



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICÓTICOS**

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
C I R U J A N A D E N T I S T A
P R E S E N T A:

GUADALUPE MALDONADO ALBARRÁN

DIRECTORA DE TESINA: C.D. GINA G. APARICIO CARRASCO.



MÉXICO, D.F.

ENERO 2000

279149



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICÓTICOS**

DEDICO ESTA TESINA:

A MIS PADRES:

**MARIA LUISA ALBARRÁN
JUVENAL MALDONADO**

COMO AGRADECIMIENTO POR
SU APOYO Y POR DEJAR EN MIS
MANOS LA MEJOR HERENCIA DE
MI VIDA.
GRACIAS.

A VIC:

GRACIAS POR LA CONFIANZA QUE
TIENES EN MI, POR TODO EL APOYO
QUE ME HAS BRINDADO SIEMPRE, POR
QUERERME Y COMPRENDERME EN TODO
MOMENTO.
GRACIAS.

A MI TIO:

LEOPOLDO ALBARRÁN

POR SU CARIÑO, APOYO,
CONFIANZA Y COMPRESIÓN.

A LA DRA:

ROSA MARÍA ROLDÁN

**POR SU AMISTAD Y SU
APOYO EN LA REALIZACIÓN
DE ESTE TRABAJO.**

**A: ANA MARÍA HERNÁNDEZ
POR SU AMISTAD Y SU
APOYO INCONDICIONAL.**

A MIS PACIENTES:

**POR PERMITIRME
APRENDER DE ELLOS.**

A LA UNAM:

**POR HABERME DADO
LA OPORTUNIDAD DE
DESARROLLARME
PROFESIONALMENTE.**

GUADALUPE MALDONANDO A.

ÍNDICE

SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS ANTIMICÓTICOS

INTRODUCCIÓN

CONTENIDO

PÁGINA

CAPÍTULO I.

HISTORIA DE LA MICOLOGÍA MÉDICA..... 3

CAPÍTULO II.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS.....	5
2.1. Taxonomía.....	5
2.2. Morfología de los hongos.....	6
2.3. Estructura y crecimiento.....	6
2.3.1. Mohos.....	6
2.3.2. Levaduras.....	7
2.3.3. Citología.....	7
2.4. Pared celular.....	9
2.5. Membrana celular.....	9
2.6. Metabolismo.....	10
2.7. Reproducción.....	11
2.7.1. Reproducción asexual.....	11
2.7.2. Reproducción sexual.....	14
2.7.3. Ciclo parasexual.....	16
2.8. Dimorfismo.....	17

CAPÍTULO III.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES MICÓTICAS..... 18

3. TIPOS DE MICOSIS.....	19
3.1. Micosis profundas ó sistémicas.....	19
3.2. Micosis subcutáneas.....	20
3.3. Micosis cutáneas.....	21
3.4. Micosis superficiales.....	21
3.5. Diagnóstico.....	22

CAPÍTULO IV.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS QUE CAUSAN MICOSIS EN LA CAVIDAD ORAL.

4.1. Candida albicans.....	25
4.2. Histoplasma capsulatum.....	31
4.3. Coccidioides immitis.....	33
4.4. Cryptococcus neoformans.....	35
4.5. Geotrichum.....	37
4.6. Paracoccidioides brasiliensis.....	39

CAPÍTULO V.

QUIMIOTERAPIA

5.1. Anfotericina B.....	41
5.2. Nistatina.....	42
5.3. Fluocitosina.....	43
5.4. Imidazoles.....	44
5.4.1. Miconazol.....	45
5.4.2. Ketoconazol.....	46
5.4.3. Fluconazol.....	47

CONCLUSIONES.....	48
GLOSARIO.....	49
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS.....	63
FUENTES DE CONSULTA.....	66

FIGURAS

Fig. 1. Esquema estructural de los hongos.....	8
Fig. 2. Diagrama de algunos representantes de los hongos filamentosos y sus esporas asexuales.....	13
Fig. 3. Ciclo reproductivo de la levadura de cerveza mostrando la reproducción sexual y asexual.....	15
Fig. 4. <i>Candida albicans</i> . Levaduras (Blastoconidios) pseudohifas en exudado.....	29
Fig. 5. <i>Candida albicans</i> . Blastoconidios, pseudohifas y clamidoconidios (Clamidosporas en cultivo).....	30
Fig. 6. <i>Candida albicans</i> . Las levaduras formando tubos germinales.....	30
Fig. 7. <i>Histoplasma capsulatum</i> . Macrófago que contiene células de levaduras.....	32
Fig. 8. <i>Coccidioides immitis</i> . En tejido formación de esférulas con endosporas.....	34
Fig. 9. <i>Cryptococcus neoformans</i> . Preparación en tinta china.....	36
Fig. 10. <i>Geotrichum</i> . Formación de artroconidio (Artrosporas). Artroconidio germinante.....	38
Fig. 11. <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . Con múltiples yemas grandes de levaduras.....	40

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende:

Describir la sensibilidad y resistencia de los antimicóticos en las enfermedades bucales, resaltar la gran importancia que tiene el conocer como Cirujanos Dentistas, las características de los hongos que causan las infecciones micóticas bucales más frecuentes.

Los antimicóticos se utilizan con poca frecuencia en Odontología, ya que el Cirujano Dentista no está familiarizado con los mismos, por lo que es necesario, proponer su uso en infecciones micóticas orales, cuando hay una lesión se atribuye a bacterias, no se piensa que pueda ser causada por hongos, un hecho fundamental es el abuso que se hace de antibioticoterapia, sobre todo para procesos que no tienen una base infecciosa bacteriana, sino fúngica.

Lo anterior a propiciado alteración en el equilibrio de la flora, aparición de cepas resistentes, selección de clonas fúngicas que emergen, como nuevos gérmenes patógenos, muchos de los cuales fueron con anterioridad considerados como parte de la flora normal y que en la actualidad representan el mayor problema clínico por tratamientos inadecuados.

Agradezco al Dr. Fernando Franco Martínez y a mi asesora la Dra Gina Gabriela Aparicio Carrasco, por su valiosa colaboración en la realización de ésta tesinay por haber compartido conmigo sus conocimientos.

CAPÍTULO I.

HISTORIA DE LA MICOLOGÍA MÉDICA.

La micología es la rama de la microbiología que se desarrolló primero. Con el descubrimiento del microscopio (Antonj van Leeuwenhoek 1632-1723) en el siglo XVII, se inició el estudio científico de los hongos microscópicos junto con el de otros microorganismos. La historia de la micología médica comenzó en 1835 con Agostino Bassi, de origen italiano y alumno del Lazzaro Spallanzani, el fundador de la biología moderna. (2)

Uno de los micólogos más eminentes del siglo XIX fue el francés Raymond Jacques Adrien Sabouraud. En esa época y en la posterior proliferaron los sinónimos de los hongos; aumentaron de esta manera las especies, así como a finales del siglo XIX y principios del XX se hicieron grandes descubrimientos, no tanto en Europa sino en diferentes partes del mundo, como en Argentina Alejandro Posadas en 1892 describió el primer caso de coccidioidomicosis, posteriormente en 1894, Busse, descubrió la criptococosis, y en este mismo año en la ciudad de Chicago, Caspar Gilchrist descubrió la blastomicosis norteamericana, en 1905 Samuel Taylor Darling describió la histoplasmosis, y en Brasil Lutz, en 1908, informó el primer caso de paracoccidioidomicosis; al siguiente año Adolfo Splendore, médico italiano, inició el estudio del hongo y lo clasificó como una levadura, en 1920, Hopkins y Rhoda Benham, de la Universidad de Colombia, inician el estudio científico de la micología médica, a Benham se le considera como la fundadora de la micología médica moderna. (2)

En 1923 Berkhout dio fin a muchos errores taxonómicos en las levaduras al crear el género *Candida*, en 1928, Almeida fue quien delimitó en definitiva la paracoccidioidomycosis y su agente causal, esta micosis es exclusiva de Latinoamérica y son los brasileños, quienes más han contribuido al conocimiento de esta enfermedad, en 1930 las bases de la nomenclatura actual fueron establecidas por Langeron, tomando en cuenta las formas de reproducción de los hongos, Jorge Lobo, en Recife, Brasil, en 1931 describió la enfermedad que hoy lleva su nombre. (2)

En 1934 William De Monbreun cultivó al *histoplasma capsulatum*, demostrando su naturaleza dimorfica y reprodujo la enfermedad de modo experimental.

A partir de 1940 entró en gran auge el estudio de antimicóticos y en los últimos decenios se han logrado grandes avances en inmunología, sobre todo en diagnóstico, pero aún despierta gran interés el descubrimiento de nuevos hongos productores de enfermedad o de nuevas enfermedades por hongos conocidos. En 1950, González Ochoa describió el primer caso de paracoccidioidomycosis en México y demostró que el agente causal penetra por inhalación. (2)

A pesar del gran desarrollo de la micología y del descubrimiento de tantas enfermedades, los microorganismos causales no fueron separados de las plantas sino hasta 1969, año en que Whittaker los colocó en el reino Fungae. (2)

CAPÍTULO II.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

Los hongos se clasifican en levaduras, mohos y setas, pero los hongos patógenos se restringen solamente a levaduras y a mohos. Los hongos no poseen pigmentos fotosintéticos, por lo que se limitan a una existencia saprófita (del griego, sapos, podrido; bios, vida) o parásita. Una sola célula uninucleada puede generar hebras filamentosas multinucleares, levaduras, cuerpos con diversas esporas y células que se diferencian sexualmente (en muchas especies). (3)

La mayor parte de los hongos son aerobios obligados; algunos son anaerobios facultativos; pero ninguno es anaerobio estricto. Todos requieren una fuente de carbono orgánico preformado, de aquí su relación frecuente con materia en descomposición. El hábitat natural de muchos hongos es, por lo tanto, el medio ambiente. (2)

Una excepción importante es *Candida albicans*, que forma parte de la flora normal humana. (3)

TAXONOMÍA DE LOS HONGOS PATÓGENOS

Los hongos patógenos están incluidos en el reino de las plantas en el filum. La división tallophyta, la cual contiene a las plantas que no tienen raíces, hojas o tallos y la subdivisión de hongos, los cuales no son fotosintéticos. Los hongos se subdividen en eumicetos u hongos verdaderos y mixomicetos, los cuales son mohos del cieno. Los hongos patógenos quedan incluidos en los eumicetos. (4)

Los eumicetos se dividen en cuatro clases, basadas en la morfología de las colonias, en la presencia o ausencia e índole de los micelios, en el tipo y características de sus esporas y en el mecanismo de formación de esporas. Las clases son: ficomicetos o algas marinas; ascomicetos u hongos saculares. basidiomicetos entre los que se encuentran las setas, mohos y tizón (hongo del género *Ustilago*) y los deuteriomicetos que contienen los hongos patógenos. (1,4)

A estos últimos se les conoce como hongos imperfectos porque, por lo general, no tienen una fase sexual. (4)

MORFOLOGÍA DE LOS HONGOS

Los hongos se pueden diferenciar de las bacterias porque las células fúngicas son mucho mayores y contienen un núcleo, vacuolas y mitocondrias, típicas de las células eucarióticas. (2)

ESTRUCTURA Y CRECIMIENTO

MOHOS. El elemento principal de la forma en crecimiento o vegetativa de un moho es la hifa (del griego, *hyphe*, caña), una estructura de tubos bifurcados de 2 a 10 micras de diámetro. Conforme a una colonia o talo crece, sus hifas forman una masa de hebras entretrejidas llamada micelio (del griego, *mykes*, hongo). (2,3)

Las hifas crecen por elongación de sus extremos (crecimiento apical) y por producción de sus ramas laterales. (3)

Dichas hifas, que penetran en el medio de donde absorben los nutrientes, se conocen en conjunto como micelio vegetativo, mientras que las que se proyectan por encima de la superficie del medio constituyen el micelio aéreo; estas ultimas contienen frecuentemente esporas o células reproductoras, se denominan como el micelio reproductor. La mayoría de las colonias crecen en la superficie de medios sólidos o líquidos como tejidos irregulares, secos y filamentosos. (3)

Debido al entretelado de los filamentos de las hifas, las colonias se hallan mucho más adheridas que las colonias bacterianas. (3)

En la mayoría de las especies, las hifas están divididas por paredes transversales llamadas septos (del latín, septum, partición, tabique), los septos tienen unos finos poros centrales; de ahí que las hifas septadas sean cenocíticas, es decir, sus numerosos núcleos están imbuidos en una masa continua de citoplasma. (Fig. 1) (3)

LEVADURAS. Las levaduras son organismos unicelulares esféricos u ovalados, habitualmente con un diámetro de 3 a 5 micras. A veces, las células de las levaduras y su progenie se adhieren entre sí y forman cadenas o pseudohifas. (Fig. 1) (3)

CITOLOGÍA. Las levaduras y los mohos, tienen múltiples cromosomas, membrana nuclear, mitocondrias, retículo endoplasmático y diversas organelas limitadas por una membrana. Además, sus membranas contienen esteroides. (3)

Dos estructuras de célula micótica tienen importancia médica: Pared celular y membrana celular. (2,3)

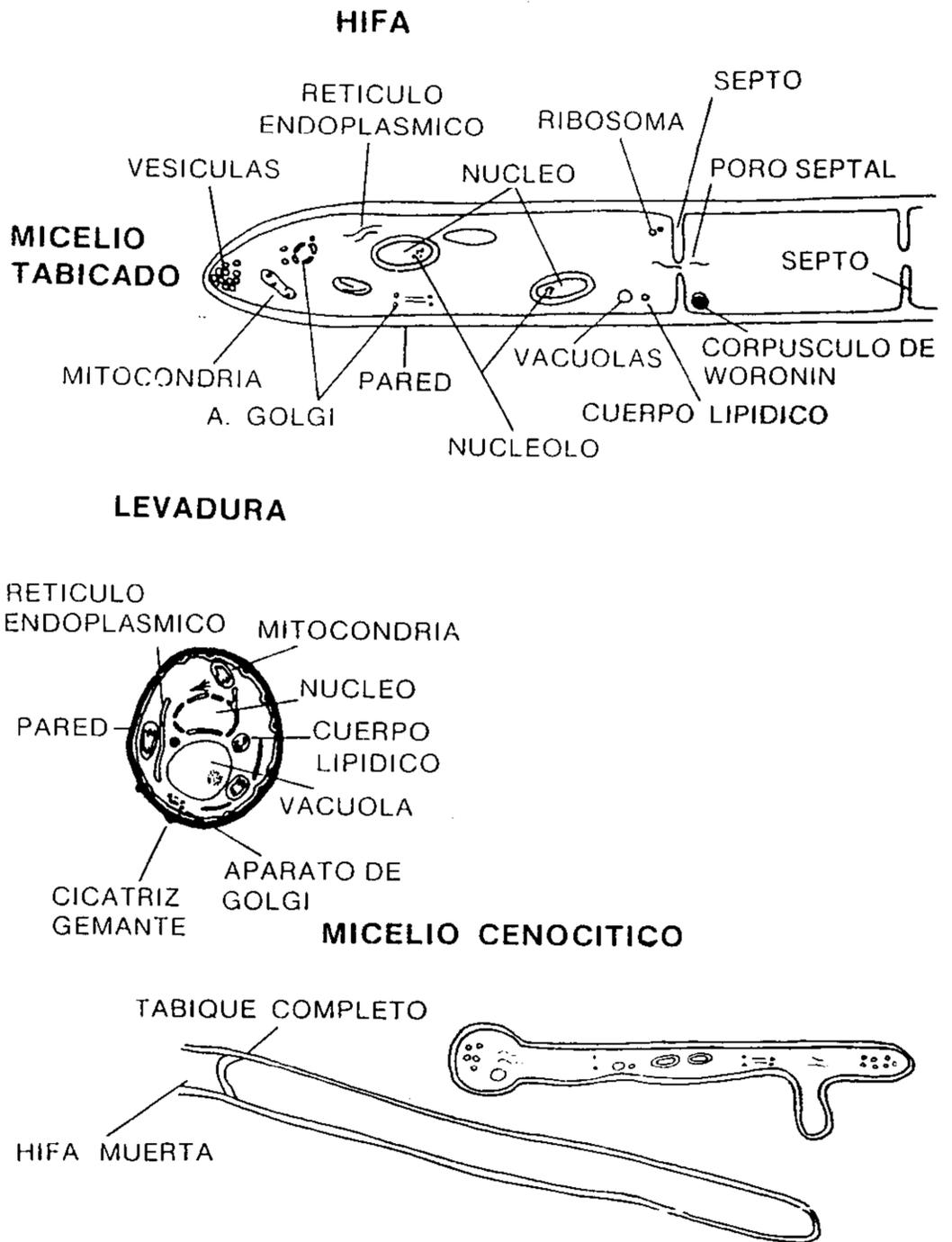


Fig. 1. Esquema ultraestructural de los hongos.

PARED CELULAR

Las paredes celulares de los hongos aparecen bardadas. En muchos mohos y levaduras, la principal estructura macromolecular es la **quitina** constituida por N-acetilglucosamina, cuyos residuos están unidos por enlaces beta-1,4-glucosídicos, por lo tanto, los hongos son insensibles a los antibióticos como la penicilina que inhibe la síntesis de peptidoglicano. (3)

En algunas levaduras hay en la pared celular lípidos con fósforo y nitrógeno. (3)

Las paredes celulares de los hongos pueden ser degradadas por enzimas contenidas en los jugos digestivos del caracol *Helix pomatia* o en ciertas bacterias del suelo. (3)

La digestión de las paredes de las levaduras o de los mohos en solución hipertónica da lugar a la obtención de protoplastos viables. (2)

Estos protoplastos se producen también por mutaciones o por crecimiento en medios que inhiben la síntesis de la pared celular. (3)

MEMBRANA CELULAR

La membrana celular micótica contiene **ergosterol** y **cimosterol** por lo que la acción selectiva de los antimicóticos, como la anfotericina B se basa en esta diferencia con las membranas celulares humanas que contienen colesterol. (2-4)

METABOLISMO

La mayoría de los hongos son aerobios obligados, pero las formas de levadura, son frecuentemente facultativas.

Los hongos se exhiben como un grupo con una diversidad de posibilidades metabólicas. Muchas especies pueden crecer en medios mínimos, con tal de que exista una fuente de carbono orgánico y nitrógeno. Las especies termófilas pueden crecer a temperaturas de hasta 50 °C y superiores; algunas especies pueden crecer en medios hipersalinos y otros en medios altamente ácidos. (3)

Varios hongos muestran dimorfismo térmico; es decir, forman estructuras diferentes cuando la temperatura cambia. Existen como mohos en el estado saprofítico de vida libre a temperatura ambiente y como levaduras en tejidos del hospedero a temperatura corporal. (2)

Algunos hongos pueden hidrolizar las complejas sustancias orgánicas de la madera, hueso, cuero curtido, quitina, ceras e incluso plásticos sintéticos. (3)

Los mecanismos reguladores para el control de la actividad y síntesis de las enzimas parecen ser similares a los de las bacterias. Sin embargo, los genes estructurales para cada vía metabólica determinada están distribuidos en forma dispersa en el genoma que los de las bacterias. (3)

Como las células de las levaduras son las eucariotas más simples y pueden cultivarse y clonarse tan fácilmente como las bacterias, cada vez se usan más como modelos para el estudio de la biología celular y la genética molecular de los eucariotas. (3)

REPRODUCCIÓN

Además de crecer por extensión apical y bifurcación, los hongos se reproducen por medio de ciclos sexuales y asexuales, así como por un proceso parasexual. La mayoría de los hongos patógenos para el hombre carecen de ciclo sexual. (3)

REPRODUCCIÓN ASEXUAL

El crecimiento vegetativo de un micelio cenocítico conlleva división nuclear sin división celular, asegurando el proceso de mitosis la transmisión de un conjunto completo de cromosomas al núcleo de cada célula hija. La reproducción asexual (vegetativa); conduce a la formación de un nuevo clon sin participación de gametos ni fusión nuclear. Se conocen tres mecanismos:

- a) Esporulación, seguida de germinación de las esporas.

- b) Formación de blastosporas (gemación), y

- c) Fragmentación de las hifas. (3, 4)

Las esporas asexuales, a veces se denominan en conjunto como conidios. (3)

Esporas que se forman por un proceso semejante a la gemación en los extremos de las hifas especializadas, reciben el nombre de conidióforos. (3)

Otras esporas asexuales (clamidosporas y artrosporas) se desarrollan dentro de las hifas. Las esporas germinan cuando se siembran en un medio adecuado y, si están destinadas a transformarse en un moho, emiten uno o más tubos germinales, que se prolongan hasta formar hifas. (3)

Las clamidosporas, que pueden ser formadas por muchos hongos, tienen una gruesa pared y son resistentes al calor y a la desecación; probablemente, se forman al igual que las esporas bacterianas, por endosporulación verdadera, e igualmente favorecen su supervivencia en ambientes desfavorables. (3)

Las artrosporas y los conidios no son demasiado resistentes; tal vez su función es favorecer la disseminación aérea. (3)

Las esporas difieren mucho en color, forma y tamaño; pueden contener más de un núcleo. (2,3)

El proceso reproductivo asexual predominante en las levaduras es la gemación, aunque algunas especies se dividen por fisión (levaduras de fisión). En la fisión el proceso reproductivo, la célula madre se divide en una prole de dos células esencialmente iguales en tamaño, en la gemación la célula hija es inicialmente mucho más pequeña que la célula madre. Conforme la yema brota de la célula madre, el núcleo de ésta se divide y uno de los núcleos pasa a la nueva yema; el material de la pared celular avanza entonces entre la célula madre y la yema y, eventualmente, ésta se separa. (2-4)

Como resultado de la repetida gemación, las células viejas de levaduras presentan muchas cicatrices de gemación, pero sólo una cicatriz de nacimiento. (2-4)

Los fragmentos de hifas son capaces de formar nuevas colonias. Esta capacidad se explota con frecuencia para el cultivo de los hongos. (fig. 2). (3)

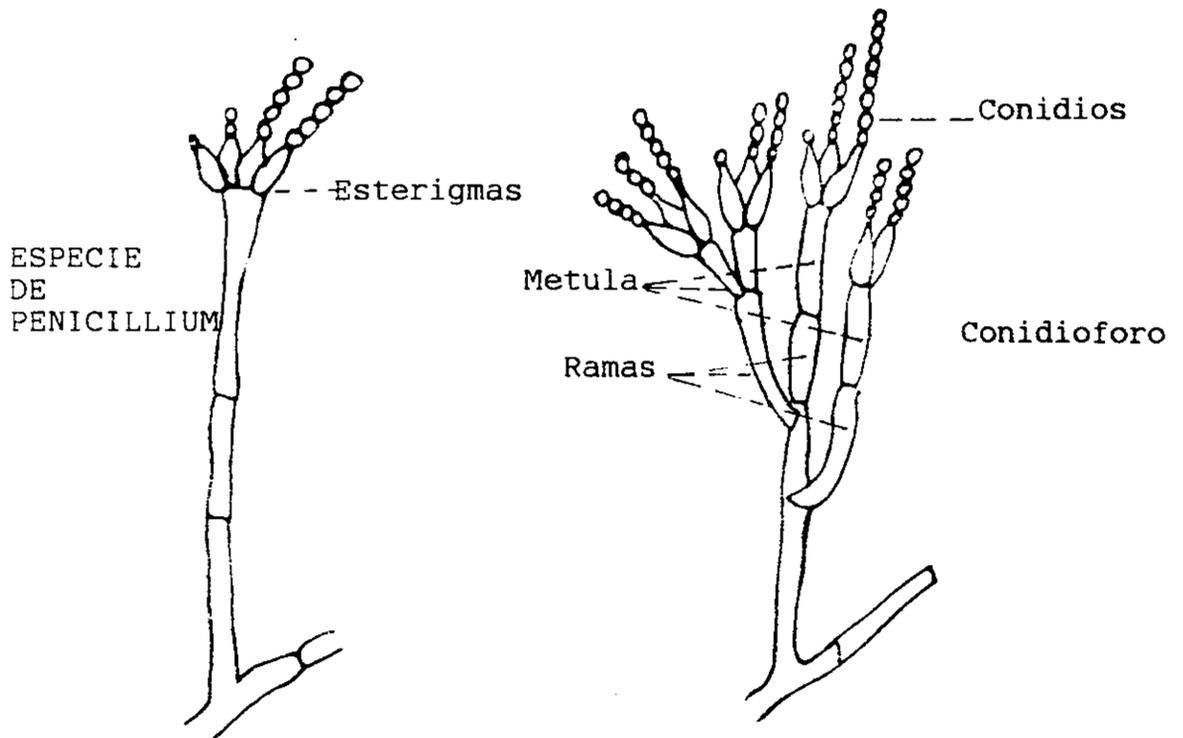
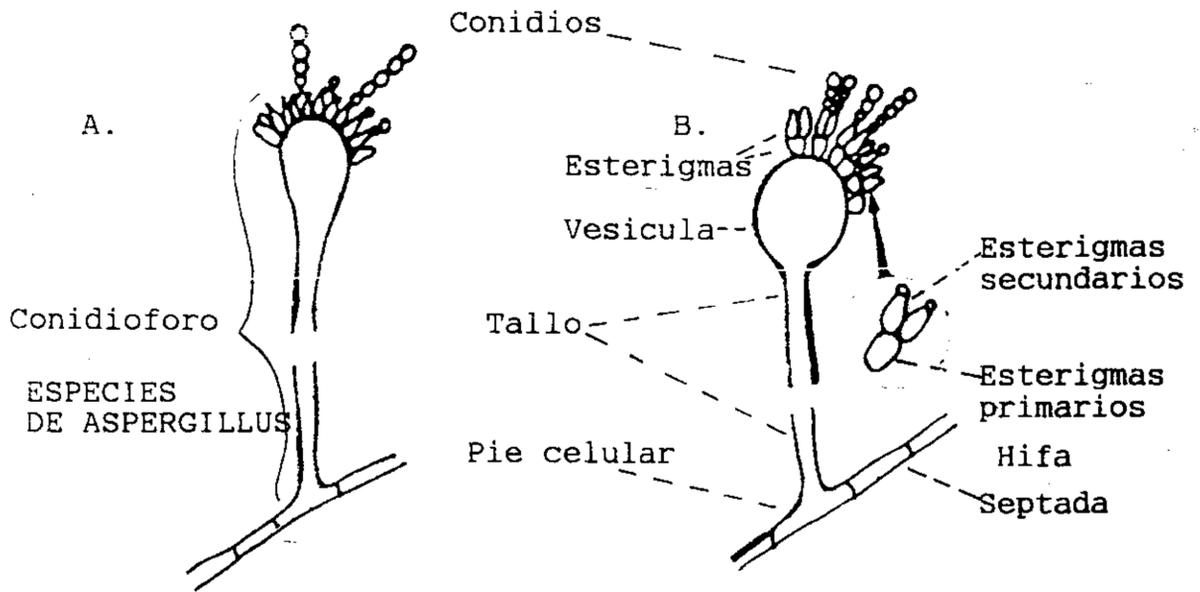


Fig. 2. Diagrama de algunos representantes de los hongos filamentosos y sus esporas asexuales.

REPRODUCCIÓN SEXUAL.

Los hongos desarrollan los siguientes pasos:

- 1) Un núcleo haploide de una célula del donante penetra en el citoplasma de una célula receptora. (3)
- 2) Los núcleos del donante y del receptor se fusionan para formar un núcleo cigótico diploide. (3)
- 3) El núcleo diploide da origen, por meiosis, a cuatro núcleos haploides, algunos de los cuales pueden ser recombinantes genéticos. (3)

En las especies homotálicas, las células de una sola colonia (que provienen de un único núcleo) pueden unirse para la reproducción sexual. En algunas especies homotálicas (hermafroditas), las células donantes y receptoras se hallan anatómicamente diferenciadas, pero en otras son indistinguibles. En las especies heterotálicas, las células involucradas en la reproducción sexual deben provenir de dos colonias diferentes, del tipo reproductor opuesto. Las células reproductoras de algunas especies heterotálicas son anatómicamente diferenciables como donante y receptora, mientras que las de otras son sólo funcionalmente diferenciadas en tipos sexualmente compatibles. (3)

Las cuatro células haploides que resultan de la meiosis permanecen juntas en la misma bolsa (el asco), y en *Neurospora* (aunque no en todos los ascomicetos) cada célula se divide por mitosis en dos esporas idénticas antes de que el asco haya madurado totalmente. El asco, que tiene forma de vaina estrecha, las ocho ascosporas resultantes permanecen juntas y alineadas. (Fig.3). (3)

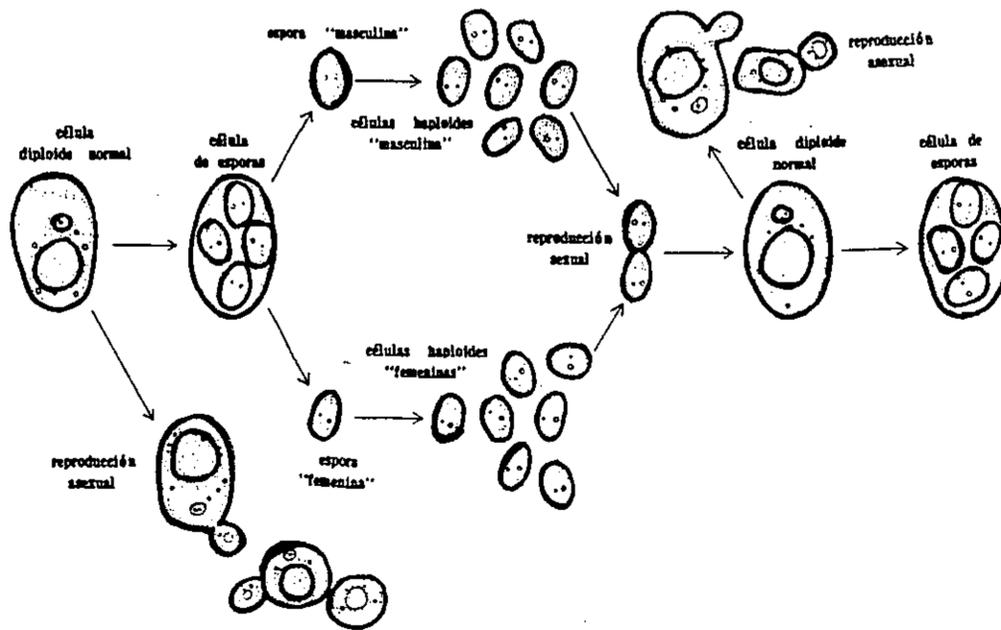


Fig. 3 . El ciclo reproductivo de la levadura de cerveza mostrando la reproducción sexual y asexual.

CICLO PARASEXUAL (RECOMBINACIÓN MITÓTICA)

Ciertos hongos se efectúan un ciclo que les aporta algunas de las ventajas biológicas de la sexualidad (p. ej., recombinación del DNA de los progenitores) sin que estén involucrados gametos o algún tipo de órgano especializado en el apareamiento. Este proceso de parasexualidad, conlleva los siguientes pasos:

a) Coexistencia de diferentes núcleos haploides, por fusión de las hifas, en un citoplasma común. El heterocarión así formado puede ser estable, dividiéndose autónomamente los dos conjuntos de núcleos a la misma velocidad. (3)

b) La fusión nuclear dará lugar a núcleos diploides heterocigotos. Habitualmente, el número de estos es mucho menor que el de los núcleos haploides, pero una vez formados tienden a dividirse a la misma velocidad que estos y pueden aislarse cepas diploides estables. (3)

c) Aunque generalmente los cromosomas homólogos se distribuyen de forma independiente sobre el plano ecuatorial en la mitosis de una célula diploide, rara vez se formara un número suficiente de parejas somáticas como para permitir el entrecruzamiento, como en la meiosis. (3)

El resultado de tal recombinación mitótica entre cromosomas heterocigotos homólogos conlleva a la producción de homocigotos para genes distales al punto de intercambio. Se producen así dos progenies diploides con propiedades diferentes, cada una de ellas homocigota para alguno de los alelos para los que la célula madre diploide es heterocigota. Cuando estas nuevas cepas diploides generan su progenie haploide, la mitad de estas presentaran una composición genética paterna y la otra mitad será recombinante. (3)

DIMORFISMO

Algunos hongos patógenos existen solamente en forma de **levaduras** o **monomórfica**, mientras que otros existen sólo en forma de mohos. Sin embargo, la mayoría de los hongos patógenos para el hombre son dimórficos. Cuando se cultivan in vitro generalmente existen en forma de mohos y cuando están presentes en los tejidos, en forma de levadura. (2-4)

La mayoría de los hongos patógenos encuentran la temperatura corporal (37 °C) adecuada para el crecimiento de las formas de levaduras, pero cuando crecen a temperaturas mas bajas, como la temperatura ambiente, existen en forma de mohos. (3)

CAPÍTULO III.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES MICÓTICAS.

De las 50.000 a 200.000 especies de hongos, sólo se conocen unas 100 que ocasionen enfermedad infecciosa en el hombre. (3)

Las infecciones causadas por hongos microscópicos se llaman micosis. (2)

Los agentes de las micosis pueden ser de origen endógeno o exógeno. (2)

Los hongos endógenos se encuentran en mucosas y tegumentos de individuos sanos y sólo en condiciones especiales del huésped (inmunosupresión, diabetes, antibioticoterapia) se convierten en patógenos; un caso así lo constituye Candida. Los hongos exógenos viven fuera del ser humano o los animales. La mayor parte de los hongos exógenos penetra por vía aérea o cutánea.(2)

Las personas sanas tienen inmunidad natural a las infecciones micóticas. Esta resistencia no es específica y depende de factores genéticos, hormonales, nutricionales así como de la edad y el sexo; también son barreras mecánicas los cilios nasales, la piel, las mucosas y las secreciones como el sebo y sudor que tienen actividad fungicida. (2)

TIPOS DE MICOSIS.

- a) MICOSIS PROFUNDA O SISTÉMICA.**
- b) MICOSIS SUBCUTÁNEAS.**
- c) MICOSIS CUTÁNEAS.**
- d) MICOSIS SUPERFICIALES. (3)**

MICOSIS PROFUNDAS O SISTÉMICAS.

Afectan principalmente a los órganos internos y las vísceras. Este tipo de micosis, son originadas por hongos saprófitos del suelo, mediante la inhalación de esporas, entre los que destacan : *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parenquima pulmonar. La forma crónica comienza de forma insidiosa, progresa lentamente y se caracteriza por la aparición de lesiones purulentas o granulomatosas. A veces se forman cavidades en el pulmón y frecuentemente se diseminan por extensión directa o contigüidad a tejidos blandos como la pleura, posteriormente estos hongos son propensos a diseminarse a través del torrente circulatorio, formando abscesos metastásicos o granulomas en casi cualquier órgano, incluyendo la piel. (3)

MICOSIS SUBCUTÁNEAS.

Afectan a la piel, el tejido subcutáneo, las fascias y el hueso. (3)

Las micosis subcutáneas están producidas por saprófitos del suelo y de la vegetación. La infección se produce por implantación directa de las esporas o de los fragmentos de micelio, habitualmente por rasguños ocasionados por espinas. (3)

La enfermedad comienza de forma insidiosa y progresa lentamente; se caracteriza por abscesos subcutáneos localizados y granulomas que se difunden por extensión directa, que frecuentemente fistulizan y se abren a la superficie de la piel para formar lesiones crónicas, supurativas, ulceradas y con formación de costras. La extensión puede producirse también a través de los linfáticos, lo que conduce a la formación de lesiones purulentas, granulomatosas en los ganglios linfáticos de la cadena regional. (3)

Estos abscesos subcutáneos localizados, especialmente invasivos y destructivos de los tejidos blandos, fascias y hueso, se conocen como micetomas. Se caracterizan por la formación de tractos sinuosos y tortuosos que se abren a la superficie de la piel. El exudado purulento y los abscesos contienen frecuentemente gránulos, que son fragmentos de las colonias del microorganismo responsable. (3)

MICOSIS CUTÁNEAS.

Afectan a la epidermis, el pelo y las uñas. Los hongos responsables de estas enfermedades se denominan **dermatofitos** (del griego, phyton, planta), y las enfermedades, **dermatofitosis** o **dermatomicosis**. Las enfermedades que originan tienden a ser crónicas y la respuesta inflamatoria, que queda restringida a la piel en el lugar de infección, no es demasiado destructiva. (3)

Los dermatofitos adquiridos por el hombre a partir del suelo contaminado (*M. gypseum*) o de los animales (p.ej., *M. canis* desde perros y gatos) tienden a producir lesiones inflamatorias intensas, aunque transitorias en la piel humana. (3)

MICOSIS SUPERFICIALES.

Pueden subdividirse en: Dermatofitosis ó Tiñas.

Los hongos que producen este tipo de micosis, se localizan a lo largo del eje del pelo y en las áreas más superficiales, muertas, de las células epidérmicas cornificadas. (2-4)

Ciertos hongos saprófitos casi nunca producen infecciones en el hombre sano, pero pueden ocasionar enfermedad grave en aquellos individuos con diversos procesos que disminuyen su resistencia. (3)

DIAGNÓSTICO.

El origen fúngico de una enfermedad se sospecha en primer lugar por su comportamiento clínico y por el aspecto de la lesión. La evidencia diagnóstica más convincente viene dada por la detección del hongo en las lesiones y en los exudados por medio de un examen microscópico directo y por cultivo y aislamiento. (2-4)

Los hongos patógenos requieren de varios días o de algunas semanas para crecer y necesitan de medidas especiales para mantener el medio de cultivo con una humedad adecuada. (2-4)

Las muestras para el examen directo o por cultivo generalmente son del raspado de la lesión o una porción de exudado como pus o líquido de las lesiones. Las muestras se deben tomar de un área de participación reciente en una lesión que no haya sido sometida a tratamiento por lo menos tres días antes; debe recordarse que cualquier sustancia puede inhibir el desarrollo fúngico. (2, 3)

La muestra deberá ser grande, ya que en una lesión se encontrarán sólo unos cuantos hongos. (2,3)

Para obtener la muestra es útil un bisturí para raspar o cortar mucosa oral. (3)

Los procedimientos de laboratorio útiles para el diagnóstico de infecciones micóticas incluyen: examen directo del microscopio, medios de cultivo y en laminilla. (3)

Para el examen directo se coloca la muestra en una laminilla a la cual se le pone previamente hidróxido de potasio o hidróxido de sodio al 10 ó 20%, se presiona con un cubreobjetos y se calienta hasta que se aclare el tejido suficientemente como para permitir la detección de los elementos micóticos (de 30 a 60 min.). La pared celular también puede teñirse con el reactivo de ácido peryódico de Schiff (PAS). Puede ser necesario desgrasar antes de teñir los hongos, para después usar el azul de metileno y la tinción de Giemsa. (2-4)

Para preservar la preparación en caso de uso futuro, es útil el glicerol acuoso al 50%. (3)

Los medios de cultivo pueden ser de tres tipos: Naturales, Semisintéticos y Sintéticos. (2-4)

Los naturales están elaborados con leche, huevo, granos de cereales, levadura de cerveza y otros compuestos. Los semisintéticos como el Sabouraud, aportan una fuente de carbono y nitrógeno. Los sintéticos tienen una composición química bien definida y se usan en investigación, no son de uso sistemático. (2-4)

El medio de cultivo más común es el de glucosa agar al 4% de Sabouraud. La acidez de este medio de cultivo es de pH 5 - 6, se usó originalmente para suprimir las bacterias contaminantes pero en la actualidad este medio se regula casi a la neutralidad y las bacterias y los hongos contaminantes se controlan agregando cloramfenicol y ciclohexamida. (2-4)

Con frecuencia son satisfactorios los medios simples como los que contienen glucosa y peptona. Para aislar los blastomyces, histoplasma y coccidioides es suficiente con el medio agar con nutrientes de dextrosa y penicilina o estreptomycin. (2-4)

El agar en harina de maíz es útil para diferenciar la Candida y los Cryptococcus. (2-4)

También se utiliza como medio de cultivo el agar Biggy. Cuando se cultivan hongos patógenos se pueden presentar infecciones de laboratorio a menos que se tomen las debidas precauciones; las esporas del Coccidioides immitis en particular vuelan con facilidad alrededor del laboratorio y son altamente infecciosas. (2-4)

Los procedimientos de fermentación son adecuados para la diferenciación de las diversas especies de Candida. (2-4,9)
Las características de fermentación varían con la edad del cultivo y el tipo del medio. (3)

CAPÍTULO IV.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS QUE CAUSAN MICOSIS EN LA CAVIDAD ORAL.

CANDIDA ALBICANS.

La *Candida albicans* es una célula ovalada, de pared delgada, gemante, del tipo de las levaduras mide de 2 a 4 micras de diámetro cuando se obtiene por primera vez de una lesión. Después de cuatro o cinco días en agar de Sabouraud aparecen colonias de tamaño mediano, húmedas, cremosas, que tienen olor a levadura; en agar sangre, como colonias de tamaño mediano, de color gris pardo. (Figs. 4-6) (4,9,14,15,17,18)

La identificación positiva se puede hacer mejor del crecimiento en agar u harina de maíz, que contiene las células gemantes características y las clamidosporas. (4,9,14,15,17,18)

La *Candida albicans* se puede identificar rápidamente cultivando las muestras en bióxido de carbono al 10% y aire al 90% en agar con azul de metileno y eosina de Levine al cual se le agregan 10 mg de clortetraciclina por ml a fin de inhibir el crecimiento bacteriano. Cuando la *C. albicans* está presente se puede identificar y diferenciar de otras especies de *Candida* por el micelio característico que tiene forma de telaraña o plumoso y por el tipo también plumoso de la colonia que forma. (4)

Además del cultivo se puede determinar la presencia de infecciones por candida por medio de un método que consiste en observar al microscopio una porción de membrana de la lesión, la cual se prepara con hidróxido de potasio caliente al 10 ó 20% hasta que adquiera un color claro. (4)

En el tejido se aprecia como una red micelial ramificada y fina, en ocasiones con células pequeñas de pared delgada, ovaladas y gemantes y como acúmulos de microsporas alrededor del campo microscópico. (4)

La virulencia de las cepas y las especies de Candida se relacionan con la producción de metabolitos con propiedades tóxicas (especialmente endotoxinas) (4).

Por lo general, se reconoce que una cantidad de entidades clínicas y patológicas que se atribuyen a la C. albicans y conocidas como candidiasis o moniliasis y es probable que está lesión inicie en piel o mucosa oral.(4)

TIPOS DE CANDIDIASIS.

a) Candidiasis Eritematosa o Atrofica.

b) Candidiasis Hiperplásica.

c) Candidiasis Pseudomembranosa.

d) Queilitis angular.

Candidiasis Eritematosa o Atrofica

Clínicamente aparece como una lesión roja. Los sitios más frecuentemente afectados son el paladar y el dorso de la lengua. En un estudio la lesión estaba presente en el paladar duro en un 60%, en el paladar blando en un 17% y en el dorso de la lengua en un 57% en 66 pacientes con candidiasis eritematosa. (17)

Candidiasis Hiperplasica.

La lesión contiene placas blancas o amarillentas, son firmes y no se desprenden con el frotamiento, pero desaparecen con la administración de antimicóticos. (17)

Candidiasis pseudomembranosa.

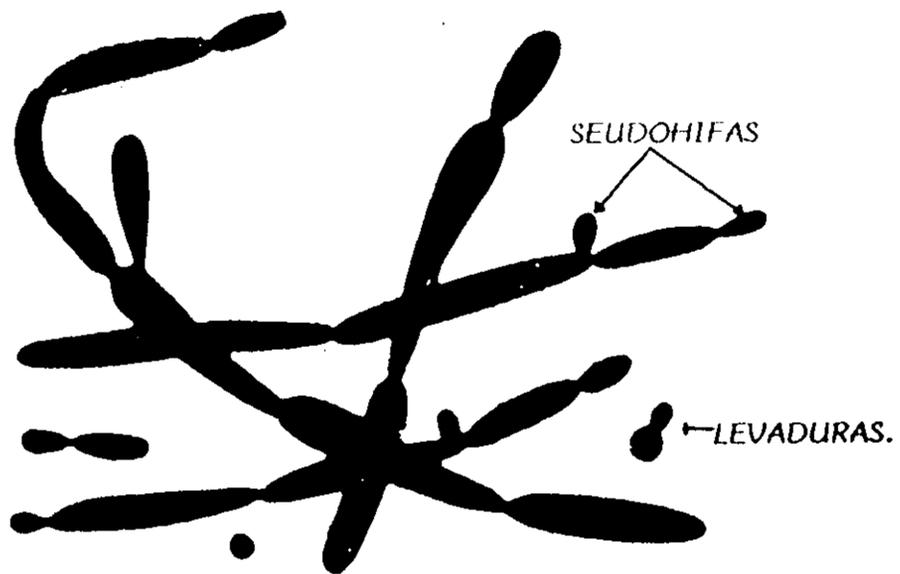
Esta lesión presenta placas cremosas blancas o amarillentas sobre una mucosa normal a roja. Las placas blancas pueden ser removidas, dejando una zona eritematosa o mucosa sangrante y es posible encontrar debajo una ulcera mucosa. Puede involucrar cualquier área de la mucosa oral. Frecuentemente afecta lengua, paladar duro, paladar blando y mucosa bucal. (17)

Queilitis angular

También llamada Boqueras afecta las comisuras bucales, se manifiesta por un triángulo de base externa, constituido por eritema y fisuras. La queilitis puede tener aspecto atrófico o granular; hay descamación fina o grandes escamas blanquecinas de aspecto micáceo. (3,4)

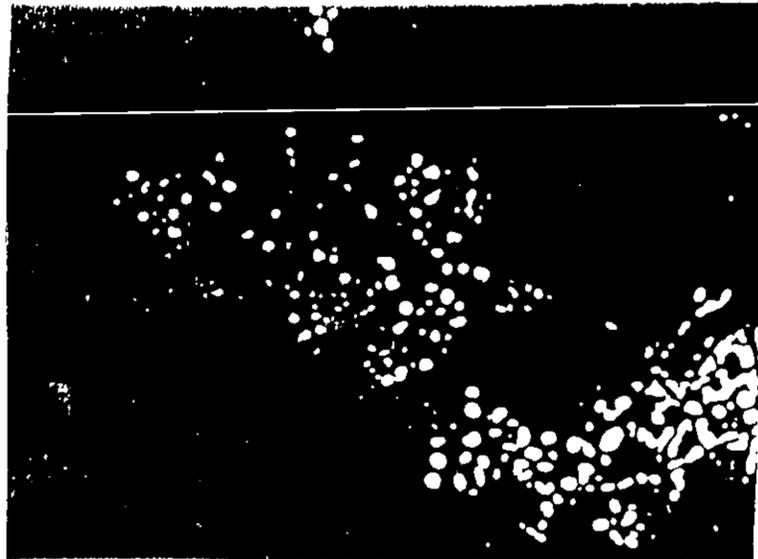
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

Los métodos de laboratorio útiles para el diagnóstico de la candidiasis son las secciones del tejido teñidas adecuadamente (como la tinción de hematoxilina y eosina y la de Gridley), el examen microscópico de un frotis teñido con Gram de pus, esputo o de raspado de las lesiones sospechosas, aclarados con hidróxido, y el cultivo directo. El agar en glucosa de Sabouraud(con cloramfenicol o sin antibiótico) es el más útil para aislar inicialmente las especies de *C. albicans*. (4)



4.

Fig. 4. *Candida albicans*. Levaduras (Blastoconidios) y pseudohifas en exudado.



5.



6.

Fig. 5. *Candida albicans*. Blastoconidios, pseudohifas y clamidoconidios (clamidosporas) en cultivo a 20 °C.
Fig. 6. Las levaduras forman tubos germinales cuando se colocan en suero durante tres horas a 37 °C.

HISTOPLASMA CAPSULATUM.

El *Histoplasma capsulatum* es un saprófito dimorfo del suelo que causa la histoplasmosis, la infección micótica pulmonar más prevalente en humanos y animales. Pero puede aparecer como una infección secundaria, en tejidos bucales. (3,4,7,15,17)

En el hombre el *H. capsulatum* se encuentra en forma de levadura y en la tierra se encuentra en forma de hifa. En la naturaleza el *H. capsulatum* crece como un moho en suelos y hábitat aviares enriquecidos con sustratos alcalinos, nitrógeno y guano. (2-4)

La exposición de los seres humanos al polvo contaminado con esporas, es el modo de transmisión. La fuente de la enfermedad en las zonas urbanas parecen ser las aéreas contaminadas con excremento de palomas y mirlos. (4, 7, 17)

En la fase de levadura el *H. capsulatum* se ve en tejidos como pequeños cuerpos ovales de 1 a 5 micras de diámetro. Se puede cultivar en medios como el agar sangre, agar glucosa de Sabouraud o en caldo de glucosa con infusión de res, donde crece lentamente a temperatura ambiente o a 37°C. En el agar glucosa de Sabouraud este hongo crece lentamente produciendo micelios aéreos algodonosos, blancos, los cuales vistos al microscopio muestran hifas septadas ramificadas que producen clamidosporas tuberculares de 7 a 15 micras de diámetro. Estas clamidosporas son diagnósticas del *H. capsulatum*, en cual en los frotis de la cavidad oral se observa como pequeños cuerpos ovales. (Fig. 7) (4, 7, 17)

La forma infecciosa del *H. capsulatum* es la espora o el conidio, que se produce en el medio, en condiciones de crecimiento adecuadas, mientras que la fase tisular del organismo es una forma de levadura frágil. (4, 7, 17)

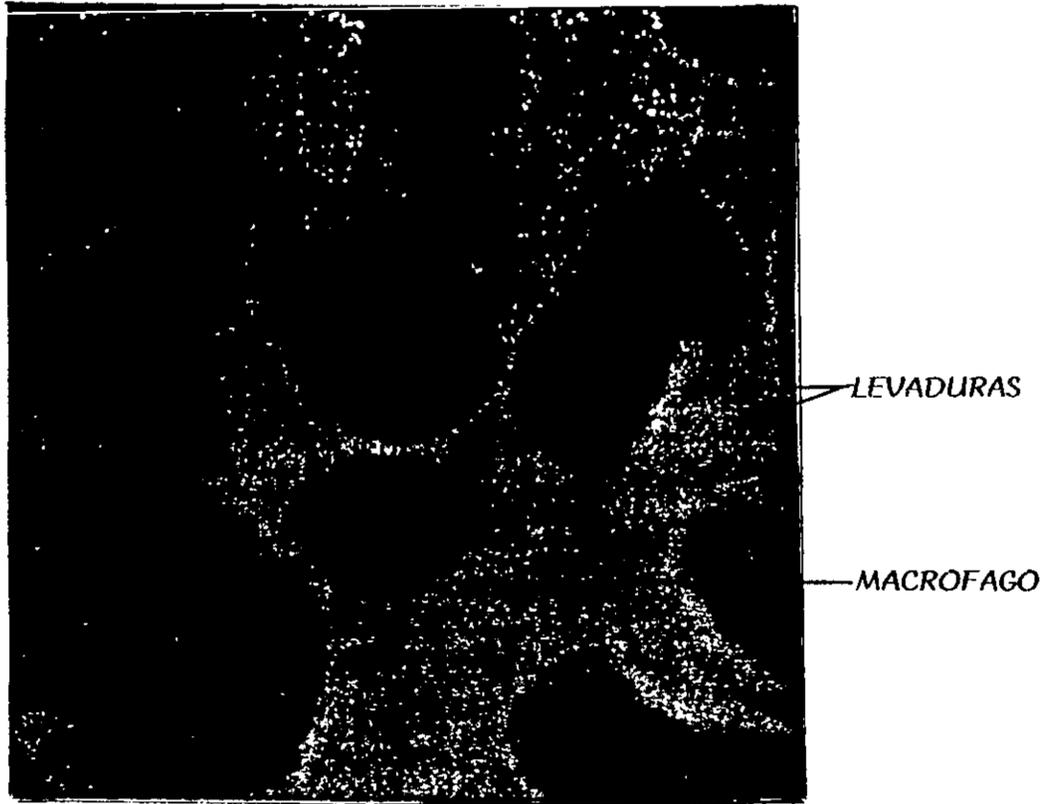


Fig. 7. *Histoplasma capsulatum*. Macrófago que contiene células de levaduras.

COCCIDIOIDES IMMITIS.

Coccidioides immitis es un habitante del suelo que causa la coccidioidomicosis. Esta infección es endémica en las regiones semiáridas del suroeste de EUA, Centroamérica y Sudamérica. (3, 4)

Casi cualquier órgano se puede infectar con el C. immitis, pero principalmente afecta pulmón y aparato respiratorio alto, por lo que puede aparecer en boca en forma de úlceras o granulomas. (3, 4)

C. immitis produce colonias algodonosas de color blanco o canela en la mayor parte de los medios de laboratorio y presenta distintas fases en los tejidos y en el cultivo. (3,4)

De una artrospora se desarrolla en los tejidos, los líquidos y exudados hacia una esférula no gemante de 10 a 80 micras de diámetro que contiene endosporas de aproximadamente 5 micras de diámetro. Durante la reproducción las esférulas se rompen, las endosporas se liberan y se desarrollan hacia esférulas de tamaño completo, las cuales a su vez maduran y repiten el ciclo reproductor e infectan otros tejidos. (3, 4)

En el cultivo se presenta el crecimiento micelial que se puede desarrollar ya sea a partir de las esférulas o de las artrosporas. El hongo se puede cultivar en agar glucosa de Sabouraud en el cual se forma , después de 3 ó 4 días de incubación, una colonia membranosa húmeda, que pronto desarrolla micelios aéreos. Estos micelios al principio son de color blanco pero se tornan de color café conforme las colonias van envejeciendo y en la hifa septada y ramificada se forman artrosporas. (Fig. 8) (4)

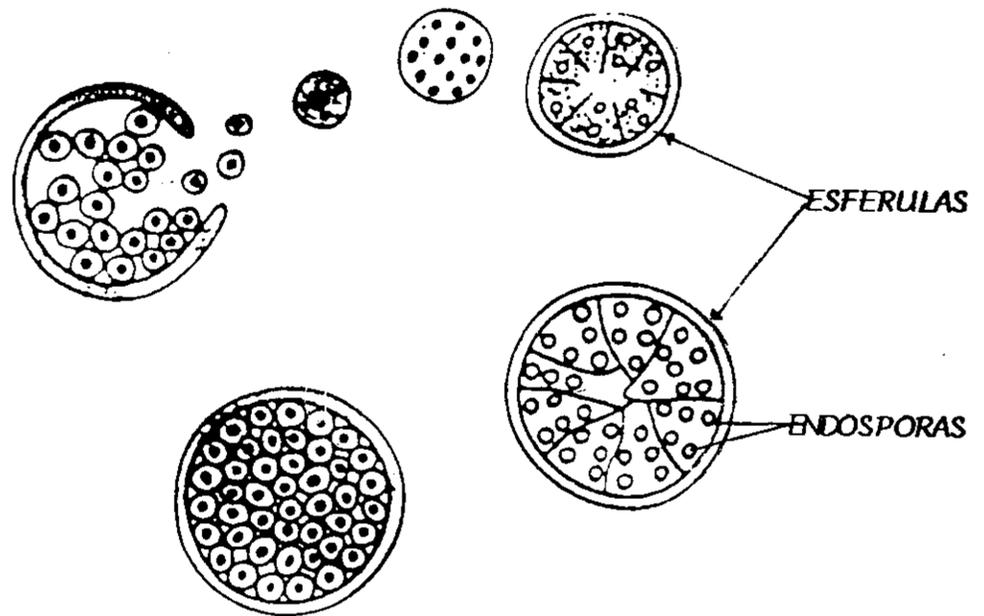


Fig. 8. *Coccidioides immitis*. En tejido formación de esférulas con endosporas.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS.

Cryptococcus neoformans es un organismo levaduriforme que causa la Criptococosis, que es una micosis relativamente de distribución mundial. La piel es el hábitat natural del *C. neoformans*, también existe como un saprófito, habiéndose aislado de fruta, jugo de frutas, vegetales, leche, del suelo y del excremento de aves, especialmente de palomas. (3,4,17)

Se ignora la vía de entrada en humanos, pero probablemente sea a través del aparato respiratorio, y en ocasiones por la piel y membranas mucosas. La criptococosis con mayor frecuencia inicia en el aparato respiratorio, sistema nervioso central y ocasionalmente afecta la piel y boca. Tiene las características de una infección pulmonar crónica. (4,17)

Intraoralmente las lesiones se han descrito, en la mucosa gingival, en el paladar duro, en el paladar blando, faringe, mucosa bucal y papilas amigdalinas que aparecen como inflamación, úlceras y nódulos de tejido de granulación. (4,17).

El *C. neoformans* se observa como una levadura de pared gruesa encapsulada de forma oval.

En el cultivo de células varían entre 4 y 8 micras de diámetro, pero en el tejido puede alcanzar hasta 15 micras de diámetro. Las células se reproducen solamente por gemación, normalmente por medio de una sola gema. Las cápsulas se pueden observar en una suspensión de células en tinta china. El *C. neoformans* puede crecer a 37 °C y a temperatura ambiente. En el agar de Sabouraud en 3 ó 4 días en temperatura ambiente el *C. neoformans* forma colonias levaduriformes pastosas, que se convierten en mucoides y que con el tiempo adquieren su color de crema a bronceado, cuando se componen de células gemantes con cápsulas gruesas. (Fig. 9) (4,17)

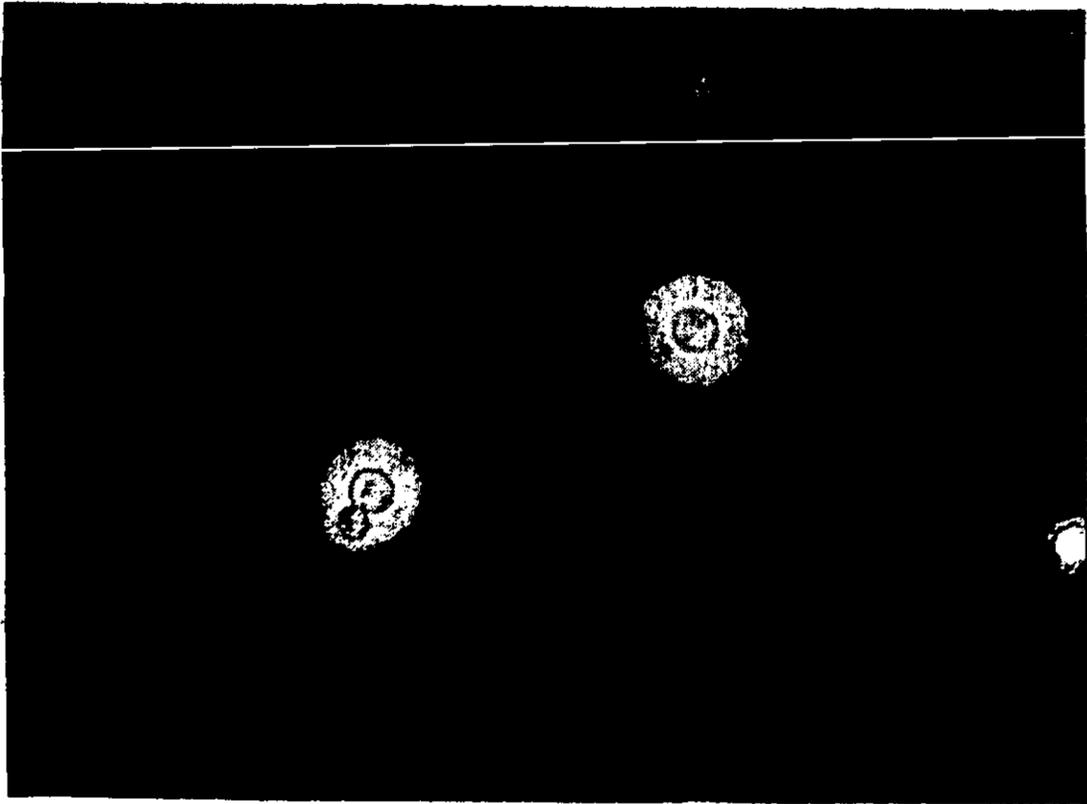


Fig. 9. *Cryptococcus Neoformans*.
Preparación en tinta china.

GEOTRICHUM.

Geotrichum es un habitante micótico común de la parte superior de los aparatos respiratorio y digestivo, que causa la geotricosis que es una enfermedad por lo general crónica y poco frecuente, que se asocia con situaciones en que disminuye la resistencia del huésped. (3,4,17)

Las lesiones se presentan en boca, aparato intestinal, bronquios y pulmones. (3,4,17)

La especie más común y mejor conocida de Geotrichum, es la *G. candidum*, la cual con frecuencia es saprófita de la boca, bronquios y aparato intestinal. (3,4,17)

En la Geotricosis oral se encuentran úlceras aftosas y placas membranosas blancas, en la cavidad oral que son difíciles de distinguir de las lesiones de la candidiasis. (4,17)

En el tejido los organismos se observan como células oblongas o rectangulares de 4 a 8 micras o como células esféricas grandes hasta de 10 micras de diámetro. (3,4)

En el cultivo las especies de Geotrichum crecen mejor en agar en glucosa de Sabouraud, ya sea a 37 °C o a temperatura ambiente. El examen microscópico del crecimiento revela hifas que se segmentan en artrosporas rectangulares; se pueden ver células esféricas de hasta 10 micras de diámetro que también se segmentan en hifas. (Fig.10) (4).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

El examen microscópico directo y el cultivo son los métodos de laboratorio adecuados para el diagnóstico de la Geotricosis. Los especímenes adecuados (como esputo, pus, partículas de las lesiones de la boca) por lo general deben aclararse con KOH o NaOH al 10%. Después de la tinción de Gram, las células micóticas se observan oblongas rectangulares o esféricas. Los organismos se pueden aislar en agar, en glucosa de Sabouraud incubados a 37 °C. (3)

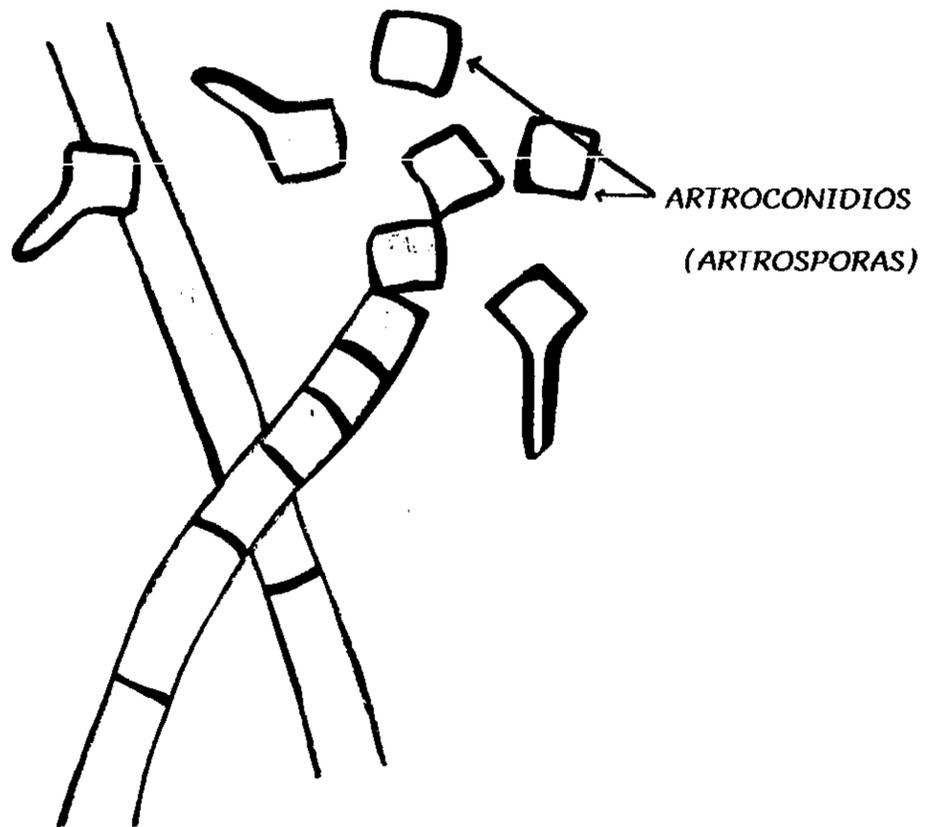


Fig. 10. Geotrichum.
Formación de Arthroconidio (arthrosporas). Arthroconidio germinante.

PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS.

Es un saprófito del suelo. La enfermedad que ocasiona se ha observado principalmente en Brasil, pero también en la mayoría de los demás países de Centro y Sudamérica. (3,4)

El hongo aparece en los tejidos infectados como grandes células levaduriformes (10-30 micras e incluso 60 micras) esféricas u ovaladas. Son características las múltiples yemas que brotan de una única célula progenitora y permanecen unidas a ella por estrechas bandas constrictivas. Cuando las yemas alcanzan el mismo tamaño y todavía bastante pequeñas su característica distribución alrededor de la célula progenitora se denomina frecuentemente como timón o rueda de piloto. Los brotes pueden ser de igual tamaño que la célula progenitora y permanecer unidos como células satélite. También se observan cadenas de yemas. (3,4)

P. brasiliensis es dimórfico. en el cultivo a temperatura ambiente en medio de Sabouraud crece en forma de micelio con clamidosporas. (Fig. 11). (3,4,17)

La conversión a levadura se induce por enriquecimiento del medio (p, ej, con caldo cerebro-corazón), humedad adecuada y aumento de temperatura de incubación a 37 °C. (3,4,17)

La enfermedad producida por *P. brasiliensis* se llama paracoccidioidomicosis, granuloma paracoccidioidal o blastomicosis sudamericana. La enfermedad es pulmonar. En la enfermedad diseminada progresiva, las lesiones comienzan en las mucosas de la boca o la nariz y se diseminan por extensión directa. (3,4,17)

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se establece por la detección de *P. brasiliensis* en los cortes de tejidos o en los exudados y por el cultivo en forma de levadura y de micelio (3,4,17)

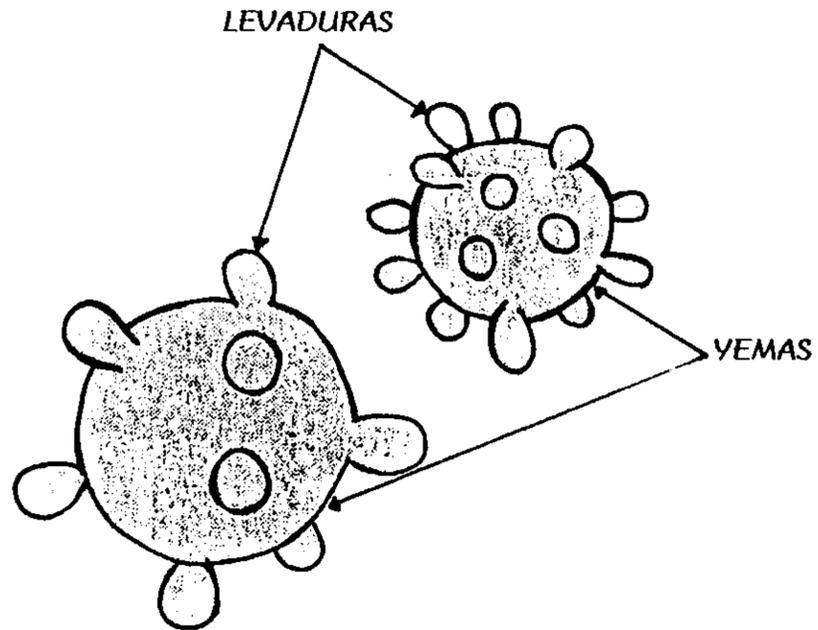


Fig. 11. *Paracoccidioides brasiliensis*. En tejido o cultivo a 37 °C. Múltiples yemas grandes de levaduras.

CAPÍTULO V.

QUIMIOTERAPIA

ANFOTERICINA B

Es un antibiótico derivado de *Streptomyces nodosus*, pertenece al grupo de los polienos. Es un macrólido con porciones lipófila e hidrófila que la hace insoluble en soluciones acuosas. (5,11,12,15)

Es inestable a 37 °C. por lo que ha sido difícil interpretar la actividad del fármaco contra hongos que requieren mucho tiempo para crecer a esta temperatura. (5, 12, 15)

MECANISMO DE ACCIÓN

La anfotericina B se une a los esteroides (ergosterol) que se encuentran en las membranas celulares de algunas células micóticas de algas, protozoarios. Esta unión altera las propiedades de permeabilidad de la célula, que permiten que escapen algunos componentes esenciales como la glucosa y el potasio, lo cual puede conducir a la lisis celular. (5, 12, 15)

SENSIBILIDAD

La concentración inhibitoria mínima para hongos sensibles a la anfotericina B varía de 0.02 a 1 mg/ml.

Estos valores pueden alcanzarse en el suero después de la administración por vía intravenosa. (5)

Los hongos sensibles en orden decreciente son:

- a) *Histoplasma capsulatum*.
- b) *Cryptococcus neoformans*.
- c) Especies de *Candida*.
- d) *Coccidioides immitis*. (5, 12, 15)

RESISTENCIA

La resistencia rara vez se da, debido a que los antimicóticos no son tan utilizados, por lo tanto las cepas de los hongos son sensibles. (12)

Se encontró resistencia en especies de aspergillus.

En los hongos sensibles a los fármacos rara vez se encuentran cepas resistentes. En los casos de recaída clínica después de un curso de quimioterapia, los cultivos más resistentes suelen tener la misma sensibilidad que el primero. (12,15)

Algunas infecciones micóticas (p. ej. Coccidioidomicosis) son difíciles de tratar. (12, 15)

INDICACIONES

- a) *Cryptococcus neoformans*,
- b) *Histoplasma capsulatum*.
- c) *Coccidioides immitis*.
- d) *Candida albicans*. (5, 12,15)

NISTATINA

Es un antibiótico poliénico, antifungoso que se obtiene del *Streptomyces noursei* (5).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tabletas vaginales.

La nistatina tiene actividad específica en candidiasis en la cavidad oral. (5)

MECANISMO DE ACCIÓN

La nistatina actúa al unirse con esteroides en la membrana celular de *Candida* especies susceptibles, dando como resultado cambios en la permeabilidad de la misma, con la consecuente salida de los componentes intracelulares. (5)

SENSIBILIDAD

Especies de *Candida albicans*. (5)

RESISTENCIA

En subcultivos repetidos con niveles crecientes de nistatina la *Candida albicans* no desarrolla resistencia a la nistatina durante el tratamiento. La nistatina no tiene actividad contra bacterias, protozoarios o virus. (5)

FLUOCITOSINA.

El compuesto sintético fluocitosina es eficaz, cuando se administra por vía oral, para el tratamiento de la candidiasis y criptococosis. (5)

La 5 fluocitosina entra al hongo por una proteína transportadora (citosina permeasa). (5)

En el interior del citoplasma la enzima citosina desaminasa (presente en hongos, pero no en células humanas) las convierte en 5-fluoracilo. Este compuesto puede ser incorporado dando un ARN defectuoso, o bien, ser convertido en 5 fluoruro-2-desoxiuridilato que impide la síntesis de ADN. (5)

SENSIBILIDAD

a) *Cryptococcus neoformans*.

b) Especies de *Candida*.

Neoformans suele ser sensible. (5)

RESISTENCIA

Los hongos desarrollan rápidamente resistencia a la flucitosina, pero su uso combinado con anfotericina B parece ser mejor que la anfotericina B sola. (5)

Sin embargo hay diferencias notables entre los cultivos, sobre todo en especies de *Candida* de los cuales un 50% son resistentes naturales. (5)

IMIDAZOLES

Estos productos son a la vez fungicidas y ligeramente antibacterianos. El espectro es amplio y abarca todas las micosis de piel y de las mucosas. (5,15)

Algunos productos de esta familia son activos a la vez por vía local y oral. En estos casos, su uso está indicado en las micosis profundas viscerales. La actividad de estos derivados procede de una alteración de la membrana fúngica por disminución de la biosíntesis del ergosterol de la membrana. (5,15)

MICONAZOL

Derivado sintético del imidazol con actividad fungistática o fungicida que depende de la concentración. (5,15)

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la biosíntesis del ergosterol y otros esteroides de la membrana micótica con la consecuente alteración de su permeabilidad y la pérdida de elementos intracelulares esenciales. (5,15)

SENSIBILIDAD

Candida albicans, Cryptococcus, Aspergillus, Blastomyces e Histoplasma. (5,15)

RESISTENCIA

No se ha reportado

KETOCONAZOL

Antibiótico con amplio potencial terapéutico para el manejo de micosis superficiales y profundas. (5,15)

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la biosíntesis del ergosterol o de otros esteroides en los organismos susceptibles, lo que daña la pared celular y altera su permeabilidad; esta acción da lugar a la pérdida de elementos celulares esenciales. También inhibe la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos de los hongos y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa, acción que origina alteraciones tóxicas del peróxido de hidrógeno que puede destruir los organelos y producen necrosis tisular. En *Candida albicans* inhibe la biotransformación de las blastosporas a la forma micelial invasiva. Según su concentración, puede ser fungistático o fungicida. (5,15)

SENSIBILIDAD

Candida albicans
Coccidioides immitis
Histoplasma capsulatum
Paracoccidioides brasiliensis. (5,15)

FLUCONAZOL

Antimicótico triazólico de amplio espectro, eficaz contra numerosas micosis superficiales y profundas. (5,12,15)

MECANISMO DE ACCIÓN

Interfiere en la permeabilidad de la membrana y pérdida de elementos intracelulares esenciales, lo que explica su acción fungistática. (5,12,15)

SENSIBILIDAD

Cryptococcus neoformans
Coccidioides immitis
Histoplasma capsulatum
Especies de Candida. (5,12,15)

CONCLUSIONES

Los antimicóticos son fármacos que se unen a los esteroides (ergosterol), que se encuentran en las membranas celulares de los hongos, de esta manera hay una alteración en las propiedades de permeabilidad de la célula, lo cual permite que escapen algunos componentes esenciales, como la glucosa y el potasio, lo que puede conducir a la lisis celular.

Rara vez se encuentran cepas resistentes, debido a que se han utilizado con poca frecuencia los antimicóticos en Odontología, pero pueden llegar a presentarse cuando exista alteración en el equilibrio de las floras y clones fúngicas que emergen como nuevos gérmenes patógenos, debido a tratamientos inadecuados, por este motivo es de suma importancia que como Cirujanos Dentistas conozcamos las características de los hongos, el mecanismo de acción, así como espectro y dosis, con el fin de dar una terapéutica antimicótica apropiada para cada uno de las diferentes enfermedades micóticas bucales.

GLOSARIO

ABSCESO: Acumulación localizada de pus en una cavidad orgánica noviformada.

ACUOSO: Que contiene mucha agua o está formada por este líquido.

AEROBIO: Que crece en presencia de oxígeno.

AGAR: Sustancia preparada de ciertas variedades de algas asiáticas. Es muy resistente a las enzimas digestivas, pero se hidroliza fácilmente con los ácidos. Se emplea como medio de cultivo.

ALCALINIDAD: Calidad de álcali, estado alcalino de algunos cuerpos.

ALELOS: (Del griego allélon, uno a otro). Cada una de las variantes genéticas que puede ocupar un locus cromosómico y que controlan el mismo carácter.

ANAEROBIO: Que crece en ausencia de oxígeno.

ANTIMICÓTICO (ANTIMICÉTICO): (De anti- y el griego mŷkes, -etos, hongo). Adjetivo y sustantivo fungicida.

APICAL: (Del latín apex, -icis, ápice). Relativo a una punta o vértice o localizado en ellos.

ARTROCONIDIOS (ARTROSPORAS): Conidios resultantes de la fragmentación de las células hifales.

ASCOMICETOS: Subdivisión de hongos (Ascomycetes) de la división eumicotas (Eumicotina). Sus esporas sexuadas se forman en el interior de un saco (Asco). Comprende géneros de gran interés en patología, como *Aspergillus* y los dermatofitos, así como *Saccharomyces* o levaduras verdaderas.

ATROFIA: Atrófico. Disminución del volumen y peso de un órgano por defecto de nutrición.

AVIAR: Relativo a las aves.

AZUL DE METILENO: Materia colorante azul derivada de la brea de hulla, empleada en histología y bacteriología, como medio de tinción.

BASIDIOMICETOS (BASIDIOMYCOTINA): Subdivisión de hongos en la división Eumycota, que se caracteriza porque sus esporas sexuales se forman en los extremos de los basidios. Comprende, entre otros grupos de interés, las setas y los tizones de los cereales.

BIFURCACIÓN: División en dos ramas.

CÉLULA: (Del latín *cellula*, hueco). Elemento fundamental de los tejidos organizados o elemento más simple libre, dotado de vida propia, compuesto de una masa protoplásmica circunscrita que contiene un núcleo.

CEPAS: Grupo de organismos.

CITOCROMO: Enzima (color).

CLAMIDOSPORAS (CLAMIDOCONIDIOS): Conidios grandes de pared gruesa, habitualmente esféricos, producidos a partir de células hifales terminales o intercalares (*Candida albicans*).

CLONAR: Población originada por replicación asexual de una unidad, sea organismo o una célula.

CONCENTRACIÓN: Aumento en la fuerza de una sustancia por evaporación del agua que contiene.

CONIDIÓFORO: (De conidio y el griego phorós, que empuja). Hifa, tabicada o no, del micelio aéreo, en cuyo extremo se originan libremente esporas asexuadas (conidios).

CONIDIOS: Estructuras reproductivas asexuales (esporas) producidas por transformación de una levadura vegetativa o células hifales, o de células conidiógenas especializadas, que pueden ser simples o complejas y elaboradas.

CROMOSOMA: (De cromo- y el griego soma, cuerpo). Nombre de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en asa en que se divide la cromatina del núcleo celular en la mitosis, cada uno de los cuales se divide longitudinalmente, dando origen a dos asas gemelas perfectamente iguales; su número es constante para una especie determinada (en el hombre 46; de ellos, 44 autosómicos y 2 sexuales), y están constituidos por genes o factores dispuestos linealmente.

CULTIVO: Propagación artificial de microorganismos, células o tejidos. Medio donde se propagan artificialmente los microorganismos.

DERMATÓFITO: (De dermató- y el griego phytón, planta). Hongo parásito de la piel.

DESECACIÓN: Evaporación o eliminación del agua de un cuerpo mineral u órgano.

DEUTEROMICETOS: (De deutero- y el griego mykes, -etos, hongo). Categoría de los hongos de la división eumicetos. Es una agrupación no filogenética en la que se sitúan los hongos filamentosos y levaduriformes de los que no se conoce reproducción sexual. Comprende géneros de gran interés en patología, como *Candida* y *Cryptococcus*.

DIMORFISMO: (De di- y el griego morphé, forma). Diferencia en el aspecto exterior de los individuos de una misma especie según sean éstos machos o hembras.

ELONGACIÓN: Extensión, estiramiento, distensión.

ENDÓGENO: Originado dentro del organismo.

ENDOSPORA: Espora formada en el interior del esporangio.

ENDOTOXINAS: Toxina retenida en el cuerpo vivo de las bacterias.

ENZIMA: (Del griego zýme, fermento). Sustancia capaz de acelerar ciertos procesos químicos sin sufrir ninguna modificación. Son complejos orgánicos que catalizan las reacciones bioquímicas y están compuestos por un grupo prostético o coenzima, que tiene especificidad funcional, y un grupo proteico o apoenzima, con especificidad de sustrato.

EOSINA: Colorante ácido, derivado tetrabromado de la fluoresceína. Tiñe de color rosa, especialmente los hematíes y las fibras musculares.

EPIDERMIS: Capa exterior de la piel.

ESPÉCIMEN: Ejemplar, muestra, porción de sustancia, tejido, etc. Destinadas al examen químico o microscópico.

ESPORA: Del griego sporá, semilla. Estructura especializada con mayor capacidad de supervivencia por su resistencia a las condiciones adversas o por las características que promueven su propagación

ESPORULACIÓN: Formación de esporas; esporogonia, forma de reproducción que consiste en la división espontánea de la célula en cuatro o más elementos hijos, cada uno de los cuales contiene una parte del núcleo primitivo.

ESPUTO: Materia procedente de las vías respiratorias inferiores, que llega a la boca por esfuerzos de expectoración y que es escupida o tragada.

ESTEROL: De estéreo- y el latín oleum grupo de sustancias alcohólicas cristalinas identificadas en la materia no saponificable de las plantas y los animales. El más importante del organismo es el colesterol

EUMICETOS: De eu- y el griego mykés, - etos hongo. División dentro de los hongos en la que se incluyen los llamados hongos verdaderos o perfectos, que presentan, además de la reproducción asexual una forma de reproducción de tipo sexual.

EXÓGENO: Se origina en el exterior del cuerpo, que es debido a una causa externa.

EXUDADO: Materia más o menos fluida salida de los vasos pequeños y capilares por exudación, en los procesos inflamatorios, y que se deposita en los intersticios de los tejidos o en la cavidad de una serosa. Recibe distintos calificativos: albuminoso, fibroso, hemorrágico, seroso, etc., según la naturaleza y aspecto físico de su contenido.

FASCIA: (Del latín fascia, banda). Envoltura de tejido conjuntivo que recubre uno o más músculos. Se aplica a cualquier envoltura estructural.

FERMENTACIÓN: Reacción o descomposición de un compuesto orgánico por la influencia de un fermento.

FICOMICETOS: Del griego Phykos, alga y mykes, hongo. Orden de hongos en los cuales la reproducción se efectúa por la unión de dos gametos iguales.

FILAMENTO: Del latín, filamentum, y éste del latín, filum (hilo). Hilo delgado, fibra u órgano o resto de éste en forma de tal.

FÍSTULA: Trayecto patológico congénito o adquirido que pone en comunicación anormal dos órganos entre sí.

FÓSFORO: Del latín phosphorus y éste del griego phosphoros; de phos, luz, y phérein, llevar. Elemento translúcido no metálico, tóxico e inflamable. Peso atómico 31 y símbolo P.

FISIÓN: Reproducción asexual por división del cuerpo en dos o más partes, cada una de las cuales forma un individuo independiente.

GANGLIOS: Engrosamiento de forma, tamaño y estructura variable en el trayecto de un nervio.

GEMACIÓN: Modo de reproducción celular que consiste en la formación, en una parte del cuerpo de la célula, de una yema o botón que se desprende para formar un nuevo individuo.

GERMINACIÓN: Del latín germinatio- onis. Conjunto de fenómenos que se realizan en una semilla desprendida del vegetal de origen en circunstancias favorables para desarrollarse una nueva planta.

GLICEROL: Glicerina.

GLUCOSA: Composición $C_6 H_{12} O_6$. Compuesto incoloro soluble en agua que tiene la propiedad de ser dextrógino.

GRANULACIÓN: Reducción de un cuerpo o masa a partículas pequeñas o gránulos.

GUANO: Materia procedente de la descomposición de los excrementos de aves marinas, acumulada en varias extensiones.

HAPLOIDE: (Del griego haplóos, sencillo, y phásis, aspecto). Que tiene en los gametos el número de cromosomas reducido, en distinción del número diploide o completo de cromosomas en las células somáticas normales.

HIDRÓFILO: Que absorbe fácilmente la humedad.

HIDROLIZAR: Hidrólisis (de hidro- y el griego lisis, disolución). Reacciones químicas que consisten en la adición de agua a una sustancia compleja, con la subsiguiente descomposición de ésta en otras más sencillas.

HIFA: Filamentos tubulares ramificados (2 a 10 micras de ancho) de células fúngicas, la forma de crecimiento como moho.

HIFA AÉREA: Se prolongan encima de la colonia y poseen las estructuras reproductivas

HIFA VEGETATIVA O DE SUSTRATO: Fija la colonia y absorbe los nutrimentos.

HISTOPLASMOSIS: Micosis ocasionada por *Histoplasma capsulatum*.

HOMOCIGOTO: Dícese del individuo que posee alelos idénticos en un locus determinado del mismo par cromosómico.

INSIDIOSO: Que aparece lentamente sin provocar síntomas o signos manifiestos.

LEVADURA: Células fúngicas unicelulares, esféricas o elipsoides (3 a 15 micras) que se reproducen por gemación. Las levaduras típicas son organismos unicelulares, saprófitos, que fermentan los hidratos de carbono. La reproducción asexual es por gemación o por fisión.

MACRÓLIDO: Grupo de compuestos con un anillo lactónico macrocíclico.

MEIOSIS: Proceso de reproducción nuclear que da lugar a núcleos haploides.

MEMBRANA NUCLEAR: Envoltura intracelular con estructura de membrana unitaria que delimita el genoma o nucleoplasma.

METÁSTASIS (METASTÁSICO): Del griego *matástasis*, cambio de lugar). Aparición de uno o más focos morbosos secundarios a otro primitivo, con o sin desaparición de éste, en regiones o partes no contiguas del punto de evolución del foco primitivo.

MICELIO: (Del griego *mykes*, hongo). Parte vegetativa y fundamental de los hongos, compuesta de una masa de filamentos, llamados hifas, dispuestos variadamente.

MICETOMA: Afección endémica en la India, caracterizada por la tumefacción del pie, en el que se desarrollan nódulos, vesículas y fístulas llenas de pus, el cual contiene gránulos rojos, negros o amarillos, que son las masas de hongos causantes de la enfermedad

MICOSIS: (Del griego mykes, hongo, y- osis) Término general para las afecciones producidas por hongos. Excrecencia fungosa de la piel.

MICRAS: Millonésima parte de un metro o milésima de un milímetro; se abrevia mm.

MITOCONDRIA: (De mito- y el griego chónchos, cartílago). Organito citoplasmático membranoso de aspecto filiforme, que posee doble membrana y alberga cadenas de enzimas que intervienen en la respiración celular.

MITOSIS (MITÓTICO): (Del griego mítos, hilo. División indirecta de las células germinativas y otras, que consiste en la separación ordenada de los cromosomas, duplicados previamente, para formar dos núcleos hijos. Consta de cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase.

MOHO: Colonia hifal o micelial, o forma de crecimiento.

MONILIASIS: Nombre antiguo de la candidiasis.

MONOMÓRFICA: De una sola forma o estructura.

MUTACIÓN: Cambio, muda, variación. En genética, cualquiera de las alteraciones producidas en la estructura o en el número de los genes o de los cromosomas de un organismo vivo, que se transmiten a los descendientes por herencia.

NITRÓGENO: (Del griego nítron, nitro, y gennan, engendrar). Elemento gaseoso diatómico, incoloro, inodoro e insípido. Símbolo, N; peso específico, 0,97, peso atómico, 14,01. Existe libre en la atmósfera, de la que constituye las cuatro quintas partes aproximadamente. Es casi inerte químicamente, pero forma compuestos muy importantes: amoníaco, ácido nítrico, cianuro etc. No es tóxico pero es impropio para la respiración.

NÓDULO: Pequeña eminencia o vegetación, nudosidad.

OBLONGO: Más largo que ancho y con los bordes convergentes.

OPORTUNISTA: Hongo saprófito que puede ocasionar micosis ante inmunodepresión del huésped.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: Micosis producida por paracoccidioides brasiliensis.

PARASEXUAL: Mecanismo de recombinación de material genético por mitosis.

PARÁSITO: (Del griego parásitos; de pará, al lado, y sitos, comida). Dícese de organismo animal, vegetal o microorganismo que vive sobre otro ser vivo (ectoparásito) o dentro de él (endoparásito) y a expensas del cual se nutre.

PARED CELULAR: Estructura que protege la membrana celular propia de las células vegetales y muchas bacterias.

PARENQUIMA: Sustancia de los órganos.

PEPTONA: Polipéptido que se forma durante la hidrólisis de las proteínas por la acción de las enzimas digestivas, fundamentalmente la pepsina.

PERMEABILIDAD: Cualidad de permeable.

pH: Símbolo que indica la concentración de iones hidronio, presentes en la disolución.

PROTOPLASTO: (De proto- y el griego plastós, modelado, formado). Término utilizado por Meyer para indicar la materia viviente celular (núcleo, citoplasma, membrana etc.), con exclusión de las estructuras no vitales (cápsulas, inclusiones insolubles, vacuolas con reservas alimentarias, etc.).

QUIMIOTROPISMO (QUIMIOTAXIS): (De quimio- y tássein, ordenar). Tendencia de las células a moverse en dirección determinada por la influencia de estímulos químicos, calificada de positiva o negativa, según que la sustancia que ejerce dicha influencia atraiga o rechace las células.

QUITINA: (Del griego chitón, túnica). Sustancia córnea, que forma la estroma o armazón del exosqueleto de los animales artrópodos.

RECAÍDA: Reaparición de una enfermedad, especialmente infecciosa, durante la convalecencia de la misma, es decir sin haber llegado al estado de salud completa.

RESISTENCIA: (Del latín resistentia). Oposición a la acción de una fuerza. Capacidad de defensa del organismo contra la agresión microbiana.

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO: Sistema citoplásmico formado por canales, vesículas o senos constituidos por unidades de membrana. Se distinguen dos variedades: rugoso, con múltiples ribosomas adheridos en la superficie de las membranas; y liso, que carece de ribosomas. El retículo endoplásmico rugoso es muy abundante en las células que sintetizan y excretan proteínas, y el retículo endoplásmico liso interviene en la síntesis de hormonas esteroides y glucógeno.

SÁCULO: (Del latín *sacculus*, saquito). Saco pequeño o bolsita.

SAPRÓFITA: (De *sapro-* y el griego *phytón*, planta). Microorganismo vegetal, especialmente bacteria, que vive a expensas de la materia orgánica descompuesta y no en el organismo vivo. El término se emplea también como sinónimo de parásito no patógeno.

SENSIBILIDAD: (Del latín *sensibilitas-atis*). Que es afectado, facultad de percibir las sensaciones.

SEPTOS: Del latín *septum*, partición, tabique.

SETAS: Según Corominas, quizá del griego *septá*, cosas podridas, pl. neutro de *septós*, podrido, de donde moho, verdín y luego hongo de poca estimación y hongo en general.

SEUDOHIFAS: Cadenas alargadas de yemas o blastoconidios

SEUDOMICELIO: Gran cantidad de pseudohifas.

SIMBIOSIS: Adaptación de dos organismos para vivir juntos.

SÍNTESIS (por la reunión de sus elementos, especialmente la de un compuesto orgánico por medio de elementos inorgánicos. Reunión de partes separadas. Formación de un concepto complejo por la combinación de ideas separadas.

SINTÉTICO): Producción artificial de un compuesto químico

SINUOSO: (Del latín *sinuosus*). Tortuoso, ondulado, que presenta senos.

SOLUCIÓN HIPERTÓNICA: Solución que tiene una presión osmótica mayor o menor, respectivamente, que la del suero sanguíneo.

SUBCUTÁNEO: Situado debajo de la piel.

SUERO: Porción clara de un líquido orgánico, después de la coagulación del mismo.

SUSCEPTIBILIDAD: Propiedad o disposición natural o adquirida para recibir modificaciones o impresiones. Condición de ser rápidamente afectado.

SUSTRATO: Sustancia sobre la cual actúa un fermento, sustancia fundamental.

TALO: (Del griego thálos, brote reciente). Aparato vegetativo de ciertas criptógamas, en las que no se distinguen raíces, tallo ni hojas, característica de las talófitas, algas, hongos, líquenes.

TAXONOMÍA: Clasificación sistemática de los organismos.

TEGUMENTOS: Envoltura cubierta; piel o mucosa, especialmente piel.

TELEOMORFO: Estado de reproducción sexuada.

TERMÓFILO: Sólo puede desarrollarse a temperaturas elevadas.

TUBÉRCULO: Ensanchamiento que encuentra en la raíz de algunas plantas y que suele acumular féculas.

ÚLCERA: Solución de continuidad con pérdida de sustancia de cualquier superficie epitelial del organismo, con escasa o nula tendencia a la cicatrización espontánea.

UNINUCLEAR: Provisto de un solo núcleo; mononuclear

USTILAGO: Género de hongos basidiomicetos, parásitos de otras plantas.

VAINA: (Del latín vagina). Parte tubular que rodea un órgano.

VÍSCERAS: Órgano contenido en una cavidad esplácnica, especialmente en la cavidad abdominal.

REFERENCIAS HEMEROGRÁFICAS.

- 1) Anaisse, E., et al. "Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy". Am. J. Med., 91: 1991. Pag. 142-150.

- 2) Arenas Roberto. Micología Medica Ilustrada. Ed. Interamericana Mc Graw Hill. México 1993. Cap. 1-4,16-18, 20, 33, 34.

- 3) Bernard D. Davis. et al. "Hongos". Tratado de Microbiología. 4ta. Edición. España 1996. Ed. Masson. Pag. 707-727.

- 4) Burnett George W. et al. Manual de Microbiología y enfermedades infecciosas de la boca. 1ra. Reimpresión . Vol. 4. Pag. 737-758.

- 5) Calderon Jaimes Ernesto Aplicación Clínica de Antibióticos y Quimioterapicos. Séptima Edición, 1997 México. Pag..291-297

- 6) Chambers, Mark S.,Martin, Jack W. "Oral complications associated with aspergillosis in patients with a hematologic malignancy". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology, Vol. 79. No.5. May 1995.

- 7) Chinn Henry, Chernoff David N., Migliorati Cesar A., et. al "Oral Histoplasmosis in HIV-Infected patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology, Vol. 87 No 1. January 1999. Pag. 710-713.

8) Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. Reimpresión de la Decimotercera edición 1998. Masson S.A. Pag. 1074, 1107.

9) Diz Dios P., Vázquez García E., "Ketoconazole resistant oral candidiasis in HIV-infected patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. July 1997.

10) Giuliana Giovanna, Pizzo Giuseppe, Milici Maria E., Giangreco Rosalia. In vitro "Activities of antimicrobial agents against Candida species". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Vol. 87. No 1. January 1999. Pag. 44-48.

11) Hunter Keith D, Gibson John, Lockhart Peter, et. al "Fluconazole-Resistant Candida species in the Oral Flora of Fluconazole-exposed HIV-positive patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 85 No 5. May 1998. Pag. 558-563.

12) Kelly Steven L., Lamb David C., Kelly Diane E. et. al "Resistance to Fluconazole and Amphotericine in Candida albicans from AIDS patients". The Lancet, Vol. 348. November 30, 1996. Pag. 1523-1524.

13) King Gaston N., Healy Claire M., Glover Mary T, et. al "Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erithematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 78. No 6. December 1994. Pag. 718-724.

14) Kongsberg Richard., Axéll Tony. "Treatment of Candida infected denture stomatitis with a miconazole lacquer". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 78 No. 3 September 1994. Pag. 306-311.

15) Kwon-Chong K.J., Bennett John E. "Principles of Antifungal Therapy". Medical Mycology. Philadelphia 1992. Pag. 81-100.

16) Myoken Yoshinari., Sugata Tatsumi., et al. "Antifungal susceptibility of Aspergillus species isolated from invasive oral infection in neutropenic patients with hematologic malignancies". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 87. No. 2 . February 1999 Pag. 174-179.

17) Samaranayake Lakshman P. Oral "Mycoses in HIV infection". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 73. No. 2. February 1992. Pag. 171- 178.

18) Silverman Sol., et al. "Clinical Characteristics and management responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 82. No. 4. October 1996. Pag. 402-406.

FUENTES DE CONSULTA.

Anaisse, E., et al. "Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy". Am. J. Med., 91: 1991. Pag. 142-150.

Arenas Roberto. Micología Medica Ilustrada. Ed. Interamericana Mc Graw Hill. México 1993. Cap. 1-4, 16-18, 20, 33, 34.

Bernard D. Davis. et al. "Hongos". Tratado de Microbiología. 4ta. Edición. España 1996. Ed. Masson. Pag. 707-727.

Brooks Geo F., Butel Janet S., Morse Stephen A. Microbiología médica. de Jawetz, Melnick y Adelberg. Ed. El manual moderno. Dieciseisava edición en español, traducida de la vigésima primera edición en ingles.

Burnett George W. et al. Manual de Microbiología y enfermedades infecciosas de la boca. 1ra. Reimpresión . Vol. 4. Pag. 737-758.

Calderon Jaimes Ernesto Aplicación Clínica de Antibióticos y Quimioterapicos. Séptima Edición, 1997 México. Pag. 291-297

Chambers, Mark S., Martin, Jack W. "Oral complications associated with aspergillosis in patients with a hematologic malignancy". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology, Vol. 79. No.5. May 1995.

Chinn Henry, Chernoff David N., Migliorati Cesar A., et. al "Oral Histoplasmosis in HIV-Infected patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology, Vol. 87 No 1. January 1999. Pag. 710-713.

Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. Reimpresión de la Decimotercera edición 1998. Masson S.A. Pag. 1074, 1107.

Diz Dios P., Vázquez García E., "Ketoconazole resistant oral candidiasis in HIV-infected patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. July 1997.

Flores Jesus. Farmacología humana. 2da. edición 1987. Pp. 1081 - 1088.

Giuliana Giovanna, Pizzo Giuseppe, Milici Maria E., Giangreco Rosalia. In vitro "Activities of antimicrobial agents against Candida species". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Vol. 87. No 1. January 1999. Pag. 44-48.

González Saldaña Napoleón., Saltigeral Simental Patricia. Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios y antimicóticos. 4ta. edición 1997. México D.F. Ed. Mc Graw - Hill. Interamericana. Pp. 152 - 159.

Guía Profesional de Medicamentos, manual de consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos. 4ta. Edición 1993.. Ed. El manual moderno. Pp. 33 - 38.

Hunter Keith D, Gibson John, Lockhart Peter, et. al "Fluconazole-Resistant Candida species in the Oral Flora of Fluconazole-exposed HIV-positive patients". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 85 No 5. May 1998. Pag. 558-563.

Kelly Steven L., Lamb David C., Kelly Diane E. et. al "Resistance to Fluconazole and Amphotericine in Candida albicans from AIDS patients". The Lancet, Vol. 348. November 30, 1996. Pag. 1523-1524.

King Gaston N., Healy Claire M., Glover Mary T, et. al
"Prevalence and risk factors associated with leukoplakia,
hairy leukoplakia, erithematous candidiasis, and gingival
hyperplasia in renal transplant recipients". Oral Surgery,
Oral Medicine, Oral Phatology. Vol. 78. No 6. December
1994. Pag. 718-724.

Konsberg Richard., Axéll Tony. "Treatment of Candida
infected denture stomatitis with a miconazole lacquer". Oral
Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology. Vol. 78 No. 3
September 1994. Pag. 306-311.

Kwon-Chong K.J., Bennett John E. "Principles of Antifungal
Therapy". Medical Mycology. Philadelphia 1992. Pag. 81-
100.

Myoken Yoshinari., Sugata Tatsumi., et al. "Antifungal
susceptibility of Aspergillus species isolated from invasive
oral infection in neutropenic patients with hematologic
malignancies". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology.
Vol. 87. No. 2 . February 1999 Pag. 174-179.

Regezi Joseph., Sciubba James. Patología Bucal. 2da.
Edición 1995. México D.F. Ed. Interamericana. Pp. 129.

Samaranayake Lakshman P. Oral "Mycoses in HIV_infection".
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Vol. 73. No. 2.
February 1992. Pag. 171- 178.

Silverman Sol., et al. "Clinical Characteristics and
management responses in 85 HIV-infected patients with oral
candidiasis". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Phatology.
Vol. 82. No. 4. October 1996. Pag. 402-406.

Siwnott Edmund W., Wilson Katherine S. Botánica, principios
y problemas. "Hongos". México D.F. 1981. Ed. Continental.
Pp. 404-410