



**Universidad de Costa Rica  
Facultad de Microbiología**

**Trabajo Final de Graduación para optar por el grado de Licenciatura en  
Microbiología y Química Clínica**

**Capacidad antifúngica de los compuestos mayoritarios de aceites  
esenciales comerciales sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.**

**Estudiante: Luis Felipe Fernández Rojas**

**Carné: B12527**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, 2023**

Los que aquí firmamos damos fe que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación oral de este Trabajo Final de Graduación:



Dra. Daniela Jaikel Viquez



Dra. Ingrid Salas Campos



Dra. Stefanny Lozada Alvarado



Dr. Gilbert David Loría Masís



Dr. Carlos Chacón Díaz

## **Dedicatoria**

*Este trabajo quiero dedicárselo a mis padres, Víctor Fernández y a Ivannia Rojas, quienes nunca han dejado de creer en mí a pesar de los tropiezos y circunstancias que me acompañaron en este largo camino y que sin duda me han forjado profesionalmente y como persona.*

*Nunca podre retribuir todo su amor y apoyo que estuvo ahí empujándome todos los días para que no diera ni un paso atrás en esta carrera que se volvió en algún momento en un sueño imposible pero que hoy está cerca de volverse realidad.*

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por no dejarme nunca de demostrar que sus tiempos y planes de alguna manera son perfectos, que, aunque no entendamos en el momento hay una razón y un regalo detrás de cada problema u obstáculo que creamos tener.

Quedaré en eterno agradecimiento con la Dra. Daniela Jaikel primero que todo por la oportunidad de realizar el trabajo, por toda la ayuda que me brindó para poder completarlo y por la paciencia y apertura que siempre me demostró a pesar de todo.

A mi familia entera que siempre me apoyó y tuvo fe en mí. Agradecido por su amor y empatía al nunca resentir mis tristezas, frustraciones, chichas y tiempo que nos dejamos de ver por estar en entre exámenes, clases y el trabajo.

A Gabi por tenerme empatía, ver en mí lo que yo a veces no veo y siempre estar en los momentos difíciles, contigo siempre fueron más fáciles.

## Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	3
Agradecimientos.....	4
Lista de figuras.....	7
Lista de cuadros.....	8
1. Justificación.....	9
2. Hipótesis.....	11
3. Objetivos.....	12
4. Introducción.....	13
4.1. Tratamientos convencionales contra la onicomicosis.....	14
4.1.1. Tratamiento oral y sistémico.....	15
4.1.1.1. Terbinafina.....	16
4.1.1.2. Azoles.....	17
4.1.2. Tratamiento tópico.....	18
4.1.2.1. Terbinafina tópica.....	18
4.1.2.2. Amorolfina.....	19
4.1.2.3. Ciclopirox.....	20
4.1.2.4. Tavaborol.....	20
4.1.2.5. Azoles.....	21
4.1.2.5.1. Eficonazol.....	21
4.1.2.5.2. Luliconazol.....	21
4.2. Patrones de susceptibilidad a los antifúngicos.....	22
4.3. Estrategias y recomendaciones para mejorar la eficacia de los tratamientos convencionales.....	23
4.4. Tratamientos no convencionales.....	24
4.4.1. Tratamientos tópicos.....	25
4.4.1.1. Uso de aceites esenciales y sus compuestos mayoritarios.....	25
4.4.2. Dispositivos.....	27
4.4.2.1. Iontoforesis.....	27
4.4.2.2. Ultrasonido.....	28
4.4.2.3. Terapia fotodinámica.....	28
4.4.2.4. Dispositivos láser.....	29
4.4.3. Cirugía, avulsión mecánica y química.....	30
5. Metodología.....	32
5.1. Determinación <i>in vitro</i> de la concentración mínima inhibitoria para cada compuesto mayoritario en aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> .....	32

5.2	Conservación de los aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> .....	32
5.3	Ensayo para determinar la concentración mínima inhibitoria para cada compuesto .....	32
	mayoritario en aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> .....	32
5.4	Preparación de inóculos estandarizados de aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> .....	32
5.5	Preparación del inóculo estandarizado de la cepa control .....	33
5.6	Preparación de las diluciones de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales y de la placa de 96 pocillos.....	33
5.7	Inoculación de la placa de 96 pocillos.....	33
5.8	Lectura de resultados .....	34
5.9	Análisis estadístico .....	35
6	Resultados y Discusión.....	36
7	Conclusiones .....	41
8	Referencias:.....	43
9	Anexos .....	51

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Fotografías de pacientes con Onicomycosis. En la fotografía A se observa una lesión distal y lateral con decoloración e hiperqueratosis subungueal. En la fotografía B se observan lesiones distróficas en todas los ortejos (tomado y modificado de Piraccini & Alessandrini, 2015).	15
<b>Figura 2.</b> Fotografía de paciente con dispositivo de iontoferesis (tomado y editado de Amichai et al., 2010).	28
<b>Figura 3.</b> Imágenes de una uña antes (A) y después (B) de tratamiento con el dispositivo láser Pinpointe™ (Imagen recuperada de <a href="https://www.spokanefootandankle.net/the-pinpointe-footlaser/">https://www.spokanefootandankle.net/the-pinpointe-footlaser/</a> ).	30
<b>Figura 4.</b> Avulsión quirúrgica de uña ( tomado de Kushwaha et al., 2015).	31
<b>Figura 5.</b> Esquema de procedimientos utilizados en la metodología.	34
<b>Figura 6.</b> (A) Cultivo de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> en agar Sabouraud inclinado, incubado por 2 semanas a 25 °C. (B) Montaje con azul de lactofenol de aislamiento de <i>S. brevicaulis</i> donde se observan los conidióforos ramificados con las conidias en forma de limón en cadenas (imágenes recuperadas y editadas de Lee et al. 2012).	36
<b>Figura 7.</b> Concentración mínima inhibitoria (CMI) promedio de los compuestos mayoritarios de los aceites esenciales (% v/v) que inhiben a los aislamientos de <i>Scopulariopsis</i> sp. (n = 15) provenientes de onicomycosis. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la CMI del pineol y del eucaliptol con los otros componentes mayoritarios ( $p < 0.001$ ).	38
<b>Figura 8.</b> Esquema de distribución de aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> , la cepa control de <i>Candida albicans</i> y gradientes de concentración de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales.	51
<b>Figura 9.</b> Esquema de distribución del control de inhibición y de crecimiento de aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> y <i>Candida albicans</i> .	52

## Lista de cuadros

Cuadro 1. Patrones de susceptibilidad a los antifúngicos convencionales en aislamientos de agentes frecuentemente relacionados a las onicomiosis (Siu et al., 2013; Abastabar et al., 2018; Carrillo-Muñoz et al., 2008).	22
Cuadro 2. Distribución de la concentración mínima inhibitoria de cada compuesto mayoritario de aceites esenciales sobre aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> sp.	38
Cuadro 3. Actividad <i>in vitro</i> de los componentes mayoritarios de aceites esenciales sobre aislamientos clínicos de <i>Scopulariopsis</i> sp. (n = 15)	53
Cuadro 4. Antifúngicos convencionales, las enzimas que los metabolizan, enzimas inhibidas y algunos medicamentos con las que interactúan.	54



## 1. Justificación

En los últimos años, las onicomicosis se han convertido en la principal enfermedad de las uñas, reportándose una afectación del 5.5 % a nivel mundial. Estudios realizados en Europa y Estados Unidos obtuvieron prevalencias de entre el 3 - 4.3 % en población general, mientras que otros estudios realizados en poblaciones hospitalizadas describieron prevalencias del 8.9 % (Pal et al., 2023).

Las onicomicosis pueden ser causadas por una gran variedad de agentes etiológicos que están agrupados en hongos dermatofitos, hongos filamentosos no dermatofitos y levaduras. Las personas que padecen esta enfermedad suelen buscar atención de los servicios de salud, más por razones estéticas que por un dolor físico. Esta enfermedad puede pasar asintomática y con el tiempo llegar a engrosar la uña hasta que cause molestia. Acciones como ejercitarse, caminar o incluso ponerse de pie pueden volverse dolorosas dependiendo del grado de afección de la uña y la inflamación de los tejidos anexos, resultando en una parestesia. Además, puede haber afectación en la autoestima de las personas ante la percepción social sobre la uña afectada (Pal et al., 2023).

A pesar de que los distintos grupos de agentes que causan esta enfermedad están bien definidos y existe una disponibilidad de múltiples antifúngicos, varios autores han descrito a las onicomicosis como una micosis superficial, cuyo tratamiento y diagnóstico correcto son uno de los más complicados de realizar (Piraccini & Alessandrini, 2015).

Esta enfermedad, dependiendo de su abordaje, puede ser tratada solamente como un problema estético, sin tener en cuenta que existen agentes que, sin tener que actuar como patógenos primarios, se vuelven un riesgo para las personas susceptibles por condiciones laborales o de salud, como aquellas con traumas persistentes en uñas, psoriasis, diabetes, problemas de circulación periférica, VIH, inmunosupresiones o fumadores (Gupta et al., 2020).

Los autores del tema hablan de que de manera complementaria al tratamiento adecuado, según el diagnóstico correcto, es necesario también abordar los factores de riesgo en las personas afectadas que pueden ser modificados, como los ambientes húmedos, calzado oclusivo o exposición a ambientes contaminados, pues se ha demostrado que la persistencia de estos factores de riesgo puede llevar a una onicomicosis recurrente después del tratamiento, donde se habla de un 5 – 50 % de recurrencia (Pal et al., 2023). La persistencia de los factores de riesgo aumenta la posibilidad de que la onicomicosis se vuelva una enfermedad que necesite de un tratamiento crónico, lo que puede facilitar que se genere resistencia a los antifúngicos convencionalmente utilizados (Gupta et al., 2020).

Los tratamientos tópicos disponibles tienen una menor tasa de éxito debido a que deben ser aplicados por periodos de tiempo más largos que los tratamientos orales, pero se han convertido también en una opción más segura en cuanto a los efectos adversos para los pacientes que están

limitados a efectos locales no complicados, además tienen la ventaja de que pueden ser aplicados fácilmente si no existen limitaciones de movilidad o destreza (Gupta et al., 2020).

Existe una necesidad clínica de incorporar nuevos compuestos en los tratamientos contra la onicomicosis que nace ante principalmente de los efectos adversos, riesgos de los tratamientos sistémicos y resistencia a los tratamientos convencionales, por otro lado, también se mencionan los altos costos y largos tiempos de aplicación de los tratamientos tópicos (Lipner & Scher, 2019).

Dentro de los hongos filamentosos no dermatofitos se encuentra *Scopulariopsis*, este es comúnmente aislado en onicomicosis en climas cálidos y templados (Piraccini & Alessandrini, 2015). Este hongo presenta una susceptibilidad reducida a los tratamientos convencionales usados en la onicomicosis, donde ha se han evidenciado CMI's con rangos superiores al ser comparados con otros microorganismos también frecuentemente aislados en onicomicosis (Carrillo-Muñoz et al., 2008).

La toxicidad y la resistencia de los microorganismos a algunos de los compuestos convencionalmente utilizados en onicomicosis ha motivado a los investigadores a profundizar en el uso de alternativas más naturales como los aceites esenciales a los que se le han descrito desde la antigüedad como sustancias con un amplio espectro de actividad por sus propiedades antisépticas, antiinflamatorias, sedantes y anestésicas (Nazzaro et al., 2017).

Teniendo en consideración la evidencia que respalda la alta prevalencia de las onicomicosis en el mundo y de que las onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos están teniendo un mayor predominio en los aislamientos clínicos que los hongos dermatofitos en climas más cálidos y húmedos, se busca en el presente trabajo hacer una revisión y descripción sobre los diferentes tratamientos convencionales y no convencionales disponibles para las onicomicosis causadas por estos hongos, con el fin de que la población en general y personal de salud tenga acceso a información sobre el tratamiento de las onicomicosis (Grover, 2003).

Por medio de un ensayo de susceptibilidad *in vitro* en diferentes aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* spp. se pretende en este trabajo evaluar la capacidad inhibitoria *in vitro* de compuestos mayoritarios de aceites esenciales que puedan ser considerados a futuro como antifúngicos y aumentar las opciones de tratamiento en onicomicosis por hongos no dermatofitos.

## 2. Hipótesis

Los compuestos mayoritarios de aceites esenciales linalool, terpineol,  $\alpha$ -terpineol, limoneno, pineol y eucaliptol son capaces de ejercer actividad inhibitoria *in vitro* sobre aislamientos de *Scopulariopsis*.

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo general

Determinar la actividad inhibitoria de componentes mayoritarios de aceites esenciales sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* para determinar su potencial uso como agente fungicida.

#### 3.2. Objetivos específicos

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del eucaliptol sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del limoneno sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del linalool sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del pineol sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del alfa terpineol sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Determinar la actividad inhibitoria *in vitro* del terpineol sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

## 4. Introducción

La onicomycosis es el término utilizado para referirse a la infección de las uñas ocasionadas por hongos. Los agentes causales de esta enfermedad se encuentran definidos en tres grupos; los hongos dermatofitos son los más comúnmente aislados, ya que tienen la posibilidad de causar infecciones primarias. Los otros dos grupos son los hongos no dermatofitos y las levaduras; la mayoría de estos están asociados a infecciones secundarias a traumatismos u otras infecciones previas en las uñas (Pal et al., 2023). Existen excepciones dentro de los hongos no dermatofitos donde géneros como *Fusarium* y *Neoscytalidium* que poseen queratinasas que les permiten causar infecciones primarias (Hay et al., 2018).

Se describe a la onicomycosis como una enfermedad de distribución mundial y como el cuadro más frecuentemente asociado a las enfermedades en la uña. Suele afectar principalmente a los adultos, pero los casos en niños se han reportado (Piraccini & Alessandrini, 2015). Manifestaciones y síntomas como la decoloración de la uña, hiperqueratosis subungueal, onicolisis y la destrucción de la lámina ungueal son signos clínicos comunes en esta enfermedad y sirven para guiar el diagnóstico y seguimiento del tratamiento (Lipner, 2019).

Existen factores de riesgo clásicos asociados a la onicomycosis como el envejecimiento, traumatismos en la uña, la diabetes, la tinea pedis, inmunodeficiencias por infecciones por VIH o tratamientos inmunosupresores, psoriasis y la convivencia con personas que padecen de una onicomycosis. Por otro lado, existen otros factores de riesgo que obedecen a variables facilitadas por tendencias y actividades de la vida moderna, como los son el uso de zapatos ajustados o de tacón y el uso de espacios públicos con mucha humedad como cambiadores de gimnasios y piscinas (Pal et al., 2023).

El estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo la microscopía, donde se hace un montaje de la muestra en hidróxido de potasio al 40 % en búsqueda de las formas parasitarias y el aislamiento del agente por cultivos en medio Sabouraud glucosado y medios con cicloheximida que se incuban entre (20 – 30) °C por al menos dos semanas (Gross & Salas Campos, 2015). Sin embargo, el diagnóstico convencional está sujeto a muchos factores que provocan un alto número de falsos negativos, por lo que otros métodos como la histopatología o PCR pueden ser consideradas como ensayos complementarios que ayudan al diagnóstico (Gupta et al., 2020). Otro factor que dificulta el diagnóstico y el inicio efectivo de un tratamiento ocurre en caso de infecciones causadas por hongos filamentosos no dermatofitos donde no se aplica uno de los criterios de Walshe & English, que mencionan que es necesario aislar el mismo microorganismo a repetición debido a que las especies dentro de este grupo a menudo actúan como contaminantes (Piraccini & Alessandrini, 2015).

Existen a disposición múltiples tratamientos para la onicomicosis en el mercado, incluyendo antimicóticos orales, tratamientos tópicos, siendo la primera opción la más utilizada por los médicos por su alta tasa de éxito en la curación. No obstante, los tratamientos orales están contraindicados para personas con múltiples condiciones como males hepáticos crónicos o agudos, falla cardíaca congestiva o alguna disfunción renal, además de que pueden interactuar con otros medicamentos como antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas y anticonceptivos orales provocando efectos adversos severos (Gupta et al., 2020).

En una revisión de varios estudios para determinar la prevalencia de hongos no dermatofitos asociados a onicomicosis de al menos 151 casos de onicomicosis con diferentes presentaciones, se identificaron cuatro agentes etiológicos responsables de causar el 88.6 % de las onicomicosis subungueal lateral-distal, siendo *Scopulariopsis* el más frecuentemente aislado (30.7 %) en los casos estudiados, seguidos por *Aspergillus* (26.1 %), *Acremonium* (17.0 %) y *Fusarium* (14.8 %) (Gupta et al., 2012).

Algunas de las especies de *Scopulariopsis* más frecuentemente aisladas en infecciones son *S. brevicaulis*, *S. cordiae*, *S. brumptii* y *S. flava* (Piontelli L, 2015). *Scopulariopsis* se encuentra ampliamente distribuido en el mundo y puede ser aislado de muchas fuentes ambientales como en la tierra, polvo, restos de madera y en heces animales (Gavril et al., 2017). Este microorganismo es el hongo no dermatofito más frecuentemente aislado de las onicomicosis en Europa seguido por especies de *Fusarium*, de *Aspergillus*, *Acremonium* y *Neocytalidium dimidiatum* (Gupta et al., 2012).

Las infecciones causadas por *Scopulariopsis* sp. han sido descritas como de tratamiento complicado y la información disponible sobre regímenes de tratamiento efectivo o los patrones de sensibilidad de este hongo es escasa (Piontelli L, 2015).

#### **4.1.Tratamientos convencionales contra la onicomicosis**

El principal propósito del tratamiento es la curación clínica y micológica en las uñas afectadas por la onicomicosis. Sin embargo, la respuesta a la terapia escogida puede verse influenciada y variar por múltiples factores intrínsecos y extrínsecos del paciente. Además, existen características especiales de los agentes aislados en las onicomicosis que les confieren mecanismos con los que pueden llegar a manifestar resistencia al tratamiento convencional o la capacidad de formar biopelículas. Es necesario estudiar estos factores y tomarlos en cuenta a la hora de escoger el tratamiento óptimo para cada caso. Algunos factores intrínsecos del paciente son las alteraciones morfológicas, como la distrofia total de la uña, la hiperqueratosis subungueal, como se observa en la figura 1, y pueden además presentar factores predisponentes y de riesgo como la edad, pobre circulación periférica, la inmunosupresión, entre otros (Grover & Khurana, 2012).



**Figura 1.** Fotografías de pacientes con onicomicosis. En la fotografía A se observa una lesión distal y lateral con decoloración e hiperqueratosis subungueal. En la fotografía B se observan lesiones distróficas en todas los ortejos (tomado y modificado de Piraccini & Alessandrini, 2015).

La eficiencia del tratamiento utilizado se verá estrechamente relacionada con el diagnóstico correcto del agente causal de la onicomicosis, ya que existen diferentes patrones de susceptibilidad de los agentes causales de las onicomicosis ante los antifúngicos disponibles. Ensayos para determinar las CMIS han demostrado que existe una variabilidad en los patrones de susceptibilidad de los múltiples agentes que pueden causar una onicomicosis, estos patrones deben ser considerados a la hora de que se identifica el hongo que causa la onicomicosis con el fin de administrar el tratamiento más adecuado (Ghannoum et al., 2000). Existen distintos criterios diagnósticos que ayudan a dar robustez al diagnóstico efectuado por el estándar de oro; el primero de ellos es la demostración de elementos fúngicos invasivos por medio de microscopía, segundo, la congruencia entre los elementos vistos por microscopía y el organismo aislado, el tercero es el aislamiento a repetición en medios de cultivo de un mismo agente a repetición en distintos muestreos (Gupta et al., 2001).

Los autores en las revisiones del tema mencionan como fundamental la influencia de factores ambientales y ocupacionales en la eficacia del tratamiento y en las reinfecciones, por ende, deben ser contemplados y corregidos con las recomendaciones del profesional de la salud (Gupta et al., 2019).

#### **4.1.1. Tratamiento oral y sistémico**

Los antifúngicos orales actualmente y desde hace muchos años son los agentes más efectivos como tratamiento contra la onicomicosis. Estos tratamientos luego de que son absorbidos inician una distribución sistémica que poco a poco llega a la base de la uña, sin embargo, la baja solubilidad de

los antifúngicos orales afecta la biodisponibilidad del medicamento y el éxito del tratamiento (Zane et al., 2016).

Este tratamiento es recomendado cuando hay onicomicosis subungueal proximal, un compromiso mayor al 50 % de la uña y hay afectación en la base de la uña o de múltiples uñas (Kushwaha et al., 2015).

La terapia oral también suele ser muy prolongada debido a que los tejidos afectados, dedos y uñas, tienen poca circulación y las concentraciones efectivas del tratamiento tardan en ser alcanzadas, además, como consecuencia, terapias prolongadas podrían llevar a provocar efectos adversos en hígado, corazón y en sistema gástrico (Zane et al., 2016).

Los antifúngicos orales están agrupados en azoles (itraconazol, fluconazol y ketoconazol) y alilaminas (terbinafina). Estos medicamentos afectan la síntesis de ergosterol, el principal componente de la membrana fúngica que le confiere integridad. Los azoles y las alilaminas inhiben a las enzimas lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa y a la escualeno epoxidasa, respectivamente (Zane et al., 2016).

#### **4.1.1.1. Terbinafina**

La terbinafina es el antifúngico oral más utilizado en Estados Unidos para el tratamiento de las onicomicosis. Este medicamento presenta una mayor efectividad contra hongos dermatofitos que contra hongos no dermatofitos (Kushwaha et al., 2015).

El esquema de tratamiento recomendado para la terbinafina es de 250 mg/día por 6 a 8 semanas para infecciones en dedos de la mano y para infecciones en dedos de los pies debe extenderse a 12 semanas, con tasas de curación clínica y micológica del (71 - 82) % y del (60 - 70) %, respectivamente (Gupta et al., 2013).

Las dosis para niños deben ajustarse al peso del paciente, con dosis de 125 mg/día con pesos entre los (20 - 40) kg y reducir esa dosis a la mitad, 62.5 mg/día en pesos por debajo de los 20 kg (Iorizzo et al., 2010).

La terbinafina es, en general, un fármaco bien tolerado con efectos adversos leves que incluyen la alteración del gusto, donde se describen sabores metálicos, síntomas gastrointestinales como diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencias y malestar abdominal (Grover & Khurana, 2012). A pesar del éxito de la terbinafina como tratamiento, no es recomendado en personas con alguna disfunción hepática, se describe una incidencia de alteraciones en enzimas hepáticas asintomáticas en el 3 % de los pacientes, mucho menor en comparación con los casos tratados con itraconazol y ketoconazol (Grover & Khurana, 2012).

Se ha descrito que la terbinafina interactúa con medicamentos metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Estudios demostraron su actividad como un potente inhibidor competitivo de



la CYP2D6, lo que aumentaría el tiempo en circulación y acumulación sistémica de los medicamentos metabolizadas por la CYP2D6 donde se incluyen algunos  $\beta$ -bloqueadores, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) (Zane et al., 2016).

#### **4.1.1.2. Azoles**

El itraconazol es un antifúngico de amplio espectro que tiene efectividad en infecciones causadas por dermatofitos y hongos no dermatofitos (Kushwaha et al., 2015). El mecanismo de acción del itraconazol se basa en la inhibición de la lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa, que lleva a la depleción del ergosterol y a la acumulación de esteroides precursores; como consecuencia la membrana fúngica carece de estructura e inhibe el crecimiento del hongo (Zane et al., 2016).

El esquema de tratamiento del itraconazol se establece en 200 mg/día por seis semanas para infecciones en uñas de las manos y 12 semanas en uñas de los pies. Describen tasas de curación micológica y clínica del (45 - 70) % y (35 - 80) %, respectivamente (Kushwaha et al., 2015).

Entre los efectos adversos relacionados con el itraconazol se describen síntomas gastrointestinales, eritemas de la piel, aumentos reversibles en enzimas hepáticas y un aumento en el riesgo de falla cardíaca congestiva, por lo que no se recomienda en pacientes con alguna disfunción ventricular o en pacientes geriátricos que normalmente tienen comorbilidades como diabetes o desórdenes cardíacos (Brüggemann et al., 2009).

Similar a la terbinafina, el tratamiento con itraconazol también trae un riesgo de interactuar con otros fármacos, particularmente con las sustancias metabolizadas por la CYP3A4, entre estas estatinas, anticonvulsivos como la fenitoína, benzodiazepinas, corticosteroides, bloqueadores de los canales de calcio y ciclosporinas. Se describen casos de reacciones severas de rabdomiólisis posterior a la administración de itraconazol en pacientes con uso prolongado de estatinas (Zane et al., 2016).

El fluconazol es otro azol que ejerce su mecanismo de acción en la depleción de ergosterol y provoca un efecto fungistático. El régimen de dosis para el fluconazol se establece en 150 mg/semana, durante seis meses mínimo y se recomienda extenderlo de 6 - 9 meses para infecciones en uñas de las manos y 9 - 18 meses para infecciones en uñas del pie. Presenta la desventaja de alcanzar concentraciones muy bajas en el sitio afectado, por lo que los tratamientos con fluconazol son mucho más extensos. Como otra desventaja ante los demás componentes se describe que las tasas de curación clínica y micológica son mucho menos efectivas que las de terbinafina e itraconazol (Gupta et al., 2013).

Como efectos adversos del tratamiento con fluconazol se han descrito casos raros de hepatotoxicidad y reacción anafiláctica. Además, hay que tomar en cuenta la interacción con otros medicamentos, ya que el fluconazol es un inhibidor de la CYP2C9 y CYP3A4, por lo que medicamentos metabolizados por estas vías deben ser monitoreados, pues la persistencia de estos en circulación va a ser mayor (Gupta et al., 2013).

En el cuadro 4 de la sección de anexos se pueden observar de manera resumida los antifúngicos más convencionales, las enzimas que los metabolizan y algunos medicamentos con las que interactúan.

El ketoconazol es un fármaco fungistático efectivo contra dermatofitos y especies de *Candida* causantes de onicomiosis superficiales. Se recomendaba administrar 200 mg/día acompañado con comida, para asegurar su absorción completa. Actualmente, no se recomienda el ketoconazol por tener efecto fungistático y ser riesgoso para pacientes con condiciones hepáticas, alcoholismo y pacientes que han utilizado griseofulvina (Kushwaha et al., 2015).

#### **4.1.2 Tratamiento tópico**

El tratamiento tópico de la onicomiosis ha sido descrito como efectivo para las infecciones superficiales donde la matriz de la uña no ha sido comprometida, onicomiosis subungueal distal con menos del 50 % de la uña comprometida (Gupta et al., 2013). Se recomienda usarlo complementario al tratamiento oral debido a que las dosis efectivas son difíciles de alcanzar por la poca penetración del fármaco en la superficie o como monoterapia en casos de que el tratamiento oral no sea tolerado por alguna condición (Grover & Khurana, 2012).

Hay disponibles métodos físicos y químicos para mejorar la permeabilidad de la uña. Por ejemplo, algunos actúan eliminando los enlaces disulfuro de la uña, otros influyen en la retención de agua en la uña, permeando el tratamiento en la uña de manera más eficiente y por más tiempo. Se mencionan agentes químicos como el dimetilsulfóxido, urea, ácido tartárico y gel de ácido fosfórico (Repka et al., 2002). Sin embargo, se mencionan otros factores propios de cada medicamento topico que influyen en su difusión, como su tamaño molecular, solubilidad, pH y carga superficial (Kushwaha et al., 2015).

##### **4.1.2.1 Terbinafina tópica**

Se ha investigado la eficacia de formulaciones tópicas de terbinafina que convencionalmente se ha utilizado como tratamiento sistémico. El uso de terbinafina tópica ha demostrado alcanzar concentraciones mucho más altas y persistentes en la placa ungueal y la base de uña que lo que se alcanza por tratamiento oral y, además, ofrece un menor riesgo de efectos adversos sistémicos o de

interacción con otros medicamentos, pues su concentración en plasma se mantiene muy baja (Gupta et al., 2021).

En las distintas formulaciones tópicas de terbinafina, se describen distintos excipientes con propiedades fisicoquímicas que mejoran la penetración y la prevalencia de la terbinafina en el sitio de aplicación, como urea, ácido láctico, propilenglicol que hace más permeable la uña o hidroxipropil quitosano como agente formador de películas (Gregoriou et al., 2022).

Las tasas de curación micológica entre varios estudios que compararon el uso de la terbinafina oral y tópica no variaron significativamente, donde si hubo variación fue en los porcentajes de curación clínica, donde los autores atribuyen que los excipientes utilizados pueden dejar la uña opaca y estéticamente afectada por un tiempo a pesar de haber eliminado el hongo (Gregoriou et al., 2022).

#### **4.1.2.2 Amorolfina**

La amorolfina es un antifúngico con actividad fungistática y fungicida derivado de la morfolina. Tiene actividad inhibitoria sobre la síntesis del ergosterol en dos puntos, primero inhibiendo la  $\delta$ -14-reductasa y la  $\delta$ -7-8-isomerasa que afecta la formación de la membrana por la depleción del ergosterol y causa la acumulación de esteroides esféricos en la membrana citoplasmática, es efectiva contra hongos dermatofitos, algunos hongos no dermatofitos y levaduras (Tabara et al., 2015).

Posee propiedades farmacocinéticas que le permiten tener una buena penetración en el sitio afectado con concentraciones muy bajas que llegan a circulación (Baran & Kaoukhov, 2005).

Es aplicada como laca al 5 % sobre la uña de una a dos veces por semana por (6 - 12) meses (Gupta et al., 2013). Con el uso de la amorolfina tópica se describen tasas de curación micológica (ausencia de estructuras fúngicas en las muestras de uña y cultivos negativos) y clínica (recuperación funcional y estética total de la uña) de 60 - 76 % y 38 - 54 %, respectivamente (Gupta et al., 2003).

Algunas de las ventajas que presenta la amorolfina sobre la laca de ciclopirox al 8 % están la persistencia en la base de la uña por más tiempo, que tiene una mejor relación costo-efectividad y que es aplicado una vez por semana, por lo que el seguimiento de las aplicaciones por parte del paciente se vuelve más fácil comparado a un esquema donde se requiere la aplicación diaria, considerando la capacidad móvil de las personas que más frecuentemente se ven afectadas por la onicomycosis (Kruk & Schwalbe, 2006).

La aplicación de esta laca requiere limar todo lo posible la uña y una limpieza profunda de la uña, eliminando detritos y grasa, aplicar la laca y dejarla secar por 3-5 min (Gupta et al., 2003).

Algunos efectos adversos descritos incluyen la irritación, sensación de quemadura, picazón y enrojecimiento en el sitio de aplicación (Gupta et al., 2013).

### **4.1.2.3 Ciclopirox**

El ciclopirox es una hidroxipiridona, disponible como laca para la uña, presenta actividad antifúngica y antibacteriana por su capacidad como quelante de iones trivalentes, lo que inhibe la actividad de enzimas que dependen de estos iones, entre las enzimas afectadas se mencionan citocromos, catalasas y peroxidasas. El ciclopirox también se ha descrito como inhibidor de la cascada del ácido araquidónico, afecta la permeabilidad de aminoácidos y facilita la pérdida de iones de potasio. Además, la actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas y negativas ofrece un beneficio adicional en infecciones mixtas. Por otro lado, al verse afectada la cascada del ácido araquidónico hay un efecto antiinflamatorio por la reducción en la producción de prostaglandinas y leucotrienos por polimorfos nucleares (Gupta & Plott, 2004). Esta capacidad del ciclopirox para actuar por diferentes mecanismos afectando vías metabólicas independientes hace que sea muy difícil que se genere una resistencia en hongos patogénicos (Bohn & Kraemer, 2000).

Es recomendado para onicomiosis moderadas donde no haya compromiso de la base de la uña o en infecciones causadas por agentes que presentan resistencia a los azoles (Iorizzo et al., 2010).

El ciclopirox también puede ser administrado mediante un biopolímero semisintético de aminopolisacáridos derivado del quitosano llamado hixipropil quitosano. Esta formulación presenta propiedades como alta solubilidad en agua, maleabilidad, afinidad por la queratina y compatibilidad con tejidos humanos que le confieren ventaja sobre otros agentes tópicos que puedan generar efectos adversos en el lugar donde se aplican (Monti et al., 2005).

### **4.1.2.4 Tavaborol**

El Tavaborol es un oxaborol que se encuentra en soluciones alcohólicas al 5 % y cuyo mecanismo de acción se basa en la actividad inhibitoria específica sobre la enzima fúngica leucil tRNA sintetasa que participa en la edición y síntesis de proteínas. El tavaborol se une al sitio de edición de la leucil tRNA y al tRNA, esta característica le confiere un efecto de amplio espectro sobre dermatofitos, levaduras, no dermatofitos y algunas bacterias, además por este mecanismo es poco probable que se genere resistencia a este tratamiento (Gupta & Versteeg, 2016; Elewski & Tosti, 2014)

El reducido tamaño y peso molecular de esta molécula (152 Da) le facilita la penetración y difusión en la placa ungueal de la uña, esta propiedad demostró mayor efectividad sobre el ciclopirox al 8 % (Gregoriou et al., 2022).

El tavaborol al 5 % debe ser aplicado diariamente por 48 semanas como mínimo sobre toda la superficie de la placa ungueal y debajo de punta de la placa. Los efectos adversos son muy reducidos y se describen exfoliación, eritema y dermatitis en el sitio de aplicación (Saunders et al., 2017).

#### **4.1.2.5 Azoles**

##### **4.1.2.5.1 Eficonazol**

El eficonazol es un triazol utilizado como agente tópico al 10 % desde el año 2014, en presentaciones de botella con 4 mL o 8 mL, que deben ser almacenadas a temperatura ambiente.

Es recomendado en onicodistrofia subungueal, distal y lateral leve o moderada, aplicándose de manera diaria por mínimo 48 semanas con una brocha en la superficie de la placa ungueal y por debajo de esta, sin necesidad de limar (Lipner & Scher, 2015). Similar a otros azoles, este compuesto inhibe la actividad de la lanosterol 14-  $\alpha$  -desmetilasa, evitando la síntesis de ergosterol. El eficonazol solo presenta actividad fungistática por lo que se puede inducir a la resistencia de este medicamento en dermatofitos como se ha descrito en otros derivados de azoles, por ejemplo, se ha observado en cepas de *Trichophyllum rubrum* con resistencia cruzada al itraconazol y al eficonazol, pero susceptibles a la amorlofina y el ciclopirox (Monti et al., 2019).

Se menciona que parte de su efectividad se debe a propiedades fisicoquímicas como una baja tensión superficial, poca afinidad por la queratina de la uña y poca solubilidad, así se ve mejorada la capacidad de penetrar la uña y ayuda a que el compuesto entre en contacto con el hongo causante de la infección sin perder potencia (Gupta & Talukder, 2021).

##### **4.1.2.5.2 Luliconazol**

El luliconazol es un antifúngico de reciente formulación y de amplio espectro derivado del imidazol que, al igual que los demás azoles, inhibe la actividad de la lanosterol lanosterol 14-  $\alpha$  -desmetilasa. Su configuración molecular le confiere mucha potencia contra hongos dermatofitos y levaduras. Entre las propiedades fisicoquímicas del luliconazol se mencionan su poca afinidad por la queratina, lo que le permite llegar más profundo hasta la base de la placa ungueal o incluso la matriz, característica que no comparte con otros azoles donde la potencia se reduce por las interacciones con la queratina (Scher et al., 2014).

Este tratamiento se encuentra formulado en cremas al 5 %, debe ser aplicado una vez al día durante mínimo 48 semanas. Los autores describen pocos efectos adversos relacionados con el tratamiento donde los índices de irritación de la piel se mantienen dentro de los niveles como para clasificar al producto como seguro (Watanabe et al., 2017).

## 4.2 Patrones de susceptibilidad a los antifúngicos

En el cuadro 1. podemos ver la recopilación de los diferentes patrones de susceptibilidad a los antifúngicos convencionales en agentes frecuentemente aislados, los autores de estos ensayos aplicaron los procedimientos estándar en los documentos M38-A2 y M27-A3 del CLSI. Se utilizaron los valores de las medias geométricas y los rangos de las CMI's obtenidos de los ensayos para cada especie o género de los agentes causales de la onicomicosis.

**Cuadro I.** Patrones de susceptibilidad a los antifúngicos convencionales en aislamientos de agentes frecuentemente relacionados a las onicomicosis (tomado de Siu et al., 2013 (1); Abastabar et al., 2018 (2)).

		Antifúngicos (Referencia)		
Sistémicos				
		Terbinafina (1)	Itraconazol (1)	Fluconazol (2)
Especies		Media geométrica de la CMI's ug/ml (rango)		
<b>Dermatofitos</b>				
	<i>Trichophyton rubrum</i>	0.009 (0.004–0.06)	0.037 (0.015–0.125)	No disponible (2-16)
	<i>T. mentagrophytes</i>	0.010 (0.004–0.5)	0.063 (0.03–0.25)	No disponible
	<i>Microsporum gypseum</i>	0.050 (0.031–0.063)	0.1 (0.031–0.25)	No disponible
	<i>Microsporum canis</i>	0.13 (0.063–0.25)	0.35 (0.25–0.5)	No disponible
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.039 (0.031–0.063)	0.08 (0.063–0.13)	No disponible
<b>No dermatofitos</b>				
	<i>Acremonium potronii</i>	0.25 (0.13–0.5)	>2.5 (1–>4)	No disponible
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	1 (0.5–2)	>4.0 (>4)	No disponible
	<i>Fusarium oxysporum</i>	2.5 (1–4)	>4 (>4)	No disponible
<b>Levaduras</b>				
	<i>Candida parapsilosis</i>	0.28 (0.13–1)	0.13 (0.063–0.25)	1.71 (0.065–>64)
	<i>C. tropicalis</i>	>8 (>8)	0.31 (0.063–0.5)	No disponible
	<i>C. albicans</i>	6.873 (0.125–>16)	No disponible	No disponible
<b>Tópicos</b>				
<b>Dermatofitos</b>		Tavaborol (2)	Amorolfina (1)	Ciclopirox (1)
	<i>Trichophyton rubrum</i>	No disponible (8-16)	0.008 (0.004–0.015)	0.101 (0.03–0.5)
	<i>T. mentagrophytes</i>	No disponible	0.008 (0.004–0.06)	0.094 (0.03–0.5)
	<i>Microsporum gypseum</i>	No disponible	0.08 (0.063–0.13)	0.31 (0.25–0.5)
	<i>Microsporum canis</i>	No disponible	>4.0 (>4)	0.25 (0.25)
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	No disponible	0.16 (0.13–0.25)	0.31 (0.25–0.5)
<b>No dermatofitos</b>				
	<i>Acremonium potronii</i>	No disponible	0.26 (0.13–1)	0.25 (0.13–0.5)
	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	No disponible	0.09 (0.063–0.13)	0.59 (0.5–1)
	<i>Fusarium spp</i>	14.67 (8->16)	No disponible	No disponible
<b>Levaduras</b>				
	<i>Candida parapsilosis</i>	14.49 (2->16)	0.56 (0.13–4)	0.22 (0.13–0.5)
	<i>C. tropicalis</i>	14.49 (8->16)	No disponible ( $\leq 0.016$ –>8)	0.5 (0.5)
	<i>C. albicans</i>	No disponible (4->16)	0.091 ( $\leq 0.03$ –8)	No disponible (0.06-0.5)

Por los resultados obtenidos en los múltiples ensayos de susceptibilidad disponibles en la literatura se puede concluir que los tratamientos sistémicos y tópicos convencionales mantienen CMI's bajas para

la mayoría de los dermatofitos aislados en las onicomicosis, agentes más comúnmente aislados en las onicomicosis. Al realizar una comparación entre medias geométricas de las CMI de la terbinafina en *T. rubrum* y *S. brevicaulis*, 0.009 y 1 µg/mL respectivamente, se puede ver una diferencia significativa en el efecto inhibitorio *in vitro* (Siu et al., 2013). La efectividad de la terbinafina contra los dermatofitos ha sido descrita múltiples veces en la literatura y por esta razón es uno de los tratamientos más utilizados. La tendencia se mantiene con los demás antifúngicos ensayados, se observa en general un aumento leve de las CMI en los hongos no dermatofitos fue aún más drástico en las CMI de varias especies de levaduras, con excepción de *Fusarium* spp. en algunos antifúngicos mantuvo CMI más altas que los demás agentes causales de las onicomicosis (Siu et al., 2013; Abastabar et al., 2018).

Se puede constatar la importancia y casi la exigencia del uso de tratamientos especie específicos, para, de esta manera, asegurar tasas de curación altas en el menor tiempo posible y reafirmar además con la importancia de un diagnóstico apropiado.

#### **4.3 Estrategias y recomendaciones para mejorar la eficacia de los tratamientos convencionales**

Ya habiendo mencionado de manera preliminar algunos de los múltiples factores que pueden tener un efecto antagonista en la potencia y efectividad de los tratamientos convencionales, se han generado estrategias y recomendaciones para combatir estos efectos y mejorar la resolución de la onicomicosis de manera permanente.

Las estrategias descritas pueden actuar a nivel del agente causal, a nivel de tratamiento y a nivel de paciente y su ambiente.

Una vez hecho el diagnóstico y la identificación del agente causal, se enfatiza en la importancia de empezar el tratamiento de manera inmediata, ya que el tiempo puede aumentar la severidad de la onicomicosis lo que afecta negativamente en la curación (Gupta et al., 2019). Además, en lo que respecta al agente causal, se remarca la relevancia de realizar una confirmación de diagnóstico para evitar el uso de tratamientos inadecuados con organismos que bien pueden ser contaminantes o no ser el agente patógeno en la onicomicosis, donde un aislamiento a repetición da robustez al diagnóstico efectuado. Pueden utilizarse si se tienen disponibles técnicas mucho más sensibles y rápidas como pruebas moleculares de manera complementaria, aunque sus resultados no son tan confiables comparados al estándar de oro, cultivo y microscopia por KOH, lo importante es la confirmación (Hayette et al., 2019).

La capacidad de formación de biopelículas, en especies como *C. albicans* y *Fusarium oxysporum*, son un factor ya conocido en estos y otros microorganismos por disminuir la penetración del antifúngico y facilitar los relapsos. El uso de dispositivos, métodos mecánicos o químicos para

desintegrar la biopelícula, así como el uso de dosis más altas del antifúngico ha demostrado ser efectivo en casos donde se aíslen microorganismos con esta capacidad (Shemer et al., 2016).

En cuanto a cómo mejorar la eficiencia del tratamiento propiamente, se ha determinado que ciertas medidas y recomendaciones pueden tener efectos muy buenos en el efecto del tratamiento y en el porcentaje de casos que se puede alcanzar tanto la cura micológica como la clínica.

La severidad del cuadro y el porcentaje de compromiso de la uña afectada sirve de guía para determinar si es necesario tratamiento oral (> 50 % de la uña afectada) o solamente es necesario tópico (< 50 % de la uña afectada) (Lipner, 2019).

Existen esquemas de tratamiento que pueden ser modificados y ser administrados en pulsos presentando la misma efectividad, esto en el caso de los medicamentos con la capacidad de mantener concentraciones semanas después del tratamiento, como el itraconazol y la terbinafina. En un metaanálisis desarrollado a partir de los datos de un estudio clínico, se pudo demostrar esto con la terbinafina, aplicándola en dos pulsos de 4 semanas seguidas con tratamiento y 4 semanas sin tratamiento (Gupta et al., 2013). Parte de esta metódica se fundamenta en la activación durante las semanas en que no se aplica tratamiento, las conidias que permanecen inactivas al pasar a su fase filamentosa se vuelven mucho más susceptibles al tratamiento eliminándolos y disminuyendo los relapsos (Gupta et al., 2019).

Las personas que presenten múltiples factores de riesgo y un historial de reinfecciones y/o relapsos, pueden optar por varias medidas como someterse a profilaxis con tratamientos tópicos luego de completar un tratamiento exitoso, también se ha descrito la desinfección del calzado mediante radiación UV u ozono, otra estrategia consiste en administrar el medicamento también a los miembros de la familia con quien convive esta persona para reducir las fuentes de infección (Gupta, Venkataraman, et al., 2021).

#### **4.4 Tratamientos no convencionales**

Los tratamientos convencionales disponibles han demostrado gran efectividad en los ensayos *in vitro*, sin embargo, en estudios clínicos se han demostrado no ser tan efectivos *in vivo*. El perfil de los individuos que presentan una mayor incidencia de onicomycosis suele presentar factores que vuelven complejo el tratamiento y curación, existen comorbilidades como diabetes, enfermedad vascular periférica, inmunosupresión y escenarios farmacológicos difíciles de predecir por interacciones en las vías metabólicas (Gubbins & Amsden, 2005).



Existe, según los autores de revisiones del tema, la necesidad de nuevos tratamientos que aumenten las opciones terapéuticas disminuya los efectos adversos, sean más efectivos en tiempos más cortos, no interactúen con otros medicamentos y que disminuyan las reinfecciones.

Actualmente, se trabajan en diferentes alternativas como nuevos medicamentos, nuevas formulaciones de compuestos ya existentes, mejores vehículos de aplicación para estos compuestos y el uso de dispositivos para tratamiento directo o para potenciar un compuesto activo (Gupta & Simpson, 2012).

#### **4.4.1 Tratamientos tópicos**

##### **4.4.1.1 Uso de aceites esenciales y sus compuestos mayoritarios**

Las plantas producen aceites esenciales como metabolitos secundarios de manera constitutiva o debido a estímulos externos como el ataque de herbívoros, estrés ambiental u otras interacciones interespecíficas (Álvarez-Martínez et al., 2021).

Los aceites esenciales de plantas con actividad antimicrobiana conocida han sido recientemente incluidos en estudios para determinar su capacidad como tratamiento profiláctico, complementario o único en casos de onicomicosis (Di Vito et al., 2022). Algunas de las plantas con esta actividad y de las que se encuentra más información al respecto sobre sus respectivas CMI para distintos hongos patógenos son *Eugenia cariofilata* (Clavo de olor), *Melaleuca alternifolia* (Árbol de té), *Origanum vulgare* (Orégano), *Thymus* spp. (Tomillo), *Eucalyptus* spp (Eucalipto) y *Lavandula* spp. (Lavanda) (Di Vito et al., 2022).

Los aceites esenciales son sumamente complejos, se describen mezclas de entre (20 – 60) componentes, que pueden llegar hasta los 100 en algunas plantas. Estos compuestos son en su mayoría terpenos de distintas conformaciones. La alta diversidad de terpenos y otros compuestos activos le confieren un amplio espectro de actividad antimicrobiana a los aceites esenciales y además influye negativamente en la capacidad de los microorganismos de generar mecanismos de resistencia, además, el bajo peso molecular de los compuestos mayoritarios favorece la penetración a través de la placa ungueal (Flores et al., 2016).

Los componentes mayoritarios de los aceites esenciales suelen ser los que se encuentran en mayor proporción en estas mezclas complejas y son los responsables de la actividad antimicrobiana que ejercen por múltiples mecanismos, ya sea de manera individual o por medio de un sinergismo con los otros compuestos para generar un efecto aditivo (Kalemba & Kunicka, 2003; Bakkali et al., 2008).

Los mecanismos de acción de estos compuestos son difíciles de determinar por su compleja composición química, pero discusiones de varios autores que han investigado el tema apuntan a que se trata predominantemente de un efecto mecánico sobre la membrana celular que altera su

funcionalidad y permeabilidad acompañado de efectos nocivos sobre las organelas, inhibición del material nuclear o de la síntesis de proteínas, lo que termina por matar al microorganismo (Di Vito et al., 2022; Nazzaro et al., 2017). Algunos autores mencionan la unión de monoterpenos al ergosterol induciendo la depleción y desestabilizando la membrana fúngica, la interferencia de reacciones bioquímicas al reducir la actividad de ciertas enzimas mitocondriales, de la pared celular y propias del metabolismo (Flores et al., 2016).

A través de estudios que complementan ensayos y técnicas cromatográficas se ha podido conocer mejor sobre la actividad antifúngica de múltiples aceites esenciales en algunas de las especies de hongos más frecuentemente asociados a distintos tipos de infecciones fúngicas y la composición específica de estos aceites (Rashed et al., 2021). Los resultados de estos apuntan a que aceites esenciales con altos contenidos de compuestos como carvacrol, timol, geraniol y linalool presentan una actividad antifúngica efectiva contra cepas de dermatofitos como las *T. mentagrophytes* FF7, *Microsporum canis* FF, *T. rubrum* CECT 2794 y *M. gypseum* CECT 2908 en comparación a otros compuestos (Gonçalves et al., 2010).

Componentes como el mirceno, que se puede encontrar en altas concentraciones en aceites esenciales extraídos de plantas como el tomillo o el hinojo bravío, demostraron tener actividad antifúngica importante en varias cepas de dermatofitos y de *Cryptococcus neoformans* CECT 1078 (Tavares et al., 2010).

En cuanto a las levaduras, varios estudios concluyeron mediante pruebas *in vitro*, que varios aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *Malassezia furfur* demostraron ser sensibles a los aceites de *Boswellia serrata*, una especie de árbol de incienso, al aceite esencial de limón, al de naranja y a compuestos mayoritarios como el limoneno, además, se demostró la inhibición de cepas resistentes a los azoles al complementar el azol con estos aceites y compuestos mayoritarios (Sharma, 2012; Rabadia et al., 2012; Sadhasivam et al., 2016).

La incorporación de los aceites esenciales a ungüentos tópicos y esmaltes de uñas ha sido la forma más tradicional en que se ha podido sacar provecho de estos compuestos con actividad antimicrobiana, existen algunos ejemplos como la Tineacide ® del Dr. Blaine, el FunguCept Nail® de laboratorios Zane Hellas cuyo componente principal es el carvacrol y el reconocido Vick's Vaporub ® que a pesar de estar indicado para enfermedades respiratorias ha sido usado como remedio popular contra la onicomicosis e incluso se han realizado estudios en pacientes con cultivos positivos por *Candida parapsilosis* y *Trichophyton mentagrophytes*, a los cuales se les aplicó el ungüento por 48 semanas y un 30 % del grupo estudiado tubo curación micológica (Derby et al., 2011; Ramsewak et al., 2003).

Existen algunas desventajas en cuanto a los aceites esenciales, debido a sus propiedades fisicoquímicas que los hacen compuestos muy volátiles e inestables, se han descrito problemas de

interacción con los empaques y pérdida de la potencia con el tiempo, además que estas características los hacen vulnerables a condiciones de manejo y almacenamiento que pueden disminuir aún más la vida útil de estos tratamientos (Carson et al., 2006).

#### **4.4.2 Dispositivos**

Existen varias investigaciones y algunos tratamientos en primeras etapas ya aprobados para el tratamiento de la onicomycosis. El descubrimiento de nuevos métodos permite tener más opciones con menos efectos adversos para tratar las onicomycosis, así como esquemas de tratamiento más efectivos compuestos por métodos que se complementen entre sí. El uso de estos dispositivos tiene dos métodos de acción, primero, mejorar el alcance y potencia de medicamentos contra las onicomycosis ya existentes, como en el caso de la iontoferesis y el ultrasonido, segundo, el tratamiento directo de la infección por métodos biofísicos que eliminan el hongo por medio de dispositivos láser o terapia fotosensibilizante (Kushwaha et al., 2015).

##### **4.4.2.1 Iontoforesis**

Esta técnica favorece la penetración del tratamiento en la uña basándose en el principio de las fuerzas de repulsión iónica. El dispositivo utilizado en la iontoferesis consta de dos componentes principales, un parche de gel con el antifúngico a utilizar y dos electrodos que están conectados por dos cables, para cada electrodo, a su parte electrónica donde se encuentra la interfaz de control de corriente y la batería del dispositivo. El electrodo activo o positivo debe ser colocado sobre la placa ungueal y el electrodo negativo por debajo del dedo afectado, quedando como se observa en la figura 2. En un estudio se comparó la eficiencia del tratamiento tópico sin y con el dispositivo que se dejó actuando durante la noche, usado de manera diaria por cinco días a la semana durante cuatro semanas y se obtuvieron resultados favorables al comparar tres parámetros, el crecimiento de la uña, la observación de elementos fúngicos en muestras por medio de microscopía y la concentración de terbinafina persistente en la uña (Amichai et al., 2010).



**Figura 2.** Fotografía de paciente con dispositivo de iontoferesis (recuperada y editada de Amichai et al., 2010).

Para realizar este tratamiento es necesario un equipo operado por personal especializado que ensamble el dispositivo y ajuste la corriente utilizada, no puede ser aplicado por los pacientes a sí mismos (Kushwaha et al., 2015).

La efectividad de la iontoforesis se ve influenciada por factores como el pH de los vehículos del tratamiento, en este caso el parche de gel con el antifúngico o la presencia de amortiguadores provenientes de otros tratamientos o cremas aplicadas en el sitio afectado, estas sustancias pueden alterar la cantidad de iones disponibles y la conductividad del vehículo del tratamiento, la densidad del tratamiento también afecta la efectividad de la iontoforesis (Kushwaha et al., 2014).

#### **4.4.2.2 Ultrasonido**

Actualmente, se encuentra en etapa de estudio en modelos animales como perros, vacas y caballos. Se fundamenta en la aplicación del uso de un dispositivo que genera en el sitio de acción un ultrasonido de baja frecuencia por corto tiempo para mejorar la capacidad de penetración de los antifúngicos y que ha demostrado en estudios clínicos, tener una mayor eficacia que la difusión pasiva de antifúngicos para tratar pacientes con onicomicosis (Repka et al., 2004).

#### **4.4.2.3 Terapia fotodinámica**

La terapia fotodinámica tiene un efecto fungicida sobre el hongo al sensibilizarlo primero con un agente fotosensibilizador como el ácido 5-aminolevulinico (ALA) o el metilaminolevulato (MAL), ambos precursores de la biosíntesis del grupo heme. Estos agentes son internalizados por el hongo acumulándose e induciendo la acumulación de protoporfirina X, al ser irradiado el hongo se generan especies reactivas de oxígenos que causan daño celular. La aplicación de los agentes sensibilizadores

es recomendada hacerla posterior al uso de una crema a base de urea al 20 % o 40 % que mejora la permeabilidad de la uña y de 3-4 horas antes de la irradiación. Puede llevarse a cabo con luz de fuente roja o azul, donde la primera se ha descrito como más efectiva penetrando la placa ungueal. Existen otros agentes fotosensibilizadores como el Sylsens B, no precursor del grupo heme que aún no se encuentra disponible en el mercado (Harris & Pierpoint, 2011; Smijs et al., 2004).

Entre los efectos adversos asociados a este tipo de tratamiento se mencionan los clásicos de tratamientos tópicos como enrojecimiento, inflamación, ampollas y dolor leve (Gupta & Simpson, 2012; Kushwaha et al., 2015).

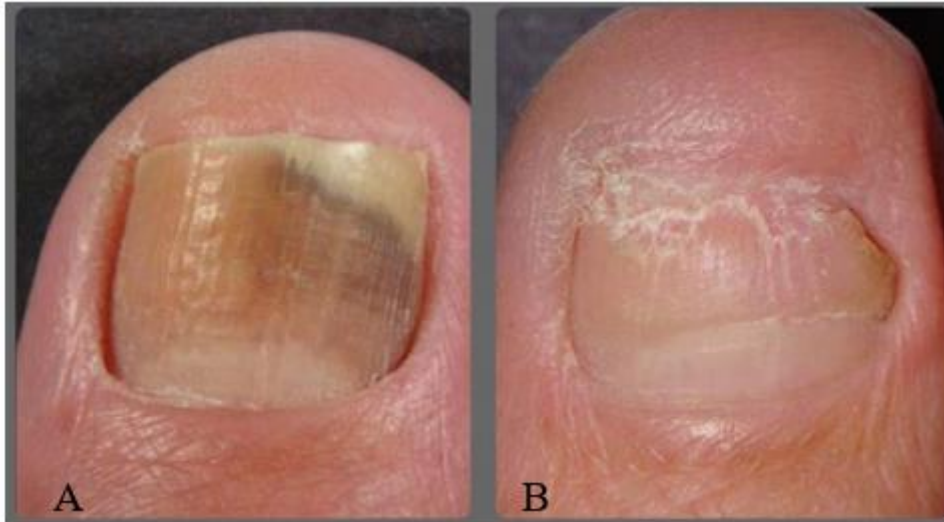
#### **4.4.2.4 Dispositivos láser**

Los láseres utilizados actualmente para el tratamiento de las onicomicosis se basan en el principio de la foto termólisis provocado por la absorción selectiva de un pulso de radiación corto que calienta y mata al hongo sin causar daño del tejido periférico (Becker & Bershaw, 2013). Estos dispositivos pueden variar de uno a otro por diferentes características de funcionamiento como la longitud de onda, la fuente de luz utilizada, la duración del pulso de radiación, la tasa de repetición de los pulsos y el tamaño del “spot” de aplicación (1-10 mm). La suma de todos estos factores anteriores se define como fluencia de energía y se interpreta como la cantidad de energía requerida para generar un efecto fototérmico (Gupta & Simpson, 2012; Kushwaha et al., 2015).

Los estudios de susceptibilidad a este tipo de terapia son escasos por ser una tecnología relativamente nueva, sin embargo, se ha demostrado mediante ensayos *in vitro* que la susceptibilidad de los microorganismos a la terapia láser puede variar de acuerdo con la longitud de onda utilizada, como es el caso de *Trichophyton rubrum* que presenta susceptibilidad al ser irradiado a 532 nm, lo cual se ha relacionado con un pigmento rojizo producido por este hongo llamado xantomegnina que absorbe luz a esa misma longitud de onda (Vural et al., 2008).

Actualmente, existen múltiples sistemas de aplicación de la terapia láser aprobados por la FDA, algunos de los más utilizados en Estados Unidos son el Pinpointe™ (NuvoLase Inc., Chico, CA, USA) y el sistema Genesis Plus™ (Cutera Inc., CA, USA) (Grover & Khurana, 2012).

En la figura 3 se observa la progresión en el tratamiento de una uña infectada y su aspecto luego de ser tratada.



**Figura 3.** Imágenes de una uña antes (A) y después (B) de tratamiento con el dispositivo láser Pinpointe™. (Imagen recuperada de <https://www.spokanefootandankle.net/the-pinpointe-footlaser/>)

#### **4.4.3 Cirugía, avulsión mecánica y química**

Este procedimiento es utilizado en dos escenarios, el primero cuando una infección es causada por un agente con perfiles de resistencia a los tratamientos disponible y en casos de onicomiosis severa o avanzada donde se puede dar una hiperqueratosis de la placa ungueal, lo que lleva a que se deforme su superficie y se engruese, dificultando la penetración del tratamiento sistémico o tópico (Kushwaha et al., 2015).

Existen dos metodologías, la primera es la avulsión quirúrgica que puede ser distal o proximal. Es necesario aplicar anestesia local y el uso de instrumentos quirúrgicos especializados que remueven parcial (avulsión quirúrgica distal) o completamente (avulsión quirúrgica proximal) la placa ungueal, como se observa en la figura 4. Se han descrito tasas de éxito altas al complementar el tratamiento quirúrgico con uso de tratamiento tópico (Gupta et al., 2013; Pandhi & Verma, 2012).



**Figura 4.** Avulsión quirúrgica de uña (imagen recuperada de Kushwaha et al., 2015).

En casos de pacientes que presenten comorbilidades o enfermedades crónicas que aumenten el riesgo de hemorragia como lo son la diabetes o la enfermedad vascular periférica. Se tiene la alternativa de la avulsión química, un procedimiento menos invasivo y traumático que la avulsión quirúrgica (Pandhi & Verma, 2012).

Los autores mencionan el uso distintos componentes en la avulsión química, entre estos, ácido salicílico, hidróxido de sodio al 10 % y el más utilizado, la urea en una solución al 40 % que se aplica y se ocluye para que no difunda durante dos semanas, luego de esto se retira la placa ungueal suavizada (Kushwaha et al., 2015; Lahfa et al., 2013).

Los efectos adversos dependen del método de avulsión utilizado, siendo el quirúrgico el que más secuelas y recuperación lleva; se describen hematomas, reacciones alérgicas a la anestesia local, dolor y deformidad de la uña (Kushwaha et al., 2015; Gupta et al., 2013).

## 5 Metodología

### 5.1 Determinación *in vitro* de la concentración mínima inhibitoria para cada compuesto mayoritario en aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Se realizó un ensayo experimental de susceptibilidad *in vitro* para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los compuestos mayoritarios:  $\alpha$ -terpineol, eucaliptol, limoneno, linalool, pineol y terpineol sobre 15 aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

### 5.2 Conservación de los aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

En la determinación de la CMI se trabajaron los aislamientos clínicos que se encuentran caracterizados fenotípicamente por sus características macroscópicas y microscópicas y que son parte de la colección de hongos vivos de la Micoteca de la Facultad de Microbiología (VI- B7732). Los aislamientos fueron obtenidos de muestras de uñas, entre los años 2005 y 2018. Se confirmó la identidad de los aislamientos y la ausencia de hongos contaminantes por medio de montajes húmedos con azul de lactofenol, donde se observaron conidióforos ramificados con conidias anelídicas de pared gruesa y equinuladas (Gross & Salas Campos, 2015). Cada aislamiento de la micoteca se trabajó por medio de subcultivos en tubos con agar papa dextrosa (APD), que fueron incubados a temperatura ambiente ([20-25] °C) durante siete días. Se prepararon cinco subcultivos por cada aislamiento clínico, 7 días previo a cada sesión de trabajo.

### 5.3 Ensayo para determinar la concentración mínima inhibitoria para cada compuesto mayoritario en aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Se determinó para cada compuesto mayoritario de aceite esencial la CMI en los aislamientos clínicos, según la metodología descrita en el documento “Método de Microdilución en Caldo M38-A para hongos filamentosos” del *Clinical Laboratory and Standard Institute* (CLSI) (Cantón et al., 2007).

### 5.4 Preparación de inóculos estandarizados de aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*.

Se agregó 5 ml de solución salina estéril 0.85 % (SSE) a cada tubo de los distintos aislamientos (subcultivos incubados 7 días antes en medio APD a temperatura ambiente), se agitó vigorosamente y se obtuvo la suspensión con las conidias de cada aislamiento. Luego se hizo un conteo de esporas con



una cámara de Neubauer (Hausser Scientific, Horsham, PA, EEUU) obteniendo la concentración de  $(1 - 5) \times 10^6$  conidias/mL para cada aislamiento. Se preparó el inóculo diluyendo la suspensión 1/50 en medio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1640 obteniendo un inóculo de  $2 \times 10^4 - 1 \times 10^5$  conidias/mL.

### **5.5 Preparación del inóculo estandarizado de la cepa control**

Se utilizó como control la cepa de *Candida albicans* ATCC 90028 cultivadas en medio Sabouraud glucosado 24 horas antes y preparada en una suspensión con una turbidez de 0.5 McFarland en SSE al 0.85 %. A partir de la suspensión anterior se preparó el inóculo control diluyendo la suspensión 1/1000 en medio RPMI obteniendo un inóculo de  $(1 - 5) \times 10^3$  blastosporas/mL.

### **5.6 Preparación de las diluciones de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales y de la placa de 96 pocillos.**

Partiendo de cada uno de los compuestos mayoritarios  $\alpha$  terpineol, eucaliptol, limoneno, linalool, pineol y terpineol (Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo, EEUU) se realizaron diluciones de 1/5, 1/50, 1/250, 1/500, 1/2000 y 1/4000, en medio RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, EEUU). De estas diluciones se colocaron 100  $\mu$ L en cada pocillo, de una placa de microtítulo de 96 pocillos. Las concentraciones finales fueron 1/10, 1/100, 1/500, 1/1000, 1/4000 y 1/8000 (10 % v/v, 1 % v/v, 0.2 % v/v, 0.1 % v/v, 0.025 % v/v y 0.0125 % v/v, respectivamente). Para los controles de reactivos se agregaron 200  $\mu$ L de medio RPMI 1640 con las respectivas diluciones a evaluar (Ver anexo figura 8). El control de crecimiento se inoculó con 100  $\mu$ L de la suspensión del hongo y 100  $\mu$ L de medio RPMI 1640. Además, se inocularon controles de inhibición del crecimiento con diluciones seriadas de terbinafina (16, 32 y 64  $\mu$ g/mL) (Royal Pharm Hangzhou, China) y de dimetil sulfóxido (DMSO) (1/8, 1/4 y 1/2) (Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo, EEUU) (Ver Anexo figura 9).

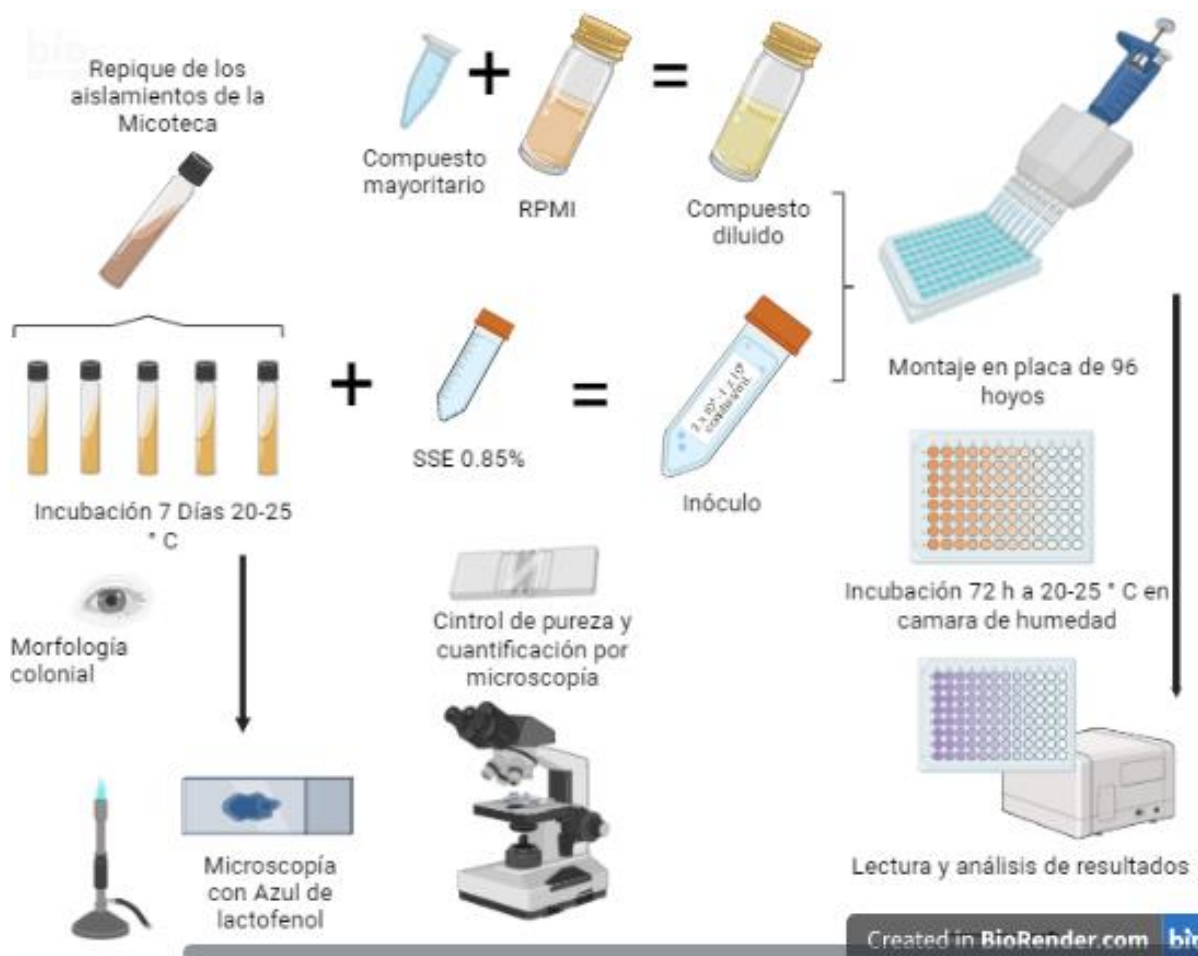
### **5.7 Inoculación de la placa de 96 pocillos**

Se inocularon 100  $\mu$ L de cada suspensión de conidias y blastosporas en los pocillos con componentes mayoritarios y en los pocillos de control de crecimiento, quedando en una concentración final de  $(1 - 5) \times 10^4$  conidias/mL y  $(0.5 - 2.5) \times 10^3$  blastosporas/mL, de manera paralela se inoculó otra placa para realizar el control de crecimiento y un control de inhibición utilizando terbinafina y DMSO, la distribución de las concentraciones puede verse en la figura 9 en el apartado de anexos.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente, sin agitación, durante 72 horas en cámara de humedad. Todos los ensayos se realizaron por duplicado.

## 5.8 Lectura de resultados

Se realizó la lectura de los resultados mediante espectrofotometría a 450 nm utilizando el equipo Synergy HT (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, Estados Unidos). Primero se restó la densidad óptica del control de reactivos correspondiente a cada dilución. Se tomó la densidad óptica del pocillo de control de crecimiento como 100 % de crecimiento. Para *Scopulariopsis* la CMI es la concentración más baja que produjo una inhibición del 80 % del crecimiento, al compararla contra el control de crecimiento. Para el control levaduriforme, la CMI es la concentración más baja que produjo la inhibición del 50 % de crecimiento. El valor de la CMI se tomó como la concentración del último pocillo (de izquierda a derecha) con un valor de densidad óptica menor que 20 % o que 50 % del control de crecimiento, respectivamente. En la figura 5 se presenta un esquema del protocolo para la determinación de la CMI.



**Figura 5.** Esquema de procedimientos utilizados en la metodología.

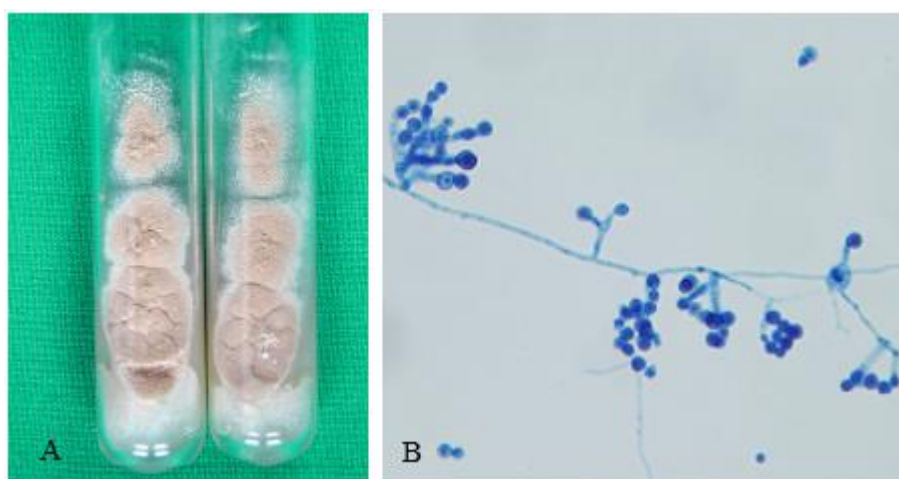
## 5.9 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 20 (SPSS Inc., Chicago, Ill, EEUU). Se calculó la media geométrica y el rango de las CMI, así como la  $CMI_{50}$  y la  $CMI_{90}$  (percentiles 50 y 90) para cada componente mayoritario de aceites esenciales probado. También se realizó un análisis de varianza (ANOVA) con el fin de comparar los valores de las CMI entre los componentes mayoritarios probados, junto con un análisis de Tukey, para identificar conjuntos de medias de CMI de los componentes mayoritarios que sean significativamente diferentes respecto a las demás.

## 6 Resultados y Discusión

Las onicomycosis son principalmente causadas por hongos dermatofitos, sin embargo, frecuentemente se pueden aislar a repetición hongos no dermatofitos como *Scopulariopsis* sp, *Acremonium* spp. o *Fusarium* spp, microorganismos considerados como saprofitos que podían comportarse como patógenos oportunistas, pero con el contexto actual, donde hay un mayor número de personas con algún grado de inmunosupresión y donde hay cambios ambientales, los hongos no dermatofitos han incrementado como agentes aislados de onicomycosis (Gavril et al., 2017).

Se comprobaron las características macroscópicas y microscópicas de los aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* conservados en agar APD para descartar cualquier repique que presentase contaminación con otro hongo. Macroscópicamente, se puede observar una colonia blanca algodonosa a los pocos días de incubación, pues este hongo es de crecimiento rápido, poco a poco esta colonia blanca, de bordes irregulares, opaca y de superficie irregular, se va tornando marrón claro con un poco más de intensidad de marrón en la periferia de la colonia, similar a como se observa en la Figura 6 (A). Los montajes de cada repique en azul de lactofenol permitieron ver las características microscópicas de los aislamientos donde se observó micelio hialino, septado, con conidióforos ramificados de donde nacen conidias anelídicas de pared gruesa y equinuladas, similar a lo que se observa en la Figura 6 (B) (Salas y Gross, 2015).



**Figura 6.** (A) Cultivo de *Scopulariopsis brevicaulis* en agar Sabouraud, incubado por dos semanas a 25 °C. (B) Montaje con azul de lactofenol de aislamiento de *Scopulariopsis*, se observan los conidióforos ramificados con las conidias en forma de limón en cadenas (imágenes recuperadas y editadas de Lee et al., 2012).

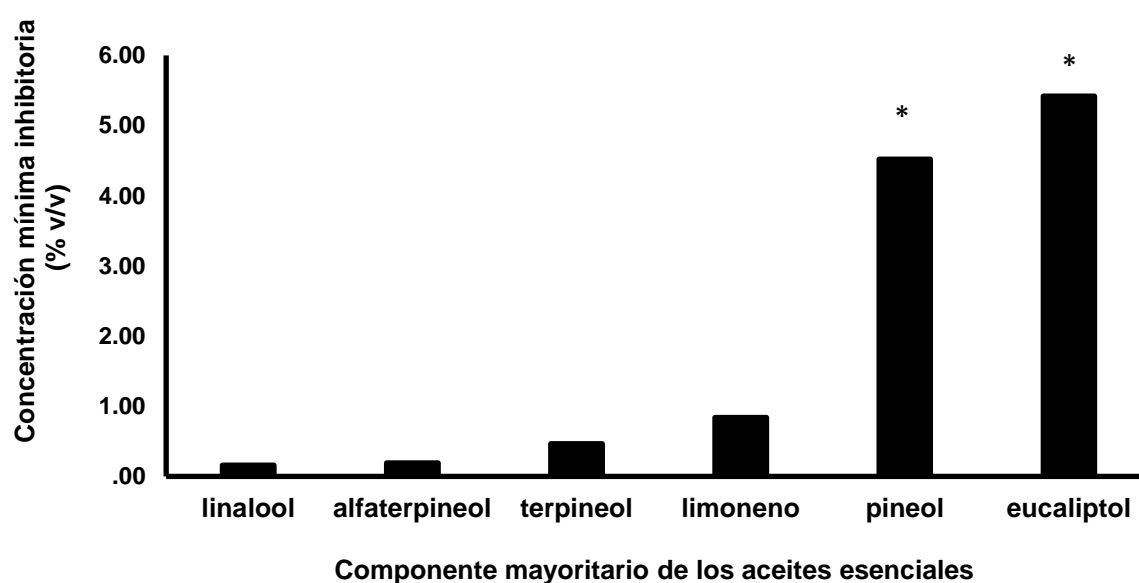
La determinación de las CMI de cada compuesto mayoritario de aceite esencial se realizó utilizando aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*, este hongo es clasificado como un hongo filamentoso no dermatofito que se encuentra frecuentemente asociado a infecciones oportunistas o secundarias en onicomicosis, queratitis y otomicosis; sin embargo, se han reportado casos donde hay cepas que se comportan como patógenos primarios.

Aislamientos de *S. brevicaulis* en ensayos de susceptibilidad a antifúngicos convencionales *in vitro* siguiendo la misma metodología (M38-A2 del CLSI) han obtenido CMI relativamente altas comparadas a otros hongos también frecuentemente aislados en onicomicosis. Skóra et al. (2014) menciona en sus resultados rangos de (0.5 – 16) mg/dL para la terbinafina, de (1 – 8) mg/dL para el ciclopirox y valores  $\geq 16$  mg/dL para el itraconazol. La susceptibilidad reducida de *Scopulariopsis* a otros tratamientos como itraconazol también queda en evidencia al ser comparadas las CMI de estos con otras especies de hongos como *T. rubrum* al observar el cuadro 1 del capítulo 1, donde aislamientos de *S. brevicaulis* y de *T. rubrum* obtuvieron medias geométricas de las CMI de  $>4.0$  y  $0.037 \mu\text{g/mL}$  para el itraconazol respectivamente (Siu et al., 2013).

Para la determinación de la actividad inhibitoria de los compuestos mayoritarios de los aceites esenciales se analizaron los distintos patrones de susceptibilidad de 15 aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* seis componentes mayoritarios: eucaliptol, pineol, limoneno, terpineol,  $\alpha$ -terpineol y linalool. La distribución CMI obtenidas para los compuestos mayoritarios se presentan en el cuadro 2 (en el anexo, en el cuadro 3 se presentan los resultados de cada aislamiento). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones de inhibición de los distintos componentes mayoritarios ( $F= 9.45$ ;  $gl = 5$ ;  $p < 0,001$ ). Según el análisis post hoc de Tukey, se agrupó a los compuestos mayoritarios en dos grupos, donde en el grupo 1 se compone por el linalool,  $\alpha$ -terpineol, terpineol, limoneno y en el grupo 2 al pineol y eucaliptol. Los datos demostraron que los componentes del grupo 1, presentaron la mayor actividad inhibitoria sobre *Scopulariopsis* sp. donde los valores de las CMI fueron los más bajos ( $\text{CMI} \leq 0.84$ ), y en contraste el eucaliptol es el que menor actividad inhibitoria sobre *Scopulariopsis* sp. Se puede visualizar gráficamente en la figura 7.

**Cuadro 2.** Distribución de la concentración mínima inhibitoria de cada compuesto mayoritario de aceites esenciales sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* sp.

Componente mayoritario de los aceites esenciales	CMI (%v/v)			
	Promedio ( $\pm$ DS)	Intervalo	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
Eucaliptol ( $n = 10$ )	5.42 ( $\pm$ 4.83)	0.20-10.00	5.50	10.00
Limoneno ( $n = 10$ )	0.84 ( $\pm$ 0.34)	0.20-1.00	1.00	1.00
Linalool ( $n = 10$ )	0.16 ( $\pm$ 0.06)	0.03-0.20	0.20	0.20
Pineol ( $n = 10$ )	4.52 ( $\pm$ 4.72)	0.20-10.00	1.00	10.00
Terpineol ( $n = 15$ )	0.47 ( $\pm$ 0.39)	0.20-1.00	0.20	1.00
$\alpha$ -Terpineol ( $n = 15$ )	0.19 ( $\pm$ 0.26)	0.10-0.20	0.20	0.20



**Figura 7.** Concentración mínima inhibitoria (CMI) promedio de los compuestos mayoritarios de los aceites esenciales (% v/v) que inhiben a los aislamientos de *Scopulariopsis* sp. ( $n = 15$ ) provenientes de onicomycosis. (\*) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la CMI del pineol y del eucaliptol con los otros componentes mayoritarios ( $p < 0.001$ ).

Los compuestos mayoritarios de aceites esenciales utilizados en el ensayo pueden encontrarse en distintas proporciones como parte de los aceites esenciales extraídos de distintas especies de plantas. En acercamientos al tema, los autores en diferentes publicaciones sugieren que los cambios en la proporción de los distintos componentes y el sinergismo con otros componentes menores en los aceites esenciales son factores fundamentales para el potencial de estas mezclas de tener un efecto antimicrobiano eficaz (Herman et al., 2016). Teniendo esto en cuenta, algunos de los compuestos

probados en este ensayo al estar en su forma purificada, pueden verse desprovistos de ese potencial antimicrobiano que la literatura podría describir del aceite esencial en el que el componente mayoritario se encuentre en mayor proporción. Además, por las propiedades fisicoquímicas de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales, como son la alta volatilidad y su poca solubilidad en agua, se vuelve complejo el uso de metodologías validadas para probar otros antifúngicos en suspensión acuosa (Nazzaro et al., 2017).

Se determinó en este ensayo que el linalool fue el compuesto mayoritario que presentó la mayor actividad inhibitoria con una CMI en promedio más baja ( $0.16 \pm 0.06$  % v/v). Cabe destacar que los demás compuestos mayoritarios del grupo 1 designados por el análisis de Tukey, tienen variaciones muy leves entre sí, logrando demostrar una actividad inhibitoria a concentraciones bajas.

Se demostró una actividad inhibitoria mucho menor en el grupo 2, compuesto por el pineol y el eucaliptol cuyas CMIs fueron las más altas,  $4.52 \pm 4.72$  % v/v y  $5.42 \pm 4.83$  % v/v, respectivamente.

Actualmente, existe poca información disponible que hable específicamente sobre ensayos *in vitro* de aceites esenciales en *Scopulariopsis* que permita realizar una comparativa de las CMIs obtenidas, pero si se encuentran disponibles varios artículos donde se realizan ensayos *in vitro* donde se evalúa la actividad antifúngica y antibacteriana de estos compuestos. En estos artículos se evalúa la actividad inhibitoria en microorganismos principalmente patógenos, parásitos de plantas o asociados al deterioro de alimentos.

En un estudio donde se siguió la misma metodología de microdilución en caldo, en este caso para determinar las CMIs de varios aceites esenciales sobre *F. oxysporum*, fueron un paso más allá y determinaron los principales componentes de cada aceite que utilizaron por medio de cromatografía de gases y las CMIs de varios productos antifúngicos con algún componente mayoritario como principio activo. Como principal resultado, los autores mencionan que los aceites extraídos del orégano y el tomillo (*Origanum compactum* y *Thymus satureioides*), cuyos componentes principales son el Carvacrol y Borneol respectivamente, obtuvieron las CMIs más bajas 2.5 y 10  $\mu\text{l/ml}$  respectivamente. Además, también se detallan las CMIs de antifúngicos con componentes mayoritarios de aceites esenciales como compuestos activos y los resultados obtenidos por ellos son bastante similares a los obtenidos en el ensayo. Los antifúngicos con eucaliptol y el  $\alpha$ -pineno (isómero del pineol) como principales compuestos activos obtuvieron CMIs de 40.00 y 20.00  $\mu\text{l/ml}$  respectivamente, valores proporcionalmente más altos a los obtenidos del linalool y terpineol, donde se describe una CMI de 5.00  $\mu\text{l/ml}$  para ambos (Rahmouni et al., 2019).

Nazzaro et al. (2017), menciona en su artículo como la actividad inhibitoria en los ensayos *in vitro* de compuestos individuales es pobre en comparación a la actividad del aceite esencial completo, donde los terpenos y terpenoides minoritarios que con su bajo peso molecular y carácter lipofílico pueden

desestabilizar la membrana celular de los microorganismos, hacerlas más permeables y permitir la entrada de otros compuestos que tienen otros sitios de acción.



## 7 Conclusiones

Se refleja en la información aportada por los autores sobre el uso y evolución de los tratamientos convencionales contra la onicomicosis. Los cambios que surgen ante escenarios que se vuelven más complejos a medida que más información se tiene disponible sobre los efectos adversos y la resistencia de los agentes ante estos tratamientos convencionales. El uso de compuestos de nueva generación derivados de los primeros tratamientos sistémicos y el uso de tratamientos tópicos han disminuido la interacción con otros medicamentos y han mejorado la capacidad de los profesionales de la salud de tratar estas infecciones sin que signifique un riesgo grave para el paciente como sucedía anteriormente con tratamientos sistémicos como el ketokonazol y la griseofulvina.

La terapia no convencional utilizada contra la onicomicosis invita a la implementación de manera complementaria de las distintas opciones terapéuticas disponibles que contemplan nuevas formulaciones de compuestos convencionales, nuevas generaciones de medicamentos que han demostrado ser efectivos, nuevos componentes con actividad antifúngica y el uso de dispositivos con distintos principios de acción. Además, los autores hacen énfasis en como los nuevos abordajes en el tema van dirigidos a mejorar la potencia y penetración de los compuestos, aumentando su interacción directa con el hongo infectante que asegura la efectividad de los tratamientos en un menor tiempo, esto mediante el uso de dispositivos como la iontoforesis, el ultrasonido o vehículos de aplicación tópica.

La determinación de la actividad inhibitoria de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales sobre los aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* permitió evidenciar el efecto antifúngico de manera individual que pueden ejercer el linalool, terpineol, limoneno y  $\alpha$ -terpineol alcanzando CMI's relativamente más bajas que los otros compuestos utilizados, pineol y eucaliptol.

De manera complementaria en el análisis y discusión de los resultados se puede constatar la necesidad de profundizar en estos estudios ya que los mismos autores que desarrollaron múltiples estudios *in vitro* sobre la actividad de estos compuestos, coincidieron en el alto desconocimiento sobre los mecanismos de acción inhibitoria, el sinergismo/antagonismo de los componentes, la heterogeneidad de los métodos de ensayo aplicados y la efectividad de cada compuesto mayoritario o aceite esencial que estos estudios mostraron. Por otro lado, se desconoce sobre los efectos adversos por altas exposiciones o por la toxicidad de algunos componentes minoritarios a los que los pacientes deben exponerse en tratamientos que convencionalmente requieren de mucho tiempo de aplicación para lograr curaciones micológicas y clínicas.

Para concluir, el estudio de los tratamientos contra la onicomicosis es un tema que aún necesita seguir siendo investigado, la onicomicosis es una condición muy prevalente que afecta a una proporción importante de la población adulta, siendo aún más severa en personas con alguna

comorbilidad o factor de riesgo. Esta enfermedad frecuentemente es abordada con opciones limitadas de tratamiento que pueden variar en sus tasas de éxito y pueden representar un riesgo de salud para el paciente, riesgos aún más graves que la propia onicomycosis por los efectos adversos. Además, la profundización en la investigación de agentes antifúngicos nuevos y el mejoramiento de los más utilizados no debe ser limitado a solo el tratamiento de la onicomycosis, estos avances pueden ser canalizados en otros aspectos como el tratamiento de otras infecciones por hongos, la preservación de alimentos, eliminación de hongos que generen micotoxinas en materias primas, tratamiento de plantas y animales parasitados por hongos y hasta el mejoramiento de condiciones ambientales.

## 8 Referencias:

- Abastabar, M., Haghani, I., Shokohi, T., Hedayati, M. T., Aghili, S. R., Jedi, A., Dadashi, S., Shabanzadeh, S., Hosseini, T., Aslani, N., Meis, J. F., & Badali, H. (2018). *Low In Vitro Antifungal Activity of Tavaborole against Yeasts and Molds from Onychomycosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12). <https://doi.org/10.1128/aac.01632-18>
- Álvarez-Martínez, F. J., Barrajon-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2021). *Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action*. *Phytomedicine*, 90, 153626. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153626>
- Amichai, B., Nitzan, B., Mosckovitz, R., & Shemer, A. (2010). *Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study*. *British Journal of Dermatology*, 162(1), 46–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x>
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). *Biological effects of essential oils – A review*. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446–475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- Baran, R., & Kaoukhov, A. (2005). *Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19(1), 21–29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x>
- Becker, C., & Bershow, A. (2013). *Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: A review of the literature*. *Dermatology Online Journal*, 19(9). <https://doi.org/10.5070/d3199019611>
- Bohn, M. A., & Kraemer, K. W. (2000). *Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4), S57–S69. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.109072>
- Brüggemann, R. J. M., Alffenaar, J. C., Blijlevens, N. M. A., Billaud, E. M., Kosterink, J. G. W., Verweij, P. E., & Burger, D. M. (2009). *Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents*. *Clinical Infectious Diseases*, 48(10), 1441–1458. <https://doi.org/10.1086/598327>
- Cantón, E., Martín, E., & Espinel-Ingroff, A. (2007). Capítulo 15: *Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A)*. En: Pemán, J., Martín-Mazuelos, E., Rubio-Calvo, MC. (Eds.), *Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica*. Bilbao, España. Recuperado de: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>
- Carrillo-Muñoz, A. J., Giusiano, G., Cárdenes, D., Hernández-Molina, J. M., Eraso, E., Quindós, G., Guardia, C., Del Valle, O., Tur-Tur, C., & Guarro, J. (2008). *Terbinafine susceptibility patterns for onychomycosis-causative dermatophytes and Scopulariopsis brevicaulis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.023>

- Carson, C. F., Hammer, K. A., & Riley, T. V. (2006). *Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties*. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1), 50–62. <https://doi.org/10.1128/cmr.19.1.50-62.2006>
- Derby, R., Rohal, P., Jackson, C., Beutler, A., & Olsen, C. (2011). *Novel treatment of onychomycosis using over-the-counter mentholated ointment: A clinical case series*. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 24(1), 69–74. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.01.100124>
- Di Vito, M., Scafuro, C., Mariotti, M., Garzoli, S., Torelli, R., Zhiri, A., Sanguinetti, M., & Bugli, F. (2022). *Green natural nail polish modified with essential oils to treat onychomycosis*. *Mycoses*, 65(12), 1127–1136. <https://doi.org/10.1111/myc.13499>
- Elewski, B. E., & Tosti, A. (2014). *Tavaborole for the treatment of onychomycosis*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(10), 1439–1448. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.921158>
- Flores, F. C., Beck, R. C. R., & da Silva, C. de B. (2016). *Essential Oils for Treatment for Onychomycosis: A Mini-Review*. In *Mycopathologia* (Vol. 181, Issues 1–2, pp. 9–15). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11046-015-9957-3>
- Gavril, D., Woerther, P. L., Ben Lakhdar, A., Mahjoubi, L., Routier, E., Chachaty, E., Gachot, B., De Botton, S., Micol, J. B., & Willekens, C. (2017). *Invasive cutaneous infection due to Scopulariopsis brevicaulis unsuccessfully treated with high-dose micafungin in a neutropenic patient*. *Infection*, 45(3), 361–363. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0971-2>
- Ghannoum, M. A., Hajjeh, R. A., Scher, R. K., Konnikov, N., Gupta, A., Summerbell, R. C., Sullivan, S., Daniel, R. T., Krusinski, P., Fleckman, P., Rich, P., Odom, R. B., Aly, R., Pariser, D. M., Zaiac, M., Rebell, G., Leshner, J. L., Gerlach, B., Ponce-De-Leon, G. F., . . . Elewski, B. E. (2000). *A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4), 641–648. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107754>
- Gonçalves, M. P., Cruz, M., Cavaleiro, C., Lopes, M., & Salgueiro, L. (2010). *Chemical, antifungal and cytotoxic evaluation of the essential oil of Thymus zygis subsp. sylvestris*. *Industrial Crops and Products*, 32(1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.03.005>
- Grayson, M. L., Cosgrove, S. E., Crowe, S., Hope, W., McCarthy, J. S., Mills, J., Mouton, J. W., & Paterson, D. L. (2017). *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition - Three Volume Set*. CRC Press.
- Gregoriou, S., Kyriazopoulou, M., Tsiogka, A., & Rigopoulos, D. (2022). *Novel and Investigational Treatments for Onychomycosis*. In *Journal of Fungi* (Vol. 8, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof8101079>
- Gross, N. T., & Salas Campos, I. (2015). *Métodos diagnósticos en Micología médica (1<sup>era</sup> ed.)*. Editorial UCR.
- Grover, C., & Khurana, A. (2012). *An update on treatment of onychomycosis*. In *Mycoses* (Vol. 55, Issue 6, pp. 541–551). <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x>

- Grover, S. (2003). *Clinico-mycological evaluation of onychomycosis at Bangalore and Jorhat*. PubMed, 69(4), 284–286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17642913>
- Gubbins, P. O., & Amsden, J. R. (2005). *Drug–drug interactions of antifungal agents and implications for patient care*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6(13), 2231–2243. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.13.2231>
- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2012). *Medical Devices for the treatment of onychomycosis*. *Dermatologic Therapy*, 25(6), 574–581. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01519.x>
- Gupta, A. K., & Simpson, F. C. (2012). *New therapeutic options for onychomycosis*. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 13, Issue 8, pp. 1131–1142). <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.681779>
- Gupta, A. K., Paquet, M., & Simpson, F. C. (2013). *Therapies for the treatment of onychomycosis*. In *Clinics in Dermatology* (Vol. 31, Issue 5, pp. 544–554). <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.011>
- Gupta, A. K., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguët, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2020). *Onychomycosis: a review*. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (Vol. 34, Issue 9, pp. 1972–1990). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.16394>
- Gupta, A. K., Talukder, M., & Venkataraman, M. (2022). *Review of the alternative therapies for onychomycosis and superficial fungal infections: posaconazole, fosravuconazole, voriconazole, oteseconazole*. In *International Journal of Dermatology* (Vol. 61, Issue 12, pp. 1431–1441). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijd.15999>
- Gupta, A., & Plott, T. (2004). *Ciclopirox: a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties*. *International Journal of Dermatology*, 43(S1), 3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1461-1244.2004.02380.x>
- Gupta, A., & Talukder, M. U. (2021). *Efinaconazole in Onychomycosis*. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(2), 207–218. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00660-1>
- Gupta, A., & Versteeg, S. G. (2016). *Tavaborole – a treatment for onychomycosis of the toenails*. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(9), 1145–1152. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1206467>
- Gupta, A., Cooper, E., MacDonald, P. C., & Summerbell, R. C. (2001). *Utility of Inoculum Counting (Walshe and English Criteria) in Clinical Diagnosis of Onychomycosis Caused by Nondermatophytic Filamentous Fungi*. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(6), 2115–2121. <https://doi.org/10.1128/jcm.39.6.2115-2121.2001>
- Gupta, A., Drummond-Main, C., Cooper, E., Brintnell, W., Piraccini, B. M., & Tosti, A. (2012). *Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(3), 494–502. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.02.038>

- Gupta, A., Leonardi, C., Stoltz, R., Pierce, P. F., & Conetta, B. (2005). *A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19(4), 437–443. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01212.x>
- Gupta, A., Paquet, M., Simpson, F., & Tavakkol, A. (2013). *Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(3), 267–272. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04584.x>
- Gupta, A., Ryder, J. E., & Baran, R. (2003). *The use of topical therapies to treat onychomycosis*. *Dermatologic Clinics*, 21(3), 481–489. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00025-1](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00025-1)
- Gupta, A., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguet, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2020). *Onychomycosis: a review*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(9), 1972–1990. <https://doi.org/10.1111/jdv.16394>
- Gupta, A., Surprenant, M. S., Kempers, S., Pariser, D. M., Rensfeldt, K., & Tavakkol, A. (2021). *Efficacy and safety of topical terbinafine 10% solution (MOB-015) in the treatment of mild to moderate distal subungual onychomycosis: A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled phase 3 study*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(1), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.055>
- Gupta, A., Venkataraman, M., Renaud, H. J., Summerbell, R. C., Shear, N. H., & Piguet, V. (2021). *A Paradigm Shift in the Treatment and Management of Onychomycosis*. *Skin Appendage Disorders*, 7(5), 351–358. <https://doi.org/10.1159/000516112>
- Gupta, A., Versteeg, S. G., Shear, N. H., Piguet, V., Tosti, A., & Piraccini, B. M. (2019). *A Practical Guide to Curing Onychomycosis: How to Maximize Cure at the Patient, Organism, Treatment, and Environmental Level*. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(1), 123–133. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0403-4>
- Harris, F., & Pierpoint, L. (2011). *Photodynamic therapy based on 5-aminolevulinic acid and its use as an antimicrobial agent*. *Medicinal Research Reviews*, 32(6), 1292–1327. <https://doi.org/10.1002/med.20251>
- Hay, R. J., Elewski, B. E., Piraccini, B. M., Sullivan, N., Wang, C., & Baran, R. (2018). *Fungal (Onychomycosis) and Other Infections Involving the Nail Apparatus*. <https://doi.org/10.1002/9781119323396.ch12>
- Hayette, M., Seidel, L., Adjetey, C., Darfouf, R., Wéry, M., Boreux, R., Sacheli, R., Melin, P., & Arrese, J. E. (2019). *Clinical evaluation of the DermaGenius® Nail real-time PCR assay for the detection of dermatophytes and Candida albicans in nails*. *Medical Mycology*, 57(3), 277–283. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy020>
- Herman, A. P., Tambor, K., & Herman, A. (2016). *Linalool Affects the Antimicrobial Efficacy of Essential Oils*. *Current Microbiology*, 72(2), 165–172. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0933-4>

- Iorizzo, M., Piraccini, B. M., & Tosti, A. (2010). *Today's treatments options for onychomycosis*. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 8(11), 875–879. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07499.x>
- Kalembe, D., & Kunicka, A. (2003). *Antibacterial and antifungal properties of essential oils*. *Current Medicinal Chemistry*, 10(10), 813–829. <https://doi.org/10.2174/0929867033457719>
- Kruk, M. E., & Schwalbe, N. (2006). *The relation between intermittent dosing and adherence: Preliminary insights*. *Clinical Therapeutics*, 28(12), 1989–1995. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.011>
- Kushwaha, A., Jacob, M., Shiva Kumar, H. N., Hiremath, S., Aradhya, S., Repka, M. A., & Murthy, S. N. (2014). *Trans-ungual delivery of itraconazole hydrochloride by iontophoresis*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(7), 1089–1094. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.927481>
- Kushwaha, A., Murthy, R. N., Murthy, S. N., Elkeeb, R., Hui, X., & Maibach, H. I. (2015). *Emerging therapies for the treatment of unguinal onychomycosis*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(10), 1575–1581. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1033426>
- Lahfa, M., Bulai-Livideanu, C., Baran, R., Ortonne, J. P., Richert, B., Tosti, A., Piraccini, B. M., Szepietowski, J. C., Sibaud, V., Coubetergues, H., Voisard, J. J., & Paul, C. (2013). *Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with Onyster® (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: A randomized evaluator-blinded controlled study*. *Dermatology*, 226(1), 5–12. <https://doi.org/10.1159/000345105>
- Lee, M. G., Hwang, S. O., Suh, M. K., Ha, G. Y., Kim, H. C., & Park, J. Y. (2012). *Onychomycosis Caused by Scopulariopsis brevicaulis: Report of Two Cases*. *Annals of Dermatology*, 24(2), 209. <https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.209>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2015). *Efinaconazole in the treatment of onychomycosis*. *Infection and Drug Resistance*, 8, 163–172. <https://doi.org/10.2147/IDR.S69596>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2019). *Onychomycosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 853–867. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>
- Monti, D., Mazzantini, D., Tampucci, S., Vecchione, A., Celandroni, F., Burgalassi, S., & Ghelardi, E. (2019). *Ciclopirox and Efinaconazole Transungual Permeation, Antifungal Activity, and Proficiency To Induce Resistance in Trichophyton rubrum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(10). <https://doi.org/10.1128/aac.00442-19>
- Monti, D., Saccomani, L., Chetoni, P., Burgalassi, S., Saettone, M., & Mailland, F. (2005). *In Vitro Transungual Permeation of Ciclopirox from a Hydroxypropyl Chitosan-Based, Water-Soluble Nail Lacquer*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(1), 11–17. <https://doi.org/10.1081/ddc-43935>
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., & De Feo, V. (2017). *Essential Oils and Antifungal Activity*. *Pharmaceuticals*, 10(4), 86. <https://doi.org/10.3390/ph10040086>

- Pal, M., Dave, P., Dave, K., Paulos Gutama, K., Thangavelu, L., Rodrigues Paula, C., & Pereira Leite Jr, D. (2023). *Etiology, Clinical Spectrum, Epidemiology, New Developments in Diagnosis and Therapeutic Management of Onychomycosis: An Update*. American Journal of Microbiological Research, 11(1), 19–24. <https://doi.org/10.12691/ajmr-11-1-3>
- Pandhi, D., & Verma, P. (2012). *Nail avulsion: Indications and methods (surgical nail avulsion)*. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 78(3), 299. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.95444>
- Piontelli L, E. (2015). *Especies clínicas comunes del género Scopulariopsis bainier Y taxas relacionados*. Boletín Micológico, 30(1). <https://doi.org/10.22370/bolmicol.2015.30.1.863>
- Piraccini, B. M., & Alessandrini, A. (2015). *Onychomycosis: A review*. In Journal of Fungi (Vol. 1, Issue 1, pp. 30–43). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>
- Rabadia, A., Kamat, S. D., & Kamat, D. V. (2012). *Antifungal Activity of Essential Oils against Fluconazole Resistant Fungi*. International Journal of Phytomedicine, 3(4), 506–510. <http://www.arjournals.org/index.php/ijpm/article/download/418/402>
- Rahmouni, A., Saidi, R., Khaddor, M., Pinto, E., Da Silva Joaquim Carlos Gomes, E., & Maouni, A. (2019). *Chemical composition and antifungal activity of five essential oils and their major components against Fusarium oxysporum f. sp. albedinis of Moroccan palm tree*. Euro-Mediterranean Journal for Environmental Integration, 4(1). <https://doi.org/10.1007/s41207-019-0117-x>
- Ramsewak, R. S., Nair, M. G., Stommel, M., & Selanders, L. (2003). *In vitro antagonistic activity of monoterpenes and their mixtures against 'toe nail fungus' pathogens*. Phytotherapy Research, 17(4), 376–379. <https://doi.org/10.1002/ptr.1164>
- Rashed, A. A., Rathi, D. G., Nasir, N. a. a. M., & Rahman, A. B. A. (2021). *Antifungal Properties of Essential Oils and Their Compounds for Application in Skin Fungal Infections: Conventional and Nonconventional Approaches*. Molecules, 26(4), 1093. <https://doi.org/10.3390/molecules26041093>
- Repka, M. A., Mididoddi, P. K., & Stodghill, S. P. (2004). *Influence of human nail etching for the assessment of topical onychomycosis therapies*. International Journal of Pharmaceutics, 282(1–2), 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.06.010>
- Repka, M. X., O'Haver, J. H., See, C. H., Gutta, K., & Munjal, M. (2002). *Nail morphology studies as assessments for onychomycosis treatment modalities*. International Journal of Pharmaceutics, 245(1–2), 25–36. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00321-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00321-6)
- Sadhasivam, S., Palanivel, S., & Ghosh, S. (2016). *Synergistic antimicrobial activity of Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. (Burseraceae) essential oil with various azoles against pathogens associated with skin, scalp and nail infections*. Letters in Applied Microbiology, 63(6), 495–501. <https://doi.org/10.1111/lam.12683>
- Saunders, J., Maki, K., Koski, R., & Nybo, S. E. (2017). *Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: Three New Antimycotic Agents for the Treatment of Dermatophytic Fungi*. In Journal of

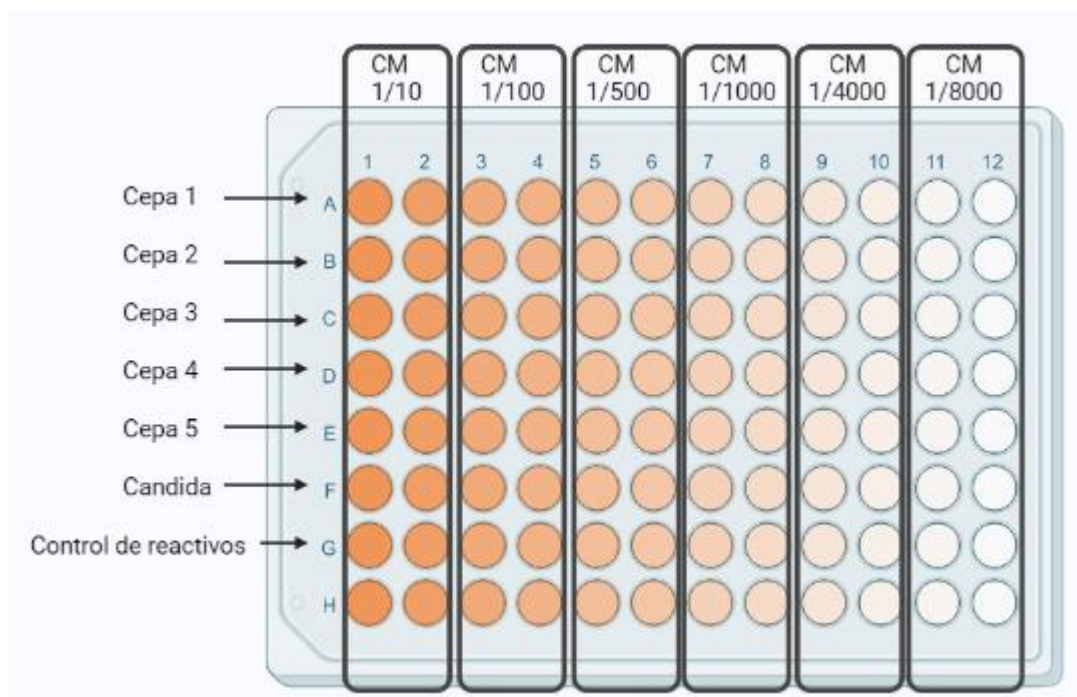


Pharmacy Practice (Vol. 30, Issue 6, pp. 621–630). SAGE Publications Inc.  
<https://doi.org/10.1177/0897190016660487>

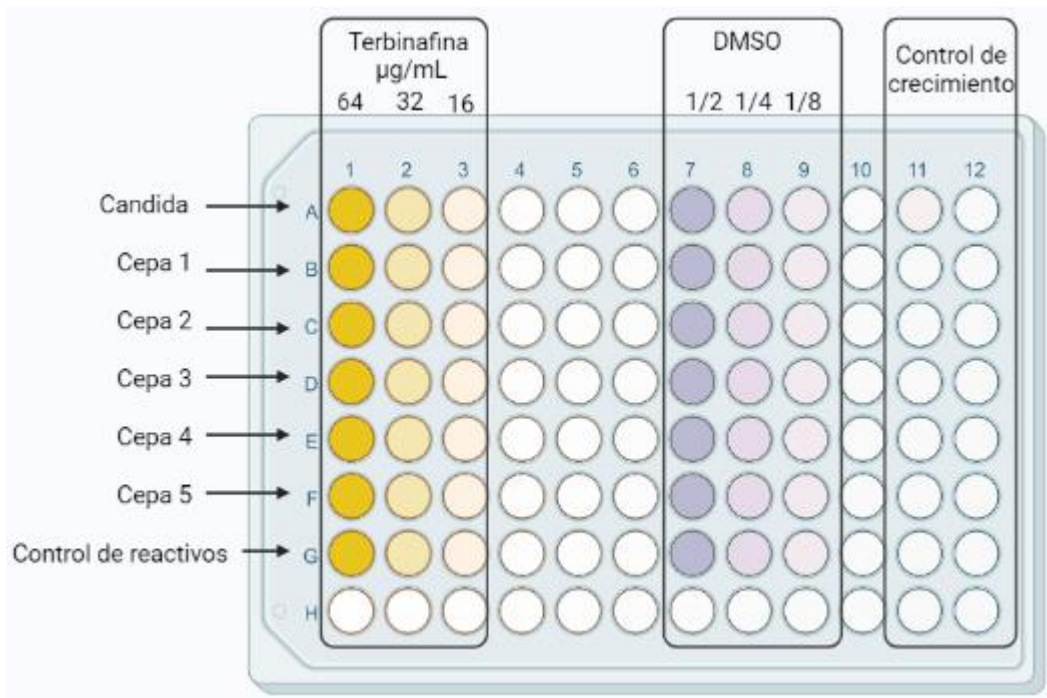
- Scher, R. K., Nakamura, N., & Tavakkol, A. (2014). *Luliconazole: A review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis*. *Mycoses*, 57(7), 389–393. <https://doi.org/10.1111/myc.12168>
- Sharma, N. R. (2012). *Anti-Malassezia furfur activity of essential oils against causal agent of Pityriasis versicolor disease*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(13). <https://doi.org/10.5897/ajpp12.097>
- Shemer, A., Gupta, A., Amichai, B., Farhi, R., Baran, R., Daniel, C., Daigle, D. J., & Foley, K. J. (2016). *An open comparative study of nail drilling as adjunctive treatment for toenail onychomycosis*. *Journal of Dermatological Treatment*, 27(5), 480–483. <https://doi.org/10.3109/09546634.2016.1151856>
- Siu, W. H., Tatsumi, Y., Senda, H., Pillai, R., Nakamura, T., Sone, D., & Fothergill, A. W. (2013). *Comparison of In Vitro Antifungal Activities of Efinaconazole and Currently Available Antifungal Agents against a Variety of Pathogenic Fungi Associated with Onychomycosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(4), 1610–1616. <https://doi.org/10.1128/aac.02056-12>
- Skóra, M., Macura, A. B., & Bulanda, M. (2014). *In vitro antifungal susceptibility of Scopulariopsis brevicaulis isolates*. *Medical Mycology*, 52(7), 723–727. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu039>
- Smijs, T. G., van der Haas, R. N., Lugtenburg, J., Liu, Y., de Jong, R. L., & Schuitmaker, H. J. (2004). *Photodynamic treatment of the dermatophyte Trichophyton rubrum and its microconidia with porphyrin photosensitizers*. *Photochemistry and Photobiology*. <https://doi.org/10.1562/2004-04-22-ra-146>
- Tabara, K., Szewczyk, A. E., Bienias, W., Wojciechowska, A., Pastuszka, M., Oszukowska, M., & Kaszuba, A. (2015). *Amorolfine vs. ciclopirox - Lacquers for the treatment of onychomycosis. In Postepy Dermatologii i Alergologii (Vol. 32, Issue 1, pp. 40–45)*. Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40968>
- Tavares, A. P. M., Gonçalves, M. J. F., Cruz, M. T., Cavaleiro, C., Lopes, M. D., Canhoto, J., & Salgueiro, L. (2010). *Essential oils from Distichoselinum tenuifolium: Chemical composition, cytotoxicity, antifungal and anti-inflammatory properties*. *Journal of Ethnopharmacology*, 130(3), 593–598. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.054>
- Vural, E., Winfield, H. L., Shingleton, A. W., Horn, T., & Shafirstein, G. (2008). *The effects of laser irradiation on Trichophyton rubrum growth*. *Lasers in Medical Science*, 23(4), 349–353. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0492-4>
- Watanabe, S., Kishida, H., & Okubo, A. (2017). *Efficacy and safety of luliconazole 5% nail solution for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study*. *Journal of Dermatology*, 44(7), 753–759. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13816>

Zane, L. T., Chanda, S., Coronado, D., & Del Rosso, J. (2016). *Antifungal agents for onychomycosis: New treatment strategies to improve safety*. *Dermatology Online Journal*, 22(3). <https://doi.org/10.5070/d3223030383>

## 9 Anexos



**Figura 8.** Esquema de distribución de aislamientos clínicos de *Scopulariopsis*, la cepa control de *Candida albicans* y gradientes de concentración de los compuestos mayoritarios de aceites esenciales.



**Figura 9.** Esquema de distribución del control de inhibición y de crecimiento de aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* y *Candida albicans*.

**Cuadro 3.** Actividad *in vitro* de los componentes mayoritarios de aceites esenciales sobre aislamientos clínicos de *Scopulariopsis* sp. (n = 15)

Hongo	CMI (% v/v)					
	Eucaliptol	Limoneno	Linalool	Pineol	Terpineol	$\alpha$ -Terpineol
SCO-BR01	0.2	0.2	NR	0.2	0.2	10
SCO-BR02	0.2	0.2	NR	0.1	10	1
SCO-BRU0	0.1	0.2	NR	0.03	10	0.2
SCO-01	0.2	0.2	NR	0.2	1	1
SCO-02	0.2	0.2	NR	0.2	10	1
SCO-04	0.2	0.2	1	0.1	1	1
SCO-05	0.2	0.2	1	0.2	1	10
SCO-06	0.2	0.2	1	0.2	1	10
SCO-08	0.2	0.2	1	0.2	10	10
SCO-10	0.2	1	0.2	0.2	1	10
SCO-11	0.2	0.2	1	NR	NR	NR
SCO-13	0.2	1	1	NR	NR	NR
SCO-14	0.2	1	1	NR	NR	NR
SCO-15	0.2	1	1	NR	NR	NR
SCO-16	0.2	1	0.2	NR	NR	NR

NR = no realizado

**Cuadro 4.** Antifúngicos más convencionales, las enzimas que los metabolizan, enzimas inhibidas y algunos medicamentos con las que interactúan (Gubbins & Amsden, 2005; Zane et al., 2016)..

Antifúngicos convencionales	Enzimas que los metabolizan	Enzimas que inhiben	Medicamentos con las que se ha reportado interacción
<b>Sistémicos</b>			
<b>Terbinafina</b>	CYP2C9 CYP1A2 CYP3A4	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos tricíclicos</li> <li>• Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</li> <li>• Codeína</li> <li>• Algunos betabloqueadores</li> </ul>
<b>Itraconazol</b>	CYP3A4	CYP3A4 (Inhibición competitiva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la bomba de protones</li> <li>• Corticosteroides (Metilprednisolona, Dexametasona y Prednisolona)</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Ciclosporinas</li> <li>• Estatinas (Lovastatina, Simvastatina y Artovastatina)</li> </ul>

<b>Fluconazol</b>	CYP3A4	CYP2C9 CYP3A4 (inhibición competitiva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazepinas (Midazolam y Triazolam)</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Warfarina</li> </ul>
<b>Tópicos</b>			
<b>Amorolfina</b>	No es metabolizada al ser aplicada como laca	Ninguna identificada	Ninguno identificado
<b>Ciclopirox</b>	Metabolizado por glucoronidación	Ninguno	Ninguno identificado
<b>Eficonazol</b>	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 (inhibición competitiva) CYP3A4 (inhibición competitiva)	Ninguno identificado
<b>Tavaborol</b>	CYP3A5 CYP2C18	CYP2A6 CYP2E1	Ninguno identificado

CYP, citocromo P450.