita las interacciones farmacológicas, mejora la tolerabilidad y disminuye el perfil de toxicidad, lo que hace a las equinocandinas los antifúngicos sistémicos más seguros.²³ Desafortunadamente, su uso se encuentra limitado pues sólo están disponibles en formulación intravenosa, y sus mecanismos de resistencia se basan en mutaciones que codifican hacia la enzima diana.^{3,4}

Rezafungina (CD101)

La rezafungina es una análogo estructural de la anidulafungina, con el mecanismo de acción general de las equinocandinas. Su formulación le confiere mayor estabilidad y solubilidad, con formulación intravenosa, subcutánea y tópica contra infecciones fúngicas sistémicas, especialmente contra múltiples especies de *Candida*.²³

Se ha demostrado que algunos hongos forman biopelículas que pueden causar infecciones recurrentes y persistentes localmente y en sitios distantes por diseminación del microorganismo. Un rasgo distintivo de la rezafungina es que posee actividad contra estas biopelículas en su fase de formación y en la fase madura, lo que indica que es eficaz como prevención y como tratamiento de las biopelículas, sobre todo de *Candida* spp.²⁴

Los estudios clínicos buscan evaluar el potencial de la rezafungina para prevenir infecciones de *Aspergillus* y *Pneumocystis* en pacientes de alto riesgo. La dosis más efectiva demostrada es de 400 mg la primera semana, seguida de 200 mg una vez por semana.¹¹

Alilaminas

Las alilaminas son antifúngicos que ejercen su acción al atenuar la escualeno epoxidasa, una enzima esencial en la vía de síntesis del ergosterol. Son fungicidas contra los

Tabla 1. Clases conocidas de antifúngicos

GRUPO FARMACOLÓGICO	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACOS EXISTENTES	NUEVOS FÁRMACOS
Polienos	Unión a ergosterol y extracción de esteroles de membranas celulares	Anfotericina B Anfotericina B lipídica: liposomal, de complejo lipídico y de dispersión coloidal	Anfotericina B cocleada
Azoles	Inhibición de la 14- α -esterol desmetilasa	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Isavuconazol Itraconazol-SUBA
Equinocandinas	Inhibición de la 1,3- β -D-glucano sintasa	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Rezafungina (CD101)
Alilaminas	Inhibición de la escualeno epoxidasa	Terbinafina Flunarizina Naftifina	
Pirimidinas	Inhibición de la síntesis de ADN y ARN	Flucitocina	

dermatofitos y fungistáticos contra *Candida albicans*, en general se utilizan de manera tópica, y la forma oral de la terbinafina se usa para tiñas. Esta clase de antifúngicos incluye la terbinafina, flunarizina y naftifina.²⁵

Pirimidinas

Las pirimidinas son antimicóticos que interfieren con la biosíntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) fúngicos. En este grupo se encuentra la flucitosina, una fluoropirimidina aprobada en 1960, que actúa como fungistático contra *Cryptococcus* spp. y *Candida* spp. si se utilizan en combinación con polienos y azoles, respectivamente.¹ Se encuentra en formulación vía oral y su principal reacción adversa es la supresión de médula ósea, así como toxicidad hepática y hematológica.¹⁰ Debido a que su mayor problema radica en el desarrollo de resistencia, se desaconseja su uso como monoterapia.⁷

Nuevas clases, nuevos mecanismos de acción

Orotomidas

Olorofin (F901318)

El olorofin es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos con un mecanismo de acción innovador, las orotomidas. Éstas inhiben la dihidro-ortotato deshidrogenasa, una enzima fundamental para la biosíntesis de pirimidinas que cataliza el dihidro-orato a orotato.²⁶ La interrupción de la síntesis de pirimidinas altera la producción de ácido nucleico de los hongos, deteniendo su extensión. Los estudios muestran que tienen una potente actividad contra *Aspergillus* spp. y otros mohos relevantes como *Scedos-*

porium sp., *Lomentospora* sp. y algunas especies de *Fusarium*, sin actividad contra *Candida*, *Mucorales* ni *Cryptococcus*.²⁷

La molécula se puede administrar vía intravenosa y de forma oral, con buena distribución en tejidos como riñón, hígado, pulmón y cerebro. Inicialmente tiene un efecto fungistático que se convierte en fungicida si la exposición es prolongada. Debido a su mecanismo de acción, al parecer no hay resistencia cruzada con otros antifúngicos. Actualmente la dosis por vía oral recomendada es de 4 mg/kg dividida en dos o tres dosis el primer día, seguida de dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg por día en dos o tres dosis.¹²

Terpenoides

Ibrexafungerp (SCY-078)

El ibrexafungerp es un nuevo inhibidor de la glucano sintasa, estructuralmente derivado de la enfumafungina glucósido, que se considera un terpenoide antifúngico. Es altamente biodisponible y su formulación está disponible para administración intravenosa y oral. Ha demostrado una excelente potencia contra *Candida* spp., incluyendo *C. glabrata* y *C. auris* multirresistentes, cepas de *Candida* resistentes a equinocandinas y especies de *Candida* y *Aspergillus* resistentes a azoles.^{28,29}

Este antifúngico tiene algunas similitudes con el grupo de las equinocandinas, sin embargo, su estructura única ofrece una cobertura más amplia, así como una valiosa formulación oral. Las dosis que se han utilizado son de 1 250 mg vía oral como dosis inicial, seguido de 750 mg diarios en dosis subsecuentes. Actualmente se encuentra en estudio para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal.³⁰

Inhibidor de la glicosilfosfatidilinositol (GPI)

Fosmanogepix (APX001)

El manogepix es un antifúngico de nueva clase que inhibe la proteína Gwt1, una enzima requerida para la localización de manoproteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) en ciertos hongos. Esta proteína es esencial para el anclaje de las manoproteínas a la membrana celular y la pared celular externa, lo que confiere integridad de la pared y se relaciona con la homeostasis de la membrana.³¹

El profármaco fosmanogepix está en desarrollo clínico para el tratamiento de *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, *Coccidioides*, *Lomentospora prolificans* y algunos mohos raros, incluidas infecciones resistentes y difíciles de tratar, con formulaciones orales e intravenosas. Ha logrado una amplia distribución tisular y poca reacción entre fármacos, sin inhibición significativa del CYP3A4.³²

Tetrazoles

Oteconazol (VT-1161), VT-1598, VT-1129

En la actualidad, los triazoles disponibles como fluconazol, voriconazol, itraconazol y posaconazol tienen múltiples mecanismos de resistencia e interacciones farmacológicas debido a su acción en las enzimas humanas CYP450. Por esto se han desarrollado los tetrazoles, nuevos agentes antifúngicos con inhibición selectiva de la enzima CYP51 del citocromo P450 fúngico, que disminuyen las reacciones adversas al medicamento y mejoran los perfiles de interacción farmacológica.³³

Se ha demostrado la actividad de VT-1161 y VT-1598 contra cepas de *C. albicans* resistentes a otros azoles y equinocandinas, esto sugiere que pueden llenar algunos vacíos en la cobertura contra este microorganismo.³⁴ Adicionalmente, el oteseconazol (VT-1161) tiene actividad contra *Coccidioides immitis*, *Rhizopus arrbicus* y *Trichophyton rubrum*, con potencial como nuevo tratamiento no sólo en infecciones invasivas, sino también en micosis superficiales como onicomicosis.³⁵ Además, VT-1598 y VT-1129 tienen un espectro de actividad contra especies de *Coccidioides* y *Cryptococcus*.³⁶

Arilamidinas

ATI-2307, illicicolin H

Se han descrito dos agentes que inhiben la función mitocondrial, cuyo papel en el metabolismo fúngico incluye la síntesis de aminoácidos y fosfolípidos, con gran influencia en procesos de virulencia y resistencia a antifúngicos.¹

El ATI-2307 es un compuesto de arilamidina que se transporta selectivamente al interior de las células fúngicas, en donde inhibe el potencial de la membrana mitocondrial. Pertenece a la clase de diamidinas aromáticas que incluyen la pentamidina y la propamidina.³⁷ Tiene un efecto fungicida con espectro de actividad para *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Malassezia spp.* y *Fusarium solani*, con la actividad más potente contra *Candida albicans*.⁷

Por otra parte, illicicolin H es un producto fúngico natural, aislado por primera vez de *Cylindrocladium illicicola*, que inhibe el citocromo bcl reductasa mitocondrial. Muestra actividad antifúngica con un amplio espectro contra *Cryptococcus*, *Candida* y *Aspergillus spp.*³⁸

Sideróforos

VL-2397

Los sideróforos son producidos por bacterias, hongos y plantas en respuesta al agotamiento de hierro. El VL-2397 es un antifúngico sistémico nuevo, considerado sideróforo de bajo peso molecular que fue aislado de *Acremonium persicinum*. Aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción, produce sus efectos al interrumpir la maquinaria bioquímica fúngica intracelular, a través del transportador sideróforo Sit1, presente únicamente en células fúngicas.^{39,40} Está formulado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y tiene potente actividad *in vitro* e *in vivo* contra otros microorganismos como *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asabii* y *Fusarium spp.*⁴¹

Otros

Nikkomicina Z (Nikz)

La nikkomicina Z es un péptido nucleósido que interfiere con la síntesis de quitina al inhibir competitivamente la quitina sintasa, una enzima clave para la biosíntesis de este componente estructural fundamental en las paredes celulares fúngicas. No ha mostrado toxicidad en humanos y tiene actividad contra *Blastomyces spp.*, *Histoplasma spp.* y *Coccidioides spp.*, con resultados prometedores contra *Sprothrix spp.* y *Candida spp.*⁴² Tiene capacidad para potenciar la actividad antifúngica de las equinocandinas, esto lo convierte en una excelente opción para atacar la pared celular fúngica de levaduras y mohos de manera conjunta.⁶

Inhibidores de histonas

MGCD290, Hsp90

Las histonas desacetilasas son una familia de enzimas que desempeñan un papel importante en la regulación génica

Tabla 2. Nuevas clases de antifúngicos, nuevos mecanismos de acción

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN
Orotomidas	Olorofin (F901318)	Inhibición de la dihidroorato deshidrogenasa
Terpenoides	Ibrexafungerp (SCY-078)	Inhibición de la glucano sintasa
Inhibidor de la glicosilfosfatidilinositol	Fosmanogepix (APX001)	Inhibición de la proteína Gwt1
Tetrazoles	VT-1161 oteseconazol VT-1128 VT-1598	Inhibición selectiva del CYP51 del citocromo P450 fúngico
Arilamidinas	ATI-2307 Illlicolin H	Inhibición de la función mitocondrial
Sideróforo	VL-2397	Transportador sideróforo Sit1
Otros	Nikkomicina z (Nik z) MGCD290, Hsp90 Aureobasidin A	Inhibición de la quitina sintasa Inhibición de la histona desacetilasa Hos2 Inhibición de la inositol fosforilceramida sintasa

y en el control de funciones celulares como la proliferación, muerte celular y mortalidad. El MGCD290 es un inhibidor de la histona desacetilasa Hos2, que actúa mediante la eliminación de grupos acetilo de las lisinas en histonas centrales como Hsp90 y otras proteínas celulares. Actúa contra cepas de *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., y aumenta su eficacia en combinación con azoles y equinocandinas.⁴³ La Hsp90 es una chaperona molecular que regula la función y estabilidad de varias proteínas, con respuestas celulares al estrés en la membrana y pared celulares. Sin embargo, debido a que está presente en todas las células eucariotas, genera toxicidad contra el huésped.⁴⁴

Aureobasidin A

La aureobasidin A es un péptido cíclico que se dirige hacia la inhibición de la inositol fosforilceramida sintasa, enzima fundamental para la síntesis de esfingolípidos fúngicos. Posee actividad contra *Candida* spp. y *Cryptococcus neoformans*, con bajos niveles de toxicidad.⁴⁵

Nuevos blancos terapéuticos

Vía de la calcineurina

La calcineurina se ha identificado como uno de los reguladores importantes de la homeostasis del calcio intracelular en varios hongos. Juega un papel importante en el crecimiento y la virulencia fúngica de *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Los inhibidores de la calcineurina impiden el crecimiento de cepas fúngicas resistentes a medicamentos, convirtiéndose en una nueva estrategia antifúngica. Sin embargo, su desarrollo como antifúngico aún está restringido por los efectos inmunomoduladores que ejerce en el huésped, por lo que se requieren nuevas formula-

ciones que no reaccionen de forma cruzada con la calcineurina humana.⁴⁶

Ciclo del glioxilato

El ciclo del glioxilato es una vía metabólica que permite que *Candida albicans* sobreviva en nichos limitados en nutrientes. Consta de cinco enzimas que son exclusivas de este ciclo, la isocitrato liasa es la de mayor relevancia. No existen en los huéspedes mamíferos, por lo que es un objetivo prometedor para los antifúngicos selectivos.⁴⁷

Vía de la trehalosa

La trehalosa es un disacárido que se puede formar por bacterias, hongos, plantas e invertebrados, pero no se produce en los humanos. Muestra un componente importante de las reservas de energía para ciertos hongos y tiene un papel fundamental como molécula protectora contra el estrés al evitar la degradación de proteínas. Al atacar la vía de la trehalosa podría comprometer la viabilidad y virulencia de los hongos.⁴⁸

Vía del glicerol de alta osmolaridad (HOG)

La vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) es una de las vías de señalización en células eucariotas más importantes. Se han identificado cuatro vías de señalización MAPK, incluida la vía del glicerol de alta osmolaridad (HOG), que está involucrada en la adaptación a los cambios ambientales de diversos hongos.⁴⁷ La vía HOG-MAPK provee virulencia a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, por lo que su conocimiento será útil para identificar posibles nuevos objetivos farmacológicos.⁴⁹

Síntesis de esfingolípidos

Los esfingolípidos son componentes abundantes de las

membranas en las células eucariotas. Desempeñan funciones específicas en las células fúngicas, como la respuesta al estrés, transducción de señales, endocitosis y apoptosis. Los esfingolípidos que juegan un papel importante en la patogenia fúngica son la inositolfosforil ceramida y la glucosilceramida, por lo que se ha evidenciado que las enzimas que afectan estas vías biosintéticas de esfingolípidos atenúan la virulencia de algunos hongos, como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus spp.*⁵⁰

Medicamentos preexistentes, nuevo enfoque

Celecoxib: AR-12

El AR-12 es un derivado estructural del celecoxib, un inhibidor de la ciclooxygenasa 2. Inicialmente se desarrolló como un agente anticancerígeno, utilizado en el ámbito oncológico. Sin embargo, mostró actividad antifúngica contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucorales*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*⁵¹ Su actividad antifúngica sugiere bloqueo de la acetil CoA sintetasa 1 del metabolismo fúngico y regulación de chaperonas del huésped, lo que modula y reduce la respuesta inmunitaria.^{1,6}

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un miembro de los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno. Tiene efectos antiestrogénicos en el tejido mamario y efectos estrogénicos en el metabolismo del colesterol, la densidad ósea y la proliferación celular del endometrio. Se encontró que el tamoxifeno tiene actividad antifúngica contra *Saccharomyces cerevisiae* y, especialmente, contra *Candida albicans*, con mejores resultados en coadministración con la clase de los azoles. Se cree que realiza su acción a través de la vía del calcio-calcineurina.⁵²

Sertralina

La sertralina es un antidepresivo que actúa en el sistema nervioso de los mamíferos al bloquear el transportador de 5-hidroxi-triptamina (5-HT), lo que inhibe la recaptación de 5-HT en la célula presináptica. Se ha demostrado que posee actividad antitumoral y antifúngica, esta última secundaria a la inhibición de síntesis de proteínas en los hongos, específicamente contra *Cryptococcus*. Esto convierte al medicamento en una opción prometedora para el tratamiento de la meningitis criptocócica.⁵³

Conclusiones

Las infecciones fúngicas invasivas siguen aumentando, por lo que es imperativo implementar nuevos medica-

mentos para su tratamiento. En la última década se han informado avances mínimos en la identificación e investigación de más compuestos y posibles blancos terapéuticos. Afortunadamente, se están desarrollando algunas moléculas con este objetivo y los enfoques alternativos parecen ser una opción terapéutica con resultados prometedores. Es imprescindible determinar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y vías de administración óptimas, con efectos adversos mínimos en el organismo del huésped. Para mejorar los resultados clínicos de estas micosis, los esfuerzos deben dirigirse a continuar la investigación y, de esta manera, ampliar las oportunidades de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mota Fernandes C, Dasilva D, Haranahalli K, McCarthy JB, Mallamo J, Ojima I et al, The future of antifungal drug therapy: novel compounds and targets, *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(2):31.
2. Fernández de Ullívarri M, Arbulu S, García-Gutiérrez E y Cotter PD, Antifungal peptides as therapeutic agents, *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10(105):22.
3. Wall G y López-Ribot JL, Current antimycotics, new prospects, and future approaches to antifungal therapy, *Antibiotics* (Basilea) 2020; 9(445):10.
4. Su H, Han L y Huang X, Potential targets for the development of new antifungal drugs, *J Antibiot* (Tokio) 2018; 71(12):978-91.
5. Pianalto KM y Alspaugh JA, New horizons in antifungal therapy, *J Fungi* (Basilea) 2016; 2(4):1-24.
6. Perfect JR, The antifungal pipeline: a reality check, *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(9):603-16.
7. Stewart AG y Paterson DL, How urgent is the need for new antifungals?, *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(14):1857-70.
8. Carmona EM y Limper AH, Overview of treatment approaches for fungal infections, *Clin Chest Med* 2017; 38(3):393-402.
9. Wiederhold NP, The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets, *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51(3):333-9.
10. Chang YL, Yu SJ, Heitman J, Wellington M y Chen YL, New facets of antifungal therapy, *Virulence* 2017; 8(2):222-36.
11. Gintjee TJ, Donnelley MA y Thompson GR 3rd, Aspiring antifungals: review of current antifungal pipeline developments, *J Fungi* (Basilea) 2020; 6(1):1-28.
12. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S et al, Antifungal drugs: what brings the future?", *Med Mycol* 2019; 57(Supplement 3):S328-43.
13. Gray KC, Palacios DS, Dailey I, Endo MM, Uno BE, Wilcock BC et al, Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol, *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(7):2234-9.
14. Robbins N, Wright GD y Cowen LE, Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents, *Microbiol Spectr* 2016; 4(5):1-20.
15. Faustino C y Pinheiro L, Lipid systems for the delivery of amphotericin B in antifungal therapy, *Pharmaceutics* 2020; 12(1):1-29.
16. Aigner M y Lass-Flörl C, Encocleated amphotericin B: is the oral availability of amphotericin B finally reached?, *J Fungi* (Basilea) 2020; 6(2):1-66.
17. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N et al, Isavuconazole treatment of cryptococcosis and dimorphic mycoses, *Clin Infect Dis* 2016; 63(3): 356-62.

18. Donnelley MA, Zhu ES y Thompson GR 3rd, Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections, *Infect Drug Resist* 2016; 9:79-86.
19. Abuhelwa AY, Foster DJ, Mudge S, Hayes D y Upton RN, Population pharmacokinetic modeling of itraconazole and hydroxyitraconazole for oral SUBA-itraconazole and sporanox capsule formulations in healthy subjects in fed and fasted states, *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(9):5681-96.
20. Lindsay J, Mudge S y Thompson GR 3rd, Effects of food and omeprazole on a novel formulation of super bioavailability itraconazole in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(12):e01723-18.
21. Abbotsford J, Foley DA, Goff Z, Bowen AC, Blyth CC, Yeoh DK, Clinical experience with SUBA-itraconazole at a tertiary paediatric hospital, *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(1):249-52.
22. Whitmore TJ, Yaw M, Lavender M, Musk M, Boan P y Wrobel J, A novel highly bio-available itraconazole formulation (SUBA®-itraconazole) for anti-fungal prophylaxis in lung transplant recipients, *Transpl Infect Dis* 2021; 23(4):e13587.
23. Krishnan BR, James KD, Polowy K, Bryant BJ, Vaidya A, Smith S et al, CD101, a novel echinocandin with exceptional stability properties and enhanced aqueous solubility, *J Antibiot (Tokio)* 2017; 70(2):130-5.
24. Chandra J y Ghannoum MA, CD101, a novel echinocandin, possesses potent antibiofilm activity against early and mature *Candida albicans* biofilms, *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(2):e01750-17.
25. Bhattacharya S, Sae-Tia S y Fries BC, Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance, *Antibiotics (Basilea)* 2020; 9(6):312.
26. Oliver JD, Sibley GEM, Beckmann N, Dobb KS, Slater MJ, McEntee L et al, F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase, *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(45):12809-14.
27. Hope WW, McEntee L, Livermore J, Whalley S, Johnson A, Farrington N et al, Pharmacodynamics of the orotomides against *Aspergillus fumigatus*: new opportunities for treatment of multidrug-resistant fungal disease, *mBio* 2017; 8(4):e01157.
28. Wring SA, Randolph R, Park S, Abruzzo G, Chen Q, Flattery A et al, Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target of SCY-078, a first-in-class orally active antifungal glucan synthesis inhibitor, in murine models of disseminated candidiasis, *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(4):e02068.
29. Davis MR, Donnelley MA y Thompson GR, Ibrexafungerp: a novel oral glucan synthase inhibitor, *Med Mycol* 2020; 58(5):579-92.
30. Spec A, Pullman J, Thompson GR, Powderly WG, Tobin EH, Vázquez J, Wring SA, Angulo D et al, MSG-10: a phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis, *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(10):3056-62.
31. Shaw KJ e Ibrahim AS, Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections, *J Fungi (Basilea)* 2020; 6(4):239.
32. Alkhazraji S, Gebremariam T, Alqarihi A, Gu Y, Mamouei Z, Singh S et al, Fosmanogepix (APX001) is effective in the treatment of immunocompromised mice infected with invasive pulmonary scedosporiosis or disseminated fusariosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(3):e01735.
33. Nishimoto AT, Wiederhold NP, Flowers SA, Zhang Q, Kelly SL, Morschhäuser J et al, In vitro activities of the novel investigational tetrazoles VT-1161 and VT-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans*, *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(6):e00341.
34. Wiederhold NP, Shubitz LF, Najvar LK, Jaramillo R, Olivo M, Catano G et al, The novel fungal CYP51 inhibitor VT-1598 is efficacious in experimental models of central nervous system coccidioidomycosis caused by *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis*, *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(4):e02258.
35. Barbieri JS, New oral antifungals for onychomycosis: interesting potential and the need for comparative effectiveness trials, *Br J Dermatol* 2021; 184(2):191.
36. Wiederhold NP, Xu X, Wang A, Najvar LK, Garvey EP, Ottinger EA et al, In vivo efficacy of VT-1129 against experimental cryptococcal meningitis with the use of a loading dose-maintenance dose administration strategy, *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(11):e01315-18.
37. Nishikawa H, Sakagami T, Yamada E, Fukuda Y, Hayakawa H, Nomura N et al, T-2307, a novel arylamide, is transported into *Candida albicans* by a high-affinity spermine and spermidine carrier regulated by Agp2, *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(7):1845-55.
38. Lin X, Yuan S, Chen S, Chen B, Xu H, Liu L et al, Heterologous expression of illicicolin H biosynthetic gene cluster and production of a new potent antifungal reagent, illicicolin J, *Molecules* 2019; 24(12):2267.
39. Nakamura I, Yoshimura S, Masaki T, Takase S, Ohsumi K, Hashimoto M et al, ASP2397: a novel antifungal agent produced by *Acremonium persicum* MF-347833, *J Antibiot (Tokio)* 2017; 70(1):45-51.
40. Dietl AM, Misslinger M, Aguiar MM, Ivashov V, Teis D, Pfister J et al, The siderophore transporter Sit1 determines susceptibility to the antifungal VL-2397, *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(10):e00807-19.
41. Kovanda LL, Sullivan SM, Smith LR, Desai AV, Bonate PL y Hope WW, Population pharmacokinetic modeling of VL-2397, a novel systemic antifungal agent: analysis of a single-and multiple-ascending-dose study in healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(6):e00163.
42. Poester VR, Munhoz LS, Larwood D, Martinez M, Stevens DA y Xavier MO, Potential use of nikkomycin Z as an anti-Sporothrix spp. drug, *Med Mycol* 2021; 59(4):345-9.
43. Pfaller MA, Rhomberg PR, Messer SA y Castanheira M, In vitro activity of a Hos2 deacetylase inhibitor, MGCD290, in combination with echinocandins against echinocandin-resistant *Candida* species, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 81(4):259-63.
44. O'Meara TR, Robbins N y Cowen LE, The Hsp90 chaperone network modulates *Candida* virulence traits, *Trends Microbiol* 2017; 25(10):809-19.
45. Teymuri M, Shams-Ghahfarokhi M y Razzaghi-Abyaneh M, Inhibitory effects and mechanism of antifungal action of the natural cyclic depsipeptide, aureobasidin A against *Cryptococcus neoformans*, *Bioorg Med Chem Lett* 2021; 41:128013.
46. Juvvadi PR, Lee SC, Heitman J y Steinbach WJ, Calcineurin in fungal virulence and drug resistance: prospects for harnessing targeted inhibition of calcineurin for an antifungal therapeutic approach, *Virulence* 2017; 8(2):186-97.
47. Li X, Hou Y, Yue L, Liu S, Du J y Sun S, Potential targets for antifungal drug discovery based on growth and virulence in *Candida albicans*, *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10):5885-91.
48. Perfect JR, Tenor JL, Miao Y y Brennan RG, Trehalose pathway as an antifungal target, *Virulence* 2017; 8(2):143-9.
49. Ma D y Li R, Current understanding of HOG-MAPK pathway in *Aspergillus fumigatus*, *Mycopathologia* 2013; 175(1-2):13-23.
50. Rollin-Pinheiro R, Singh A, Barreto-Bergter E y Del Poeta M, Sphingolipids as targets for treatment of fungal infections, *Future Med Chem* 2016; 8(12):1469-84.
51. Koselhy K, Green J, Favazzo L, Glazier VE, DiDone L, Ransford S et al, Antitumor/antifungal celecoxib derivative AR-12 is a non-nucleoside inhibitor of the ANL-family adenylating enzyme acetyl CoA synthetase, *ACS Infect Dis* 2016; 2(4):268-80.
52. Al-Janabi AA, Al-Mosawe HA y Al-Moswai K, Tamoxifen: from anti-cancer to antifungal drug, *International Journal of Medical Reviews* 2019; 6(3): 88-91.
53. Zhai B, Wu C, Wang L, Sachs MS, Lin X, The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections, *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(7):3758-66.