

336427



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO

5

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

FRECUENCIA DE MICOSIS EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE DOWN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
NAYELI TORRES RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. JAVIER ARAIZA SANTIBAÑEZ

MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

DEDICATORIAS	i
AGRADECIMIENTOS	iv
CONTENIDO	vii
CAPITULO I MARCO TEORICO	
INTRODUCCION	1
DEFINICION DE PROBLEMA	4
JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	6
HIPOTESIS	7
1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS	8
1.2 MICOLOGIA	12
1.3 ASPECTOS INMUNOLOGICOS	24
1.4 ASPECTOS CLINICOS	33
1.5 DIAGNOSTICO	41
1.6 TRATAMIENTO	43
CAPITULO II METODOLOGIA	52
11.1 METODOLOGIA	53
CRITERIOS DE INCLUSION	53
CRITERIOS DE EXCLUSION	53
11.2 TOMA DE MUESTRA	54
11.3 FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS	57
CAPITULO III RESULTADOS	59
CAPITULO IV DISCUSION Y CONCLUSIONES	76
APENDICE	82
BIBLIOGRAFIA	85
INDICE	91

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE

Q.F.B. Javier Araiza Santibáñez

SECRETARIO

Q.F.B. Gerardo García Camacho

PRIMER VOCAL

M. en C. Eduardo del Rey Pineda

PRIMER SUPLENTE

Dr. Guillermo del Rey Pineda

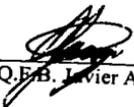
SEGUNDO SUPLENTE

Q.F.B. Angélica Calderón Villagómez

Sitio donde se desarrollo el tema:

Fundación John Langdon Down
Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de micología.

ASESOR



Q.F.B. Javier Araiza Santibáñez

SUSTENTANTE

Nayeli Torres Rodríguez

DEDICATORIAS

A mis padres:

Margarita Rodríguez Palma : Como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento
Marcos Torres Romero (f) por mi existencia, valores morales y formación profesional, porque sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y porqué nunca podré pagar todos los desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por lo que soy y por todo el tiempo que les robé pensando en mi...
Gracias.

A mis hermanos:

Angel y Margarita: Les agradezco que siempre nos hemos visto como verdaderos amigos, por escucharme, apoyarme y con su cariño me han conducido por un bello camino de confianza y de fe, por todo esto y más... Gracias.

A mis Abuelos:

Guadalupe Palma Olivo: Con quienes he contado en todos los momentos de mi vida,
Carlos Rodríguez V. por escucharme y ayudarme con su ejemplo para superarme, por su amor y su apoyo incondicional, por compartir conmigo las metas logradas llenas de felicidad y por hacerme sentir en cada momento la presencia de Dios...
Gracias

A mis compañeros de estudio: Lucía S., Karla A., Mayra A., Norma S., Erick A., Lorena., Miriam E., Salma., Adriana., Brisia M., Wendy L., por haber compartido conmigo momentos de felicidad y sonrisas, siempre los tendré muy presentes en mi corazón... Gracias.

A mis mejores amigos: Lucia V., Anel R.C., Guillermo P.V., Judith V., Héctor N., Lucia S.A., Federico D., Yolanda M. Por brindarme su hermosa amistad, sus sonrisas, cariño y apoyo incondicional, porque durante mi vida he tenido junto con ellos momentos de felicidad y por su preocupación por mi superación...Gracias.

Al Hospital General de Ecatepec: Téc. Laboratoristas, Químicos, Secretarias, Médicos y Enfermeras les agradezco sus conocimientos transmitidos, su dedicación, su tiempo, su amistad y por su apoyo para poder seguir adelante en mi vida profesional ... Gracias.

Al Instituto Nacional de Pediatría: Químicos, Téc.Laboratoristas y Médicos gracias por su apoyo, por una amistad maravillosa y su cariño especial.

Al Servicio Médico Hospitalario Cerrual: Químicos, Médicos, Téc. Radiólogo, Secretarias, por brindarme siempre sonrisas, por confiar en mi y por su apoyo...gracias.

A La familia Vázquez-Robles: Por su apoyo, dedicación, amistad, sonrisas incondicionales y sobre todo por creer en mi y por moldearme para poder salir adelante en mi vida personal y profesional... Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por darme la oportunidad de tener unos padres amorosos, por tener verdaderos amigos incondicionales por darme la dicha de vivir y lograr poco a poco mis metas establecidas y por cuidarme e iluminar cada paso que doy.

A mi madre: Por ser mi amiga fiel, ya que cada latido de tú corazón me da vida y alegría. Por enseñarme todo lo bello de la vida, por enseñarme a amar y compartir los bellos momentos que tengo con la gente que me rodea y lo más importante por enseñarme a amar todo lo que realizo, por enseñarme con tu ejemplo a ser fuerte cuando el viento me está siendo contrario y saber elevar mis ojos al cielo con humildad para pedir ayuda a Dios y por aceptarme tal como soy sin pretender cambiarme...Gracias.

Al Q.F.B. Javier Araza Santibáñez:

Porque Dios te ha colocado en mi camino para que fueras mi maestro, por tus conocimientos compartidos, por tener un corazón comprensivo, por confiar y creer en mi, por tu gran amistad todo esto ni con todo el oro del mundo te lo voy a poder pagar, pero lo que si se es que Dios te va a seguir llenando de dichas y bendiciones... Gracias.

Al Q.F.B. Gerardo García Camacho:

Le doy Gracias a Dios porque existan personas como tú, ya que me has transmitido la fuerza para seguir adelante y con tu ejemplo poder ser una persona que ame la superación personal y profesional gracias por ser un gran maestro y amigo.

A la Dra. Carolina Palacios:

Le agradezco su apoyo y sonrisas que me brindó durante este trabajo y el tiempo que compartimos, por su tiempo para transmitirme sus conocimientos y le pido a Dios que la siga iluminando en su vida personal y profesional, por todo esto y más...Gracias.

A la Fundación John Langdon Down:

Por darme la oportunidad para poder realizar este trabajo, por confiar en mi y sobre todo porque la gente que se encuentra en la fundación al llevar a cabo esta investigación se abrirá un camino para un mejor futuro en ellos... Gracias.

A la Fundación Telmex y al Sr. Carlos Slim H.

Por darme la oportunidad de seguir adelante y de poder lograr mis metas y sueños, porque gracias a que pude contar con una beca he podido terminar mi más grande anhelo de mi vida (terminar una carrera universitaria), siempre estaré agradecida y seguiré luchando para poder superarme como mujer y profesionalista... Gracias.

A Dios

*Pedi fuerza...
y Dios me dio dificultades para
hacerme fuerte.*

*Pedi sabiduría...
y Dios me dio
problemas para resolverlos*

*Pedi prosperidad...
y Dios me dio cerebro y músculos
para trabajar.*

*Pedi valor...
y Dios me dio
obstáculos para superarme.*

*Pedi amor...
y Dios me dio
personas con problemas a las
cuales ayudar.*

*Pedi favores...
y Dios me dio
oportunidades.*

Yo no recibí nada de lo que pedí...

*En cambio he recibido todo lo
que he necesitado.*

Anónimo.

CAPITULO 1
MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El desarrollo de un individuo depende de las influencias interactivas de factores genéticos y ambientales. La composición genética de un individuo, o genoma, queda establecida en el momento de la concepción, las experiencias ambientales pueden alterar el genoma mediante mutación o alteración hereditaria de un gen.

El Síndrome de Down (SD) es una patología originada por defectos genéticos específicos.

Los genes moléculas de Acido desoxirribonucleico (ADN) son la unidad básica de la herencia. La capacidad del ADN para replicarse constituye la base de la transmisión hereditaria. El ADN también proporciona el código genético que determina el desarrollo y el metabolismo de las células al controlar la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).¹

Los cromosomas (estructuras en forma de bastón que se hallan en el interior del núcleo de las células) transportan numerosos miles de genes. En la especie humana, normalmente cada célula somática o no germinativa contiene 46 cromosomas dispuestos en 23 pares de los cuales, un par determina el sexo del individuo. La mujer tiene dos cromosomas X en cada núcleo celular somático en tanto que el varón tiene uno X y uno Y. Los cromosomas sexuales del varón son heterólogos puesto que ambos miembros del par no son idénticos, el cromosoma X es más grande y es portador de los genes responsables de numerosos rasgos hereditarios, así como la determinación del sexo; el cromosoma Y tiene un tamaño menor, una forma diferente y transporta principalmente genes relacionados sólo con la determinación del sexo masculino. Los 22 pares restantes del cromosoma, los autosomas, son homólogos, puesto que ambos miembros de un par suelen ser idénticos en cuanto a forma, tamaño y loci genéticos.

Los genes se disponen linealmente a lo largo de los cromosomas cada uno con su propio *locus* específico. Los cromosomas homólogos muestran un número y una distribución idénticos de los *loci*, y los genes que ocupan *loci* homólogos se denominan alelos, cada individuo tiene 2 alelos para cada tipo de gen, uno en cada cromosoma del par, con excepción de la mayoría de los genes en los cromosomas X e Y de los varones. El individuo que posee un par diferente de alelos es un heterocigoto. El gen que ejerce su efecto estando presente sólo en un cromosoma se denomina dominante. Un gen recesivo se manifiesta únicamente cuando está presente en ambos miembros de un par de cromosomas (o el cromosoma X de un varón normal o de una mujer 45 X).¹

Los 3 tipos de procesos determinados genéticamente son: mutaciones mendelianas o de un solo gen, heredadas según patrones identificables; proceso poligenéticos o multifactoriales, en los que existen una interacción entre mutaciones genéticas que afectan a más de un gen y los factores no genéticos, de forma que no siempre son claramente identificables, y aberraciones o anomalías cromosómicas, que incluyen tanto los defectos estructurales de los cromosomas como las desviaciones de su número normal.¹

Signos y síntomas:

En cuanto al SD los lactantes tienden a ser plácidos, raras veces lloran, y presentan hipotonía muscular. El desarrollo físico y mental se halla retrasado .

Son características la microcefalia, braquicefalia y el occipucio aplanado. Los ojos son oblicuos y en general se observan pliegues epicánticos. Las manchas de Brushfiels (manchas entre gris y blancas parecidas a granos de sal en torno a la periferia del iris) en general son visibles durante el periodo neonatal, desapareciendo durante los primeros 12 meses. El puente de la nariz es aplanado, la boca permanece abierta debido a la protrusión de la lengua, que tiene gran tamaño, presenta pliegues y carece de fisura central y las orejas son pequeñas con el hélix doblado hacia abajo. Las manos son cortas y anchas, con un solo pliegue palmar (pliegue simiesco), los dedos son cortos con clinodactilia (incurvación) del 5º dedo, que a menudo sólo tiene dos falanges. Los pies presentan un amplio espacio interdigital entre los dedos 1º y 2º,

y un surco plantar que se extiende hacia atrás; manos y pies presentan huellas dérmicas¹ características (dermatoglifos). Alrededor del 35% de los pacientes presentan una cardiopatía congénita; los más frecuentes son los defectos del canal auriculoventricular y la comunicación interventricular.¹

El SD presenta unos rasgos fenotípicos tan característicos que su diagnóstico puede realizarse con facilidad en el periodo neonatal. Se han descrito hasta 300 rasgos diferentes.² Se debe recordar que ninguno es patognomónico. Unos son meros rasgos físicos, sin ninguna repercusión fisiológica, pero otros deben buscarse debido a que pueden provocar el fallecimiento si no se corrigen, como las malformaciones cardíacas o las digestivas. Los rasgos que aparecen en la edad adulta son cataratas, la pérdida de audición, el hipotiroidismo y el prolapso de la válvula mitral³ de forma constante se asocia a retraso mental. No existe una correlación directa entre expresividad fenotípica y la afección mental.

Con este estudio se pretende generar una nueva línea de investigación para el tipo de hongos presentes en estos pacientes para posteriores trabajos que nos den más información acerca de las afecciones micóticas presentes en los pacientes que tengan SD y que repercutan en diagnósticos más tempranos para poder obtener mayores éxitos terapéuticos.

¹ Zuhair K. Ballas, Ronald G. Davidson, Carole M. Meyers, et al. *EL manual Merck*, 9a. Edición, p. 2528-9 y 2543.

DEFINICION DEL PROBLEMA.

Investigar cuales son las micosis, variedades clínicas y etiológicas que pueden afectar a un grupo de niños con SD, recolectando muestras sugestivas de estas patologías, dichas muestras pueden ser escamas de piel, fragmentos de uñas, raspado de mucosas etc. Comparando con lo descrito en la literatura para el común de la población y analizando los datos obtenidos si son similares entre ambos grupos.

JUSTIFICACION

En el presente trabajo se pretende dar a conocer cuales son las principales micosis que afectan al paciente con SD, lo cual permite tener una base para posteriores estudios que permitan identificar deficiencias inmunológicas específicas contra hongos, así como establecer medidas profilácticas tendientes a mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

OBJETIVOS

- ❖ Establecer el tipo de micosis que afectan al paciente con SD.
- ❖ Identificar los agentes etiológicos causantes de micosis en estos pacientes.
- ❖ Comparar si la incidencia de micosis es mayor en este grupo de pacientes en comparación con la población común.

HIPOTESIS

Debido a las características particulares del sistema inmune de los pacientes con SD, se espera encontrar una frecuencia más elevada de afecciones micóticas, así como variedades clínicas más extensas y severas que en la población común

1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

El SD, es la causa más comúnmente identificable de incapacidad intelectual, contando casi uno de tres casos. Este ocurre igualmente en todas las razas con una incidencia total de aproximadamente 1 en 800 nacimientos. El incremento a medida que aumenta la edad de la madre es bien conocida.⁵

Existe evidencia en el arte antiguo que personas con trisomía 21 han formado parte de la raza humana por miles de años, pero no fue hasta 1866 que el Dr. John Langdon Down describió por primera vez las similitudes faciales de un grupo de sus pacientes con retardo mental. Desafortunadamente el Dr. Langdon Down uso un descriptor racial tal como "mongólico" para describir su apariencia que marcó un siglo de terminología inexacta y engañosa.⁴

Benda estimó que en 1943 había menos de 60,000 personas con mongolismo en los estados unidos.⁴²

Siegel, 1948 menciona que los individuos con trisomía 21 (SD) tienen una alta incidencia de infecciones virales y bacterianas. Observando que la influenza y la shigella son comúnmente notadas en niños con SD.³⁷

Zeligman y Scalia, 1954 examinaron un gran número de pacientes mongoles y notificaron que existe una alta frecuencia de labios fisurados (100%), lengua escrotal o aumentada (95%), acrocianosis (90%) y una alta incidencia de xerosis o ictiosis (69%).^{26,40,50}

¹⁰ Samaranyake LP, Holmstrup P, Awte and AIDS-related candidosés. Samaranyake LP, MacFarlane TW(eds), oral Candidosis, wright, 1990; 133-155.

Ewing (1955-1956) estudió en un grupo de pacientes con deficiencia mental algunas condiciones de la piel, por lo que se mostraba una alta incidencia de disqueratosis en mongoles. Usando el término bajo las siguientes condiciones: ictiosis vulgaris, ictiosis congénita, enfermedad de Darier's (keratosis follicularis) y tilosis (palmaris et plantaris). Él reportó que 18 de 36 pacientes mongoloides incluidos en su grupo de pacientes con deficiencia mental presentaban manifestaciones dermatológicas clasificadas como disqueratosis.^{40,50}

En 1959, Lejeune y col. reportaron la asociación entre el SD y un cromosoma extra en el par 21.

Maguire y Kligman, 1960 notaron que los mongoloides presentaban predisposición especial a la escabiasis Noruega.

Muller y Winkelmann, 1963 encontraron un aumento en la prevalencia de Tiroidismo asociada con la alopecia areata, de 736 pacientes con alopecia areata, ellos encontraron un 8% con tiroidismo, 4% con vitiligo y un 2% con diabetes mellitus.

Levinson y cols.⁶ mencionan la laxitud de la piel y la lengua fisurada como signos observados en estos casos. Sin embargo, en 1964. Butterworth y cols.⁷ mencionan por primera vez la incidencia de siringomas en el SD por lo que examinaron 200 pacientes con SD y encontraron que la incidencia de siringomas fue de 18.5% en donde los pacientes femeninos tenían una alta incidencia y una mayor distribución de lesiones que los pacientes masculinos. Sin embargo en este estudio observaron que los siringomas estaban limitados en la región periorbital especialmente en las áreas infraorbitales. Con el tiempo se han descrito en estos pacientes varias alteraciones, algunas comunes y otras poco comunes, tales como la alopecia areata, vitiligo, escabiasis noruega, onicomycosis, dermatitis seborreica, calcinosis cutis, colagenomas, pitiriasis rubra pilaris.^{39,51}

Cunliffe y col, 1969 mencionan que la alopecia areata se debe a un desorden autoinmune asociado con anemia perniciosa, vitiligo y tiroiditis de Hashimoto.

Deaton, 1973 menciona que el aumento en la mortalidad continuaba asociado con infecciones respiratorias.³⁸

DuVivier y Munro, 1975 encontraron 60 casos de alopecia areata en un estudio que realizaron con 1000 pacientes con SD, siendo una incidencia del 6%.⁴¹

Carter y Jegasothy, 1976 reportaron 19 casos de alopecia areata en 214 pacientes institucionalizados con SD, teniendo una incidencia del 8%. De los 19 pacientes con alopecia areata se observaron que tres tenían vitiligo.³⁴

Finn y col, 1978 describieron una dermatosis folicular distinta en un 45% de pacientes masculinos con SD.⁴⁶

Los niños con SD presentan un aumento en la susceptibilidad a infecciones, sin embargo, las infecciones invasivas micóticas son difícilmente diagnosticadas. El incremento en la frecuencia de colonización por *Candida albicans* en sujetos con SD puede estar ligado a los niveles elevados de superóxido de dismutasa (SOD-1) y a una subclase anormal de IgG en estos sujetos.⁹

Se reportó que el portador de *C. albicans* en cavidad oral estuvo entre el 26-44% en individuos sanos.

³⁰ Bonifaz A. Micología médica básica, p. 31-87, 374

Las infecciones por dermatofitos que se presentan en pacientes con SD en la etapa pospubertal son onicomiosis, tiña de los pies y tiña del cuerpo.⁸ presentándose una alta frecuencia de onicomiosis en las uñas de los pies comparados con pacientes comunes.^{34,51} En la cavidad oral *C. albicans* es el hongo patógeno predominante. Es comúnmente llamado algodoncillo, trush o muguet, es frecuente en niños recién nacidos por su bajo pH, y se obtiene por un fuerte inoculo de la madre a través del canal del parto, sobre todo cuando ésta ha presentado candidosis vaginal en el último tercio del embarazo. En los adultos se manifiesta en diabéticos o posteriores a tratamientos antibacterianos prolongados.³⁰ La candidosis mucocutánea se inicia en la lactancia o la niñez, se relaciona también con anomalías genéticas como: agenesia (desarrollo defectuoso o falta de partes) o displasia del timo, con agammaglobulinemia (deficiencia o falta de globulinas y en la sangre) o sin ella y la consecuente disfunción linfocitaria (defectos de la función de leucocitos), endocrinopatías como el hipoparatiroidismo (insuficiencia de la secreción de las glándulas paratiroides y estado consecutivo), hipoadrenocorticismo, timoma (tumor derivado de los elementos epiteliales del timo),³³ inmunodeficiencias y tratamientos con inmunosupresores, medicamentos citotóxicos y corticoesteroides.^{9,10}

Básicamente se presenta en lengua (glotis), pero puede afectar también encías, paladar o invadir toda la boca (estomatitis). La morfología típica es de placas pseudomembranosas, cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso, que simulan restos de leche o crema.

La sintomatología más común es ardor y dolor, que por lo general impiden la alimentación sobre todo en los niños.³⁰

Cuando el cuadro se hace crónico es posible ver parasitación completa de la lengua, dando el aspecto de una "lengua peluda"; puede además presentarse fisuras y úlceras sumamente dolorosas. La candidosis oral se puede extender afectando los labios a nivel de las comisuras, a lo que se le denominan " boqueras" o perleché candidósico, generalmente constituidos por placas eritematoescamosas y erosionadas; cuando el paciente tiene la costumbre de chuparse los labios, el cuadro puede extenderse a través de ellos. A partir del foco bucal la candidosis puede continuar hacia tráquea, laringe, etc.

Esto es frecuente en pacientes leucémicos, linfomatosos, con SIDA etc.³⁰

1.2 MICOLOGIA

La taxonomía clásica de las micosis está basada en la presentación clínica de las afecciones micóticas: 1) micosis superficiales; 2) micosis subcutáneas, y 3) micosis diseminadas (de asentamiento profundo).

Hongos que antiguamente no se consideraban patógenos o se hallaban limitados a un solo sistema orgánico pueden causar enfermedad en un hospedero inmunodeprimido y en circunstancias adecuadas.

Las infecciones micóticas rara vez se transmiten de un hombre a otro o de un animal al hombre (excepto en el caso de los hongos que producen dermatofitosis e infecciones subcutáneas seleccionadas).

Las infecciones serpiginosas (dermatofitosis o tiñas), causadas por diversas especies de dermatofitos, son las micosis observadas más frecuentemente.¹⁵

Los dermatofitos son un grupo de hongos que infectan la porción superficial queratinizada de los tegumentos, piel, pelos y uñas, sin penetrar por lo regular en la piel profunda y vísceras, y sin producir diseminación y pueden contraerse de modos muy diversos. Se han encontrado dermatofitos en el suelo de las duchas y los vestuarios. Es frecuente que la tiña de los pies se adquiera de forma exógena al caminar con los pies descalzos por estas superficies contaminadas.¹⁵

La tiña del pie o pie de atleta (dermatosis más frecuente) se inicia con una lesión descamativa húmeda en la membrana interdigital de los dedos cuarto y quinto. Las lesiones progresan y afectan otras membranas interdigitales, así como las superficies subdigitales e interdigitales de los dedos del pie. En los casos crónicos puede producirse diseminación como un estado descamativo seco por la planta, arco y talón, e incluso el dorso del pie. Las lesiones

agudas son pruriginosas; las crónicas pueden ser asintomáticas. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum* son las especies habituales responsables de la infección.¹⁵

La tiña de las uñas puede afectar los dedos de las manos, los pies o ambos. Las uñas infectadas tienen una consistencia friable, semejante al yeso, o un aspecto "apolillado", o pueden hipertrofiarse y proyectarse por encima del lecho ungueal, engrosado por células queratinizadas y detritos. Los microorganismos etiológicos más frecuentes son *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.¹⁵

Las infecciones por *Candida spp.* son endógenas. Diversas especies de candida colonizan la piel, el tubo digestivo y las membranas mucosas. La enfermedad clínica surge en condiciones en las que existen modificaciones de las defensas del hospedero o supresión de la flora bacteriana normal.¹⁵

Los dermatofitos son un grupo de hongos que se reproducen asexualmente por macro- y microconidias, están comprendidos en tres géneros: *Trichophyton*, *Mycrosporum* y *Epidermophyton*; Badillet incluye 48 especies, de las cuales 19 corresponden al género *Trichophyton*, 28 a *Microsporum* y una a *Epidermophyton*.

Algunos dermatofitos se les han encontrado fase sexuada o telemórfica, la que se clasifica dentro de la clase de los Ascomycetes, es decir su reproducción es a base de ascosporas.¹⁵

Al género *Epidermophyton* no se le ha encontrado fase sexuada, por lo tanto se le sigue considerando como un *Deuteromycetes*, debido a que no todas las especies son capaces de presentar reproducción sexuada.³⁰

La reproducción asexual es la forma más sencilla para la identificación rutinaria de los dermatofitos, porque se da en los medios de cultivo ordinario, en cambio las fases

¹⁵ Henry B. John, "Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio, p.1129-32, 1178-9.

sexuadas únicamente se presentan en medios y condiciones muy específicas, y sirven para la clasificación taxonómica y filogenética.³⁰

La identificación se logra al estudiar las características macroscópicas y microscópicas de las colonias, velocidad de crecimiento, tamaño, color, septos, clamidosporas, hifas especiales y sobre todo por las características de los macroconidios.³³

GENERO TRICHOPHYTON.

Tiene microconidios abundantes de 2 a 4 μm de diámetro con diversas formas como piriformes, esféricas, claviformes; tienen pocas macroconidias en forma de clava o "puro" de paredes delgadas y lisas, que llegan a medir de 40 a 50 μ de largo por 5 a 10 μ de ancho, con septos transversales de 3- 5 μ , dependiendo de la especie.^{30,33}

Las macroconidias en algunas especies pueden estar ausentes, y se requieren de algunos medios de cultivo especiales para estimular su formación, como la gelosa sangre o el medio de Borelli.

Las especies más aisladas en México son:

T. rubrum, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* y *T. interdigitale*; en menor proporción *T. concentricum*, *T. violaceum* y *T. ochraceum*.³⁰

GENERO MYCROSPORUM.

Se caracteriza por presentar abundantes macroconidias de muy diversas formas como fusiformes, claviformes, ovals etc.; miden entre 40 y 60 μ de largo por 5 a 15 μ de ancho, con paredes gruesas (3 - 5 μ) tiene septos transversales. Que dependiendo de las especies son de 5 - 15 U; genera además escasas microconidias de aspecto piriforme y en algunas ocasiones pueden estar ausentes.

Por lo tanto se requieren de medios de cultivo especiales como papa-zanahoria agar para estimular su producción.

Dos son las especies más aisladas en México: *M. canis* y *M. gypsum*, y hay algunos reportes de *M. nanum*.^{30,31}

GENERO EPIDERMOPHYTON.

Presenta solamente macroconidias en forma de bastos o clavos, que miden entre 15 a 30 μ de largo por 5 - 10 μ de ancho, de paredes gruesas y lisas con 3 a 4 tabiques transversales. Las macroconidias pueden nacer de manera independiente, o bien varias de un mismo punto, como "racimos".

E. floccosum se aísla frecuentemente en México.^{30,60}

De los dermatofitos que se encuentran frecuentemente aislados en México se mencionan sus características a continuación:

TRICHOPHYTON RUBRUM:

Tropismo: Es el principal agente etiológico de la tiña de los pies, ingle, uñas y cuerpo.

Parasitación del pelo: Excepcionalmente lo ataca y por lo general presenta una imagen endotrix.

T. rubrum es antropófilo y en la actualidad se ha convertido en el dermatofito del hombre más común y más ampliamente distribuido, rara vez se aísla de animales y nunca del suelo.

Características macroscópicas: Las colonias se desarrollan en un tiempo promedio de 15 días, en medio de Sabouraud agar a temperatura ambiente. Existen dos tipos de cepas: vellosas y granulosas.

T. rubrum variedad vellosa:

La colonia es de aspecto vellosa, algodonosa, blanca, seca y en algunas ocasiones con micelio color rosa; al reverso presenta un pigmento difusible color rojo- vino. Raras veces las colonias jóvenes inician con un color amarillento que posteriormente se transforma a rojo. Cabe citar que no todas las cepas llegan a presentar pigmento, por lo tanto se requiere de medios especiales como papa-zanahoria + 1% de dextrosa en donde las colonias producen sus clásicos pigmentos además nos diferencian las cepas de *T. mentagrophytes*.^{30,53,58}

T. rubrum variedad granulosa:

La colonia es de aspecto pulverulento, blanca o blanco-amarillento, plana, ilimitada y prácticamente indistinguible de *T. mentagrophytes*, al reverso puede presentar o no pigmento rojo-vino.

Micromorfología: *T. rubrum* tiene abundantes hifas delgadas (var. vellosa), tabicadas, de aproximadamente. 2 μ de diámetro. Existen microconidios en forma de "lágrima" (2 a 3 X 3 a 5 μ m) que se forman o nacen directamente de las hifas y por lo regular se disponen alternativamente (de casa lado de la hifa), en menor proporción se disponen en forma de "cruz de Lorena".^{30,58}

En colonias viejas las microconidias se ven sueltas. No hay macroconidios o son muy raros, excepto en las cepas granulosa conidiantes. Cuando hay conidios son largos, angostos, fusiformes (forma de lápiz) y multicelulares; con frecuencia se desarrollan en grupos, en forma directa a partir de las hifas.⁵⁸ Cuando son escasas se pueden estimular su producción en los medios de BHI agar y gelosa sangre.

La variedad vellosa tiene pocas formas de reproducción, por lo tanto se puede estimular en algunos medios de cultivo como papa-zanahoria, harina de maíz, arroz y Borelli; estos medios además de estimular la reproducción evitan el pleomorfismo.³⁰

³⁰ Ibidem. p. 31-87,374

TRICHOPHYTON TONSURANS.

Es antropófilo, endotrix, se aísla frecuentemente de tiña de la cabeza y del cuerpo. Macromorfología: La colonia se desarrolla en un tiempo promedio de 10 a 15 días, en medios de Sabouraud agar a temperatura ambiente; es limitada, aterciopelada, beige o beige- café y puede presentarse de tres formas: acuminadas, cerebriiformes o crateriformes. Al reverso de la colonia se observa un pigmento café oscuro difusible, a veces con tonalidades ocre.

T. tonsurans por lo regular presenta poco pleomorfismo y se puede mantener en medios como papa-dextrosa agar y papa-zanahoria.

Micromorfología: Tiene hifas delgadas y tabicadas, un poco más gruesas que las de *T. rubrum*, cuando las cepas son viejas con muchas resiembras, forman clamidosporas intercalares o terminales. Presentan abundantes microconidias piriformes o en forma de "lagrimas". Su tamaño es de 2 a 5 X 3 a 7 μm . Nacen directamente de las hifas y se disponen sobre todo en forma de "cruz de Lorena". Los macroconidios se presentan con menos frecuencia, son de forma irregular y algunas veces de paredes engrosadas y a menudo se separan rápidamente.^{30,52,53}

TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES.

T. mentagrophytes es el dermatofito más común del hombre y los animales. Si se obtiene de suelo, está en relación con la caspa animal como la que se encuentra en las madrigueras de los roedores.

Tropismo: Se aísla con frecuencia de tiña de los pies, uñas, ingle y cuerpo, en raras ocasiones afecta la cabeza, para la variedad interdigital es antropofílico estricto.

Macromorfología: Presenta dos tipos de colonias muy similares a los de *T. rubrum*, éstas se desarrollan de 8-12 días a temperatura ambiente en medio de Sabouraud agar.

T. mentagrophytes variedad vellosa: La colonia es vellosa, algodonosa, seca e ilimitada; por lo regular no forma pigmento, pero hay algunas cepas o variedades que dan un

pigmento rojo-vino. Se pueden diferenciar por su micromorfología, por la prueba de ureasa y con la siembra en medio de papa-zanahoria + 1% de dextrosa.³⁰

T. mentagrophytes variedad granulosa: La colonia se presenta de aspecto pulverulento o polvoso, plana, seca, ilimitada de color blanco o blanco-amarillento; en raras ocasiones también pueden formar pigmento.

Micromorfología: presenta abundante micelio delgado y tabicado, sobre todo la variedad vellosa, es característico observar en algunas cepas abundantes zarcillos e hifas en espiral. En la variedad granulosa, se forma gran cantidad de microconidias libres, redondas o piriformes, estas últimas se pueden ver directamente de las hifas, en forma alterna o en "cruces de Lorena". Presenta escasas macroconidias en forma de puro, de paredes lisas, con 2 a 4 tabiques y miden entre 20 – 40 μ de largo por 6-8 μ de ancho.

Al igual que *T. rubrum*, para evitar el pleomorfismo se pueden sembrar en medios de arroz, papa-zanahoria, harina de maíz.³⁰

MICROSPORUM CANIS.

Tropismo. En México es uno de los principales agentes etiológicos de la tiña de la cabeza y del cuerpo.

Parasitación del pelo: Ecto-endótrix (ectótrix)

Hábitat: Zoofilico.

Macromorfología: *M. canis* se desarrolla en un tiempo promedio de 6-8 días a temperatura ambiente en medio de Sabouraud agar, las colonias son ilimitadas, de aspecto vellosa, plano, de color amarillo con micelio blanco que se adhiere fácilmente a las paredes de los tubos; al reverso presenta un pigmento amarillo- naranja, que se difunde a través del medio.^{30,52}

Micromorfología: Tiene abundante micelio, con hifas delgadas, tabicadas y ramificadas, que dan el aspecto de un "árbol"; las hifas pueden tener la modalidad de raquetas intercalares, similares a "huesos de perro". Presentan gran cantidad de macroconidias de aproximadamente 50-100 μ de largo por 10 a 20 μ de ancho, en forma de huso o "barcos-

tailandeses" las macroconidias poseen una membrana gruesa (4-6 μ) y en ocasiones espiculadas (gránulos), con septos bien definidos en forma de recuadros, éstos por lo regular son de 6-12 U. La mayoría de cepas contienen pocas microconidias piriformes de aproximadamente 3-5 μ de largo, dispuestas alternadamente.

M. canis es relativamente pleomórfico y para evitar este fenómeno se debe sembrar en medio de papa- zanahoria + 1% de peptona + 1 % de almidón.^{30,53,58}

MICROSPORUM GYPSEUM

Tropismo: Se aísla de tiñas de los pies, cuerpo y en ocasiones de la cabeza.

Parasitación del pelo: Ecto-endótrix (ectótrix).

Hábitat: Geofílico.

Macromorfología: *M. gypseum* desarrolla en un tiempo promedio de 8-10 días a temperatura ambiente en medio de Sabouraud agar. La colonia es ilimitada de aspecto polvoso o arenoso, al inicio es de color blanco y posteriormente se torna a beige; al reverso no presenta ningún pigmento.

Micromorfología: Tiene pocomicelio, delgado y tabicado con gran cantidad de macroconidias de aproximadamente 50-120 μ de largo por 10 a 20 μ de ancho, en forma de huso éstas contienen una membrana y por lo regular son de 4-6 μ de largo.

M. gypseum es un dermatofito poco pleomórfico y para evitar este fenómeno se debe sembrar en medio de papa-zanahoria + 1% de peptona.^{30,52}

EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM.

Tropismo: Se aísla con frecuencia de tiña de los pies, ingle y uñas, nunca parasita el pelo.

Hábitat: Antropofílico.

³⁰ Ibidem. p.31-87,374

Macromorfología: *E. floccosum* se desarrolla en un tiempo promedio de 10 a 15 días a temperatura ambiente en medio Sabouraud agar. Las colonias son limitadas, aterciopeladas, de color blanco-beige, en ocasiones pueden tomar aspecto crateriforme o cerebriforme; al reverso presenta un pigmento difusible amarillo-verdoso.

Micromorfología: Tiene micelio delgado y tabicado. Sólo presenta macroconidias en forma de clavos o bastos, con una base delgada y un extremo romo, miden aproximadamente 20-40 μ de largo por 8-10 μ de ancho. Cuando las cepas son viejas, se observan abundantes clamidosporas intercalares y terminales.

E. floccosum es un dematofito sumamente pleomórfico, para evitar este fenómeno se debe sembrar en medio de papa-zanahoria agar o arroz.^{30,58,60}

CANDIDOSIS.

El género *Candida* incluye un variado número de especies, pero solamente algunas de ellas pueden ser oportunistas, sobresaliendo *C. albicans*, la que dependiendo de la topografía de donde se aise, se puede encontrar entre un 60 hasta un 85%.

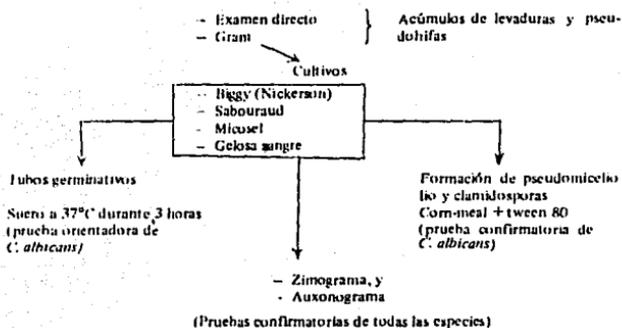
Cultivos: Aunque puede haber pequeñas diferencias entre la morfología colonial de las especies de *Candida*, por lo regular es similar. Desarrollan en el medio de Sabouraud agar en un tiempo promedio de 48 a 72 horas a 25° C, dando colonias limitadas, planas, cremosas, opacas, generalmente lisas, aunque algunas veces se presentan rugosas, de color blanco o blanco amarillento, rara vez pueden dar tonalidades rosas. En algunas especies es posible ver formaciones de pseudomicelio que se entremeten en el agar.

Todas las especies de *Candida* se reproducen por blastosporas, dependiendo de cada una de ellas fluctúan entre 2 a 10 μ de diámetro, formando gemas de la mitad de su tamaño; en ocasiones se logra observar pseudomicelio, sobre todo cuando provienen de medios muy pobres o viejos. Se tiñe bien con azul de algodón.^{30,31}

El cultivo debe de realizarse a la brevedad posible luego de obtener los especímenes para evitar contaminaciones agregadas.

Al igual que las bacterias su tipificación se hace a base de pruebas fisiológicas y morfológicas, las cuales se describen en el cuadro (1.0)

Cuadro 1.0. SECUENCIA PARA TIPIFICACION DEL GENERO *CANDIDA*³⁰.



Filamentación en suero: Se realiza en suero humano o sueros con glucosa, glucosamina o sales de amonio. Se siembra la cepa a investigar en 0.5 ml de suero, se incuba a 37°C durante 3 a 3½ horas, posteriormente se practica un examen en fresco con algún colorante o tinción (Gram). Esta prueba es presuntiva de *C. albicans*, si se forma un tubo germinal de aproximadamente 5 a 15 μ de largo, que parte de la célula levaduriforme. Después del periodo de incubación, toda las especies de *Candida* pueden formar tubos germinativos.

Producción de pseudomicelio y clamidosporas: Se lleva a cabo en medios pobres y tensos, como harina de maíz agar (Corn meal) o papa-zanahoria, a los que se les agrega 1% de algún tensoactivo como Tween 80. Todas las especies oportunistas de *Candida* presentan

²⁹ Amado S. Lecciones de dermatología, p. 63-74

³⁰ Ibidem. p. 294

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pseudomicelio largo, ramificado, con acúmulos de blastosporas. En el caso específico de²⁹ *C. albicans* se ven clamidosporas terminales o intercalares que miden entre 10 a 12 μ de diámetro, con una membrana bien formada. Esta prueba biológica es determinante para diferenciar a *C. albicans* de otras especies.

DERMATITIS SEBORREICA.

Es una dermatosis eritematoescamosa que afecta a niños y adultos, se localiza en piel cabelluda, centro de la cara, región retroauricular y cara anterior de tórax; se desconoce su causa; sin embargo, en la mayoría de los casos se observa una abundante parasitación de *P. ovale*, probablemente por el exceso de sebo que se origina.³⁰

El cuadro puede ser una simple caspa (pitiriasis capitis) con escama fina que se desprende con facilidad y molesta porque cae en la ropa y da prurito en la piel cabelluda. Otras veces la escama es oleosa, adherente y más molesta al paciente pues rebasa la piel cabelluda y se insinúa en la línea de implantación del pelo (corona seborreica), atrás y dentro del pabellon auricular.²⁹

Otras veces sólo existe una zona eritematosa cubierta de fina escama en la llamada T de la cara: zonas ciliares e interiliar y surcos nasogenianos y nasolabiales hasta llegar inclusive a la zona esternal. En estos casos las lesiones son recidivantes y producen discreta sensación de ardor y prurito.

Desde tiempos de Sabouraud ya se hablaba de un hongo presente en estas lesiones y que en los últimos años ha tenido gran popularidad: el *Pitirorporum ovale*. Este es un hongo lipofílico presente en la flora normal de la piel de áreas seborreicas, sin embargo, parece ser que en las lesiones seborreicas y en la caspa está presente en mayor número, pero no se sabe realmente su papel patógeno.²⁹

Las alteraciones cutáneas descritas en el SD son muy variadas y a través del tiempo son cada vez más las dermatosis relacionadas o referidas en estos pacientes.

²⁹ Amado S. Lecciones de dermatología, p. 63-74

En pacientes con SD se presentan infecciones severas por dermatofitos tales como: onicomicosis, tiña de los pies y tiña del cuerpo que son las más comúnmente relacionadas con este síndrome.^{8,51}

1.3 ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Los estados inmunológicos de individuos con SD han sido sujetos de intensa investigación por algunos años, principalmente las observaciones clínicas en las que se indica que hay más susceptibilidad a una variedad de enfermedades infecciosas .

Los consensos indican que los niveles serológicos de IgG se encuentran elevados en sujetos mayores; sin embargo, hay reportes de niveles normales de IgG en recién nacidos con SD.

Estudios cuantitativos de sangre periférica han revelado que existe una reducción de linfocitos T. El timo de los individuos con SD es ineficiente en relación a la función de las células T maduras, como lo evidencia Further en las anomalías del sistema linfocítico T^{11,12}.

En adición de las anomalías citadas de la hematología neonatal, se han encontrado otras severas alteraciones en los eritrocitos y leucocitos de los individuos con SD;^{11,12} la deficiencia inmune da como resultado una alta susceptibilidad a infecciones^{35,36} oportunistas presentando un fenómeno de inmunodepresión en personas con SD. Los principales desórdenes que se incluyen en el sistema inmune son: anomalías del timo, cambios inmunitarios en las células mediadoras, fagocitosis, inmunidad en los anticuerpos mediadores y una alta prevalencia de anticuerpos en personas con SD.¹³

En niños con SD menores de 6 años de edad, los niveles de inmunoglobulinas séricas no difieren con un control normal, pero después de esta edad se considera una hiper-IgG e IgA. Han sido fundamentados niveles altos de IgG1 e IgG3 y un declive progresivo de IgG2 e IgG4 con respecto a la edad ¹²

¹² Ugazio AG, Maccario R, Not arangeb LD, Burgio GR: Immunology of Down syndrome: A review. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7:204

El aumento a la susceptibilidad a infecciones parece ser el resultado de anomalías en el sistema inmune particularmente en la maduración y función de los linfocitos T¹⁴

Debido a que las infecciones además de ser más frecuentes son una causa significativa de los fallecimientos de los niños Down, se consideró describir en forma breve pero completa, la forma en que el cuerpo de cualquier niño se defiende de ellas, para que más adelante se señalen aquellos aspectos que en el niño Down se han encontrado deficientes en cuanto a sus mecanismos de defensa.

El sistema inmune o inmunológico está construido o conformado por diferentes tipos de células blancas (leucocitos). Las funciones que éstas tienen en el organismo son las de identificar o reconocer al virus, bacteria, hongo o parásito que entra en la sangre; dirigirse a ellos y finalmente eliminarlos del cuerpo por medio de diversas reacciones celulares diferentes para cada grupo de leucocitos. La gran variedad de células blancas que el cuerpo tiene son producidas o formadas en la médula ósea, a partir de la cual estas células se dirigen a otras partes del organismo.¹⁶

Para entender de una manera sencilla las funciones de los mecanismo de defensa que cualquier niño o adulto tiene, y así comprender por qué éstos no se enferman dos veces de ciertos tipos de enfermedades como el sarampión, la varicela, o la parotiditis (paperas), basta mencionar que después del primer encuentro del virus de algunas de estas enfermedades con el organismo o cuerpo del niño, se activa un mecanismo de respuesta del cuerpo que le permite que al tener un nuevo contacto con alguno de esos virus, la respuesta de su cuerpo sea más rápida y eficiente que en la primera ocasión en que se produjo la enfermedad; es como si el sistema inmune " recordara " de que forma debe activar ante el ataque de ese virus en particular, lo que aprendió muy bien en la primera infección.

Como se mencionó anteriormente los leucocitos pertenecen a las llamadas células blancas, sin embargo, existen dentro de este grupo los linfocitos cuya función es la de actuar o participar en todas las respuestas inmunes del cuerpo. Los linfocitos tienen la capacidad de viajar o desplazarse por el torrente sanguíneo y llegar a los tejidos saliendo del torrente circulatorio y nuevamente volver a regresarse a la sangre. Los linfocitos pueden dividirse en

¹⁶ Burgio GR; Ugazio A; *et al*: Down syndrome; a model of immunodeficiency. *Birth defects*. 19:325-7.

dos grupos principales, los denominados linfocitos T (células T) y los linfocitos B (células B o células plasmáticas).¹⁶

Las células T

Se les identifica o se les conoce como células T, debido a que la "T" es la letra inicial de la glándula denominada timo, la que se encuentra localizada en la cavidad torácica por arriba del corazón. El timo es un sitio especial donde las células T llegan a sufrir un proceso de "maduración" que les permitirá funcionar de manera adecuada cuando se active la respuesta inmunológica del organismo. Las células T inmaduras se originan, como ya se mencionó en general para todas las células blancas, en la médula ósea, de tal manera que una vez formadas en ese sitio, las células T inmaduras viajan hasta el timo donde sufren una serie de cambios que le permiten actuar de manera importante en la respuesta inmune.¹⁷

La función central del timo es el rearreglo y expresión productiva de los genes del receptor de las células T (TCR), y la selección subsecuente del repertorio de receptores para el antígeno que permite a las células T maduras reconocer antígenos ajenos pero, por lo general, no a los propios. Las células germinales de la médula ósea o hígado fetal, penetran al timo y sufren estadios de diferenciación, lo que de cómo resultado la migración de linfocitos T maduros a la sangre y tejidos linfoides periféricos (es decir: bazo, ganglios linfáticos, sistema linfático y amígdalas).

La maduración de las células T en el timo se acompañan de una serie compleja de cambios en su genotipo y fenotipo. Las células T inician la respuesta inmunitaria, median las respuestas efectoras antígeno-específicas y regulan la actividad de otros leucocitos mediante la secreción de factores solubles. Las funciones efectoras de las células T comprenden citotoxicidad mediada por células e inmunidad mediada por células, también conocida como hipersensibilidad tardía (DTH). El aumento en la activación y diferenciación de células B y T (es decir, función cooperadora o amplificadora), supresión de una respuesta inmunitaria

(función supresora), y secreción de citocinas potentes, que incluyen interferón gamma e interleucinas, constituyen los efectos reguladores de las células T sobre muchos leucocitos así como sobre células no inmunitarias en el organismo.⁶²

Las células T se ocupan de controlar las infecciones intracelulares, todos los linfocitos T poseen sus receptores antigénicos individuales (aunque difieren estructuralmente de los anticuerpos) que reconocen los antígenos de la superficie celular en asociación con moléculas del MHC .

Las células T cooperadoras, que reconocen el antígeno con la molécula de la clase II del MHC, liberan citocinas que en algunos casos pueden ayudar a que las células B elaboren anticuerpos y en otros activan los macrófagos y los capacitan para destruir parásitos intracelulares.⁵⁹

Las células B

La letra "B" es la primera de las palabras Bursa de Fabricio que se encuentra presente en las aves. Al igual que las células "T", las "B" son producidas en la médula ósea, con la diferencia de que las células "B" en vez de "madurar" y de esta manera quedar listas o habilitadas para llevar a cabo su función más importante, que es la producción o síntesis de los anticuerpos del organismo.¹⁷

Las células T constituyen lo que se denomina el sistema inmune celular. Muchas de las reacciones y procesos de la respuesta inmune se llevan al cabo en el tejido linfóide que se localiza en los pequeños ganglios linfáticos del organismo así como en el bazo. Las células T reconocen (o identifican), y destruyen a las células propias del cuerpo que han sido alteradas o modificadas por infecciones vírales o por transformación cancerosa. Las células T se caracterizan por tener en la parte más externa de su cuerpo, o sea en su superficie, una estructura especial que se le conoce como receptor, que es el que tiene la capacidad de reconocer y reaccionar con las células extrañas que se introduzcan al cuerpo del paciente o con

aquellas que han sido alteradas. Al tipo de células T, que tienen esta capacidad se les conoce como células asesinas o citotóxicas.¹⁷

Las células B corresponde a lo que se le conoce como respuesta inmune humoral. Así como la inmunidad celular por las células T es uno de los mecanismos más importantes de defensa del cuerpo, las células B comprenden otra forma de defensa que es igual de relevante para las infecciones por cualquier microorganismo. Como respuesta a la entrada al cuerpo de agentes extraños biológicos, las células B reaccionan elaborando anticuerpos, los que tienen la habilidad de combinarse con un antígeno (cualquier sustancia que induce algún tipo de respuesta inmune, como la formación de anticuerpos y/o de reacciones de hipersensibilidad inmunológica activa. Son sustancias antígenas las proteínas y los polisacáridos de elevado peso molecular. Un antígeno puede ser particulado o soluble ²⁸ específico, de tal forma que la unión del antígeno con el anticuerpo, se logra la eliminación del microorganismo ajeno del cuerpo del paciente. De manera general, casi para cada antígeno en particular existe un anticuerpo específico que el organismo del paciente forma o ya elaboró previamente.

Se puede decir que el cuerpo humano contiene cerca de un millón de anticuerpos diferentes para otro tanto de antígenos distintos. Cuando un antígeno llega por primera vez al cuerpo, al menos uno de los miles de anticuerpos que existen en el cuerpo del paciente se unirá, aunque sea parcialmente a ese antígeno, lo que facilita o propicia que ese microorganismo sea fagocitado (comido) por una célula blanca diferente a la mencionada, que se conoce como un macrófago. Una vez que ha sido fagocitado el antígeno, el macrófago viaja a través del cuerpo para llegar hasta los ganglios linfáticos donde existen multitud de células B. Cada una de estas llevan en su superficie una muestra del anticuerpo que puede producir o sintetizar, de tal forma que ese anticuerpo se une parcialmente al macrófago que lleva en su interior al antígeno que previamente había fagocitado.¹⁷

¹⁷ Franceschi C, Licastro F; *et al*: T and B lymphocyte subpopulations in Down syndrome. *J. MENT DEFIC. RES.* 22:179-191.

En el momento en que se logra la unión del anticuerpo con el macrófago se inicia la división o multiplicación de los linfocitos B para producir células hijas idénticas que serán capaces de producir anticuerpos específicos o del mismo tipo, situación en la que ayudan o participan las células T conocidas como cooperadoras o ayudadoras. Algunas células B localizadas en el sitio donde se están produciendo estos eventos se desplazan o viajan a otros nódulos linfáticos en donde empiezan a producir más anticuerpos específicos. Al cabo de algunos días en que se produjo la entrada del antígeno al cuerpo, existe ya una gran cantidad de anticuerpos en la sangre del paciente infectado.^{17,18}

Una vez que se ha producido todo lo anterior, el antígeno desaparece de la sangre tanto por su unión con el anticuerpo como por haber sido fagocitado por los macrófagos. Finalmente las células T conocidas como supresoras impiden que continúe la división o multiplicación de las células B y de esta forma se deja de producir o sintetizar más anticuerpos, lo que no quiere decir que las células B mueran, sino permanecen en el cuerpo en gran número y con la capacidad o potencialidad de reaccionar con un antígeno en particular del cual ya tuvieron conocimiento previo, de tal forma que si vuelve a entrar al cuerpo ese mismo antígeno se produce una respuesta inmune secundaria que será más rápida y eficiente que la respuesta inmune primaria descrita. La respuesta inmune secundaria es lo que se conoce como respuesta de memoria que el cuerpo tiene para un antígeno con el cual tuvieron contacto por primera vez en algún momento de la vida del paciente.^{17,18,20}

Existe un tipo de células que participan también en la defensa del individuo y es la que se conoce como célula asesina natural, la que no es célula B ni T; se le denomina así porque es capaz de "asesinar" a las células cancerosas o virales, sin necesidad de que hubiera existido una exposición previa a ellas. Esta característica particular les confiere la capacidad de ser una importante línea de defensa del cuerpo contra las infecciones virales y procesos oncológicos.^{17,18}

¹⁸ Lockitch G; Puterman M; et al: Infection and immunitary in Down syndrome. A trial of long- term low oral doses of zinc. *J. PEDIATR* ; 114: 781-7

²⁰ Spina C.A ; Smith D; et al : Altered cellular immune functions in patients with Down's syndrome. *AM.J.DIS.CHILD*; 135: 251-5

Se ha encontrado que en algunos niños Down su glándula tímica (timo) es estructuralmente anormal y más pequeña, principalmente en su parte denominada corteza, que es el sitio donde se maduran las células T. Estas deficiencias o alteraciones principalmente han sido vistas en los niños Down que fallecen en los primeros días de su vida, situación que habitualmente no se encuentra en aquellos de mayor edad.²⁰

Se ha podido demostrar que el niño Down tiene un menor número de células T, cuando se compara con los no Down, calculándose que esa deficiencia en número de células es de alrededor el 40%. Por otra parte existen ciertos indicios que además de que el número de células T está reducido, también la función de las mismas no es muy adecuada, se ha sugerido, sin que esto sea demostrado científicamente, que la deficiente respuesta de los linfocitos T en el niño Down sea causada por una actividad excesiva de las células T supresoras o por una reducida o disminuida función de las células T ayudadoras.^{20,21,22}

A pesar de las deficiencias mencionadas de las células T del niño Down, su inmunidad humoral (células B productoras de anticuerpos) en general se acepta como adecuada o normal, aun cuando se ha encontrado por algunas investigadores menores concentraciones de anticuerpos en los niños Down comparados con los no Down.

Se ha pensado que la causa de que los niños Down tengan más infecciones virales se deba a que sus células asesinas no funcionan adecuadamente, sin embargo la mayoría de las investigaciones han demostrado que la actividad de ellas es normal.^{19,21,23}

En general, si los mecanismos de defensa del hospedero son adecuados para resistir el ataque inicial por el hongo, la enfermedad será aguda y curará espontáneamente. Por otra parte, si la naturaleza de los factores de virulencia del organismo o la localización del inóculo inicial pueden superar las defensas del hospedero, o si éstas se hallan en desarrollo incompleto o suprimidas, entonces el resultado será desfavorable para el hospedero y acabará en una infección sistémica crónica, a veces mortal.

Las micosis superficiales comúnmente se presentan en el cuerpo por fuera de las influencias inmunitarias comunes. Las micosis cutáneas producen respuestas de hipersensibilidad retardada a la presencia local de los hongos queratinolíticos.

Micosis oportunistas:

El tipo más común de hongos que infectan al hombre son los llamados oportunistas que normalmente son no patógenos en hombres sanos; pero pueden mostrarse como virulentos en individuos que tienen deprimida la función inmunitaria: el recién nacido, los afectados por procesos malignos linforreticulares, los que reciben terapéutica inmunosupresora, o bien los que hallan en otras situaciones clínicas, por ejemplo con diabetes sacarina o empleando antibióticos de amplio espectro.

Los muy pequeños y los muy viejos son individuos predisuestos a micosis, sobre todo por hongos oportunistas, tal vez debido a inmadurez o senectud del sistema inmunitario. Los hongos incluidos en estos grupos son *Candida*, *Aspergillus* y *Phycomycetes*.

Candida es el género más frecuente e importante de los hongos oportunistas patógenos para el hombre. Este microorganismo habita las mucosas normales de boca, vagina y tubo digestivo. El algodoncillo y la vaginitis son ejemplo de infección de mucosas causada por *Candida*. Estas micosis oportunistas pueden ser agudas y curar espontáneamente, o crónicas y a veces diseminadas, sobre todo en lactantes muy jóvenes o en individuos con grave depresión de su función inmunitaria. Una forma particular de candidosis se observa en criaturas con enfermedades que causan deficiencia inmunitaria por parte de los tejidos timodependientes.

El dato más válido para considerar que la inmunidad para la candidosis es que la enfermedad se observa con más frecuencia en pacientes con defectos de inmunidad celular que en pacientes con defectos de inmunidad humoral. Se ha observado que diversos factores humorales inespecíficos inhiben o matan a *C. albicans*.

El sistema microbicida del ion peroxidasa- H_2O_2 haluro que existe en los neutrófilos y algunos líquidos corporales puede matar a *C. albicans*.

Micosis cutáneos:

El hecho de que la piel es el punto de exposición a antígenos de dermatofitos infectantes plantea problemas no resueltos acerca de posibles respuestas inmunes; la piel es una vía de penetración de antígenos en el cuerpo, que incluye la participación de células de

Langerhans en la respuesta inmune; estas células incitan la generación de células T supresoras y contrasupresoras, y el desarrollo de hipersensibilidad tardía y celular.^{52,53}

En la actualidad, hasta donde se sabe, los anticuerpos humorales desempeñan un papel muy pequeño, o a caso ninguno, en nuestra capacidad para enfrentar las infecciones micóticas.

La inmunidad mediada por células parece ser un importante mecanismo inmunitario en la mayor parte de micosis.

En pacientes quienes padecen defectos o discrasias de linfocitos T son frecuentes las infecciones micóticas oportunistas. Si el defecto sólo ocurre en las células B, rara vez se presentan las enfermedades micóticas.^{52,53}

Los hongos patógenos, en conjunto, desencadenan factores de inmunidad tanto específicos como inespecíficos.

La depresión, congénita o yatrógena, de la función inmunitaria predispone a las micosis. En un adulto normal, sano, bien nutrido, es resistente a todos los hongos, excepto en los casos de exposición excesiva.

La inmunidad contra las micosis es principalmente celular, e incluye neutrófilos, macrófagos, linfocitos y, quizá, células asesinas naturales (NK). Con la posible excepción de los dermatofitos y *Rhizopus arrhizus*, el agente etiológico principal de la cigomicosis, los hongos son susceptibles de muerte directa por anticuerpo y complemento.

Los pacientes con neutropenia o función defectuosa de los neutrófilos parecen estar predispuestos a candidosis de diseminación hematógena o micosis filamentosa.⁶²

1.4 ASPECTOS CLINICOS

Dermatosis asociadas con SD ^{24,25,26}

Común

(≥ 50% de pacientes)

Dermatitis atópica

Queilitis

Lengua fisurada (Escrotal)

Onicomycosis

Tiña de los pies

Xerosis

Liquen simple

< 50% de pacientes

Acrocianosis

Alopecia areata

Cutis marmorata

Elastosis perforante serpiginosa

Escabiosis noruega

Dermatitis seborreica

Siringomas

Vitiligo

Queratosis

Foliculitis

Dermatitis atópica

Es una erupción papuloescamosa que con frecuencia se ve asociada con alergias, fiebre de heno o asma. Se caracteriza por una piel eritematosa, húmeda, exudativa durante la etapa aguda y sequedad, descamación y liquenificación en la enfermedad crónica. Aparece en el rostro a comienzo de la niñez y luego afecta a la superficie flexora de las extremidades. Habitualmente se resuelve espontáneamente en la dolescencia pero puede recidivar en la vida adulta en forma de una piel seca, irritable.²⁷

Queilitis angular

Se caracteriza por la presencia de fisuras, escamas secas de la piel y superficie bermellón, de los labios y de las comisuras bucales. Raras veces esta entidad se asocia a deficiencias de algunas vitaminas del grupo B, particularmente de riboflavina y de piridoxina, y suele acompañar a otros signos clínicos de avitaminosis. Las lesiones persistentes deben cultivarse para descartar una infección micótica, en particular la candidosis (perleché).¹

Lengua escrotal

Es una erupción inflamatoria benigna crónica de la lengua que se caracteriza por áreas atróficas, eritematosas, que continuamente cambian de tamaño y forma. La causa de la inflamación se desconoce.²⁷

TIÑAS:

* Tiña de los pies

Es una dermatitis superficial que afecta los pies, sobre todo en pliegues interdigitales, plantas y esporádicamente el dorso; es causado generalmente por algunas especies de *Trichophyton* y *Epidermophyton*.³⁰

²⁷ Bondí S. Dermatología, Diagnóstico y tratamiento, p. 113-348.

* Tiña de la ingle

Es una dermatofitosis superficial que afecta a la región inguino-crural, periné y en raras ocasiones genitales, es causado generalmente por especies de los géneros *Trichophyton* y *Epidermophyton*.³⁰

* Tiña de las uñas (onicomicosis)

Es una afección de las uñas que puede deberse a las siguientes causas:

Tiña de las uñas: Es una dermatofitosis que afecta las uñas de los pies y manos, es causada generalmente por especies del género *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* (onicomicosis por dermatofitos).

Onicomicosis por *Candida* : Se presenta en las uñas de las manos en mayor porcentaje, es frecuente que se origine por diabetes, traumatismos y por excesos de humedad en las manos.³⁰

Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos: Las onicomicosis por hongos filamentosos son clínicamente iguales a las producidas por dermatofitos, es decir, las uñas se afectan crónicamente y se presentan polvosas, estriadas, opacas etc. Los hongos filamentosos oportunistas que con más frecuencia las parasitan, son algunas especies de *Aspergillus spp*, *Scopulariopsis brevicaulis* y han sido reportados también *Hendersonula toruloidea*, *Fusarium oxysporum*, *Cephalosporium spp*, *Scytalidium hyalinum*, *Alternaria spp* y *Cladosporium spp*. entre otros.³⁰

La infección se presenta con más frecuencia en las uñas de los pies y se afectan una o varias, el ataque se inicia por el borde distal, son propias de pacientes con trastornos circulatorios o posterior a traumatismo. En un principio las uñas se ven con estrias, posteriormente se vuelven opacas, polvosas, pierden su consistencia y en algunas ocasiones toman tonalidades verdosas.³⁰ Para distinguir de las tiñas se requiere de cultivos repetidos en medio de Sabouraud agar.³⁰

Xerosis (Piel seca)

La xerosis o piel seca es un trastorno cutáneo que se presenta como descamación superficial, habitualmente más prominente en las piernas, más común en los ancianos y se exacerba durante el invierno o en un ambiente con poca humedad. Cuando es grave está acompañada por eritema y prurito.²⁷

Líquen simple

Es conocido también como neurodermatitis circunscrita y se trata de placas liquenificadas, muy pruriginosas que suelen aparecer en zonas expuestas al traumatismo del rascado: nuca, frente, caras externas o internas de piernas, eventualmente en otros sitios. Son evidentes resultados del círculo vicioso: prurito, rascado, liquenificación; se presenta sobre todo en personas jóvenes, inquietas, que sin darse cuenta llevan la mano a ciertos sitios que traumatizan continuamente hasta producirse las primeras lesiones pruriginosas que iniciaran el círculo vicioso. No es raro que se complique con dermatitis por contacto por la aplicación de numerosos medicamentos, ajo, limón, sol etc.²⁹

Otras dermatosis descritas de las cuales no se ha establecido la frecuencia de aparición son las siguientes:

Acrocianosis

Cianosis persistente, indolora y simétrica de las manos y, con menor frecuencia, de los pies, ocasionada por un vasospasmo de los vasos cutáneos de pequeño calibre. Se desconoce la etiología, pero puede estar provocada por un incremento del tono de las arteriolas asociado a una dilatación de capilares y vénulas. Los dedos, las manos y los pies están persistentemente fríos y azulados, con sudación profusa; puede haber tumefacción. En general la cianosis se intensifica con la exposición al frío y remite al aplicar calor.¹

²⁹ Ewing J.A.: The association of oligophrenia and dyskeratoses: A Clinical investigation and an inquiry into its implications, *Am. J. Ment. deficiency* 60: 98-114, 307-319, 575-81, 799-812, 1955-6

Alopecia areata

Es una enfermedad caracterizada por la caída parcial o total del pelo en cualquier zona pilosa del cuerpo, especialmente de la piel cabelluda. Se caracteriza por la aparición espontánea de placas alopécicas de diversos tamaños, circulares, a veces una sola, en otras ocasiones dos, tres o más. La piel en estas zonas se ve lisa, brillante y a la palpación se nota en ellas una especial blandura (sensación de "acolchonado") el pelo que rodea a las placas es normal, pero se señala que en la orilla misma de la placa existen los llamados polos peládicos que presentan su extremo proximal muy delgado y su extremo distal más grueso como un signo de admiración o la figura del basto de la baraja.²⁹

Cutis marmorata

Afección cutánea caracterizada por un veteado transitorio rojo azulado de la piel, producido por la acción del frío.²⁸

Elastosis perforante serpigínea

Elastosis: Degeneración del tejido elástico

Serpigínea: Dícese de las lesiones o ulceraciones de la piel, que cicatrizan por un extremo y progresan por el otro como rastreando.^{28,28}

Escabiosis noruega

La escabiosis o sarna es una parasitosis cutánea producida por el *Sarcoptes scabiei var. hominis*, fácilmente transmisible. Afecta a cualquier persona, de cualquier edad y sexo y a todas las clases sociales aunque es más frecuente en personas en que priva el desaseo y la promiscuidad. Es una enfermedad exclusivamente cutánea. El aspecto es muy polimorfo ya que existen pápulas, vesículas, costras hemáticas fundamentalmente. El túnel que labra el parásito no es fácil de ver, el rascado produce impetiginización y por tanto pústulas y costras melicéricas. Cuando sucede en los espacios interdigitales el paciente no puede cerrar los dedos

²⁸ Diccionario terminológico de ciencias médicas, Barcelona-España, 13ª. Edición, Ed. Masson, 1992

por la presencia de las pústulas y el dolor, este se presenta a la consulta con las manos en alto y los dedos separados como lo hace un cirujano al entrar a la sala de cirugía antes de ponerse los guantes.

La "sarna noruega" es una variedad descrita en Noruega en pacientes con lepra. Es poco frecuente y se observa en personas inmunodeprimidas que permiten una reproducción masiva del parásito. Las lesiones son muy extensas, no respetan las líneas de hebra (una pasa por los hombros y otra que pasa por las rodillas) y predominan en ellas las escamas, las costras melicéricas y la hiperqueratosis, hay distrofia ungueal y en cambio el prurito es mínimo a pesar de lo aparatoso del cuadro, siempre hay otra enfermedad de fondo como el SD, de Silver Roussel Turner, retraso mental etc.

La escabiasis habitualmente produce intenso prurito, se dice que más en la noche, en general todas las enfermedades pruriginosas presentan este dato y por tanto este hecho no puede tomarse en serio para el diagnóstico. Es una enfermedad de evolución subaguda o crónica y afecta siempre a varios miembros de la familia o personas que conviven con el paciente aunque la intensidad y extensión de las lesiones varían mucho de persona a persona.²⁹

Dermatitis seborreica

Es una dermatosis eritematoescamosa que puede presentarse en niños y adultos jóvenes, de origen multifactorial y caracterizada por lesiones que aparecen preferentemente en la piel cabelluda, en el centro de la cara, región retroauricular y cara anterior de tórax, en ocasiones en los pliegues inguinales. Se trata de zonas eritematosas cubiertas de escamas amarillentas, de aspecto untoso, maceración y fisuración. Son muy pruriginosas y de evolución crónica y recidivante.²⁹

Siringomas

Adenoma (tumor epitelial, benigno generalmente, de estructura semejante a una glándula) de las glándulas sudoríparas, caracterizado por la erupción de pápulas pequeñas y duras.²⁸

Vitiligo

Se trata de una leucodermia adquirida, crónica, de causa desconocida y difícil tratamiento. Es una enfermedad muy monomorfa se caracteriza solamente por manchas acrómicas e hipocrómicas. La topografía es variable, hay casos con lesiones localizadas, hay otros diseminados y algunas veces se ven casos generalizados que afectan casi toda la superficie de la piel a tal grado que es difícil saber de momento cuál es lo patológico.

Las manchas son acrómicas, de blancura en ocasiones lechosa. Cuando se inician pueden verse por un tiempo hipocrómicas. Su número es variable una sola o incontables, su tamaño también distinto, lenticulares, puntiformes o por confluencia, extensas hasta abarcar toda una región o toda la superficie del cuerpo.

En algunas puede verse un halo hiperacrómico o pequeñas manchas de color de la piel del paciente o un poco más oscuras dentro de la mancha blanca, como restos de piel no afectada.²⁹

Queratosis

Plantar o palmar: Hipertrofia del estrato córneo de la palma de las manos o de la planta de los pies.²⁸

Foliculitis

Son reacciones inflamatorias que se desarrollan alrededor de los folículos pilosos. En la foliculitis la inflamación es superficial y compromete a folículos individuales. Las lesiones inflamatorias van desde pápulas a quistes muy inflamados y dolorosos o a abscesos. La foliculitis puede resultar de muchos factores diferentes como la fricción, productos químicos, drogas (p.ej. yoduros). La causa más común es una infección focal de *Staphylococcus aureus* que genera una reacción inflamatoria. En algunos casos factores tales como la obesidad, los

defectos de la función de los neutrófilos, la terapia sistémica con corticosteroides o la inmunodeficiencia predisponen a los pacientes a las lesiones recurrentes.²⁷

1.5 DIAGNOSTICO DE SD.

La amniocentesis de los embarazos de "alto riesgo" a las 16 semanas sigue siendo el método más común para detectar a aquellos afectados por trisomía 21.³¹ Tales embarazos son seleccionados en base a la edad de la madre (mayores de 35 años) y embarazos previamente afectados. El riesgo de tener un segundo embarazo con SD es de 1%, a menos que la causa haya sido una translocación, en cuyo caso el riesgo puede ser mucho más alto. El uso del monitoreo de la masa de suero materno (idealmente midiendo la α -fetoproteína, hCG y o estríol) a las 16 semanas de gestación es ahora una rutina y permite la detección del 60% de los embarazos afectados con trisomía 21 con una tasa de falso positivo de 5%. A las mujeres que son detectadas de esta forma se les ofrece la amniocentesis, permitiendo una reducción en el número de procedimientos invasivos mientras se mantienen altas tasas de detección.^{31,56}

MUESTRA DE VELLO CORIONICO.

Se obtiene una biopsia de las vellosidades coriónicas mediante la introducción de un catéter flexible a través de la vagina y del cuello uterino y se le hace penetrar hasta el punto de implantación del feto bajo control ecográfico directo o por punción transabdominal (también bajo control ecográfico). Posteriormente, se aspira alrededor de 10 a 30 mg de vellosidades con una jeringa; mediante un microscopio de disección se elimina cualquier tejido materno contaminante. Los cariotipos se obtienen tras cultivo a corto plazo (3-5 días) o a largo plazo (10-14d). En la actualidad se cree que refleja con precisión el cariotipo fetal.

Este procedimiento involucra una biopsia transvaginal del desarrollo de la placenta entre la semana 10 y 12 de gestación. Esta tiene la ventaja de detectar anomalías cromosómicas en forma más temprana que lo que es posible con la amniocentesis, pero se

³¹ Platt LD and Carlson DE, Prenatal diagnosis- when and how, *NEJM*, 1992;327(9):636-8

⁵⁶ Lisker YR, Armendaris SS, et al. Introducción a la genética humana, p: 169-172, 226-236.

encuentra asociada a una mayor tasa de abortos posteriores al procedimiento (2-5% dependiendo del operador).^{31,56}

ULTRASONIDO

Muchas características de los fetos son estudiadas como posibles indicadores de trisomía 21. Estos incluyen el tamaño de la fosa posterior, espesor de los pliegues de la piel de la nuca, posición de las manos y largo de los huesos. Esto no es lo suficientemente confiable para ser usado como test de monitoreo en la actualidad. Lo mismo se puede decir de la detección posterior del cariotipo de células fetales en la circulación de la madre, no obstante que esta tecnología es inminente.^{31,56}

1.6 TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS

El tratamiento de las micosis depende de una serie de circunstancias como son: padecimiento, medicamentos concomitantes, agentes etiológicos, topografía clínica, extensión y profundidad del padecimiento y la evolución. Existen dos tipos de terapia la sistémica y la tópica con indicaciones precisas para cada una.

Los antimicóticos de uso más común; se describen a continuación:

GRISEOFULVINA

Actividad antimicótica: La griseofulvina es fungistática in vitro contra varias especies de dermatofitos de los géneros: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. No tiene efecto alguno en bacterias u otros hongos.³⁰

Se administra por vía oral, llega a la capa córnea por medio de la queratopoyesis, deteniendo el crecimiento del hongo, el cual es expulsado por el mismo proceso.³⁰ Por ello el pelo o las uñas de formación reciente son los primeros en quedar libres de la enfermedad conforme se elimina la queratina con los hongos, esta es sustituida por tejido normal.

La dosis diaria recomendada de griseofulvina es de 10 a 15 mg/kg de peso en niños y de 500mg a 1 g en adultos. Cabe administrar dosis diarias de 1.5 a 2.0 g por lapsos breves, en infecciones crónicas o extensas. Se obtienen buenos resultados cuando la dosis diaria se fracciona y se administra a intervalos de seis horas. El tratamiento debe continuarse hasta que el tejido infectado haya sido sustituido por cabello, piel o uñas normales lo cual obliga a esperar un mes en el caso de la tiña de piel (cuero cabelludo) y cabello, seis a nueve meses, en caso de uñas de dedos de las manos y como mínimo, un año en el de dedos de los pies.³⁰

La griseofulvina tiene poca acción en la tiña de los pies y manos, esto no se debe en si al medicamento, sino más bien porque este tipo de tiñas cursan con excesiva hiperqueratosis,

que no permite llegar el fármaco a la capa córnea por lo que se recomienda aplicar concomitantemente algún queratolítico como ácido salicílico o urea.³⁰

Las micosis de piel, cabello y uñas causadas por *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton* se reducen con la griseofulvina. Las infecciones que son tratadas fácilmente con dicho medicamento incluyen las del cabello (tiña del cabello), la tiña de la piel lampiña, la tiña inguinal y la tiña de las manos. La griseofulvina también es muy eficaz en epidermofitosis de piel y uñas cuya forma depende de *T.mentagrophytes* y del tipo hiperqueratósico de *T.rubrum*. Sin embargo se prefiere la aplicación local.³²

Las infecciones por *Trichophyton rubrum* y *T.mentagrophytes*, pueden necesitar dosis mayores de las habituales. Dosis altísimas del fármaco son carcinógenas y teratógenas en animales de laboratorio, razón por la cual no deben utilizarse para tratar infecciones insignificantes que mejoran con la aplicación local del mismo.³²

El medicamento no es totalmente inocuo, presenta algunos efectos secundarios que fluctúan entre 1 y 10%, los más frecuentes son: cefalea, irritación gástrica, fotosensibilidad y vómito. En aproximadamente 0.1 % se ha observado hepatotoxicidad. Este fármaco está contraindicado en el embarazo y en los primeros meses de vida.

Azoles: Imidazoles y Triazoles.

Los antimicóticos azólicos incluyen dos clases generales que son los imidazoles y los triazoles. Ambos comparten el mismo espectro y mecanismo de acción contra los hongos.

Imidazoles .

Mecanismo de acción. Los imidazoles son compuestos sintéticos antimicóticos de amplio espectro, muy efectivos. Son agentes fungistáticos que inhiben el crecimiento mediante la acción sobre la membrana celular y también tienen actividad limitada contra las bacterias gram positivas.

³⁰ Ibidem. p. 31-87, 374

³² Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Vol. 1 y 2, p. 1248-61

Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de esteroides en el ser humano, que los imidazoles.³²

Azoles tópicos³³

Disponibles

Miconazol Clotrimazol
 Econazol Isoconazol
 Tioconazol Bifonazol
 Oxiconazol Sulconazol
 Fenticonazol Itraconazol
 Terconazol Omoconazol
 Ketoconazol

En investigación

Butoconazol Vibunazol
 Alteconazol Croconazol
 Ici-195-739

Azoles sistémicos

Ketoconazol Itraconazol
Fluconazol Saperconazol

Los azoles como grupo han tenido actividad eficaz contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y hongos de la tiña (dermatofitos) en seres humanos.³³

Ketoconazol

Es efectivo en la mayoría de las tiñas, es sumamente útil en tiñas de la cabeza y uñas, se recomienda también en tiñas muy extensas, crónicas y recidivantes, en especial en la tiña de la ingle asociada con candidosis, debido a que este medicamento es de amplio espectro.

El ketoconazol es un medicamento fungistático, y por lo tanto actúa de manera similar a la griseofulvina, es decir, por queratopoyesis, el tiempo de terapia es prácticamente igual, y las ventajas que presentan son: es de amplio espectro y es útil para los casos de micosis mixta (tiña más candidosis) genera menos efectos secundarios, aproximadamente un 1% de los casos tratados refieren cefalea, irritación gástrica y vómito.

Otras: toxicidad hepática (hepatitis quizá como respuesta idiosincrática), cefalea, transtornos menstruales, ftofobia, reacciones alérgicas, con excepcional frecuencia; alopecia, impotencia e incremento de la presión intracraneal.

Esta contraindicado en el embarazo y en los primeros meses de vida.³⁰

Su eficacia es escasa en sujetos inmunodeficientes y en meningitis.³²

Mecanismo de acción: Inhibe al sistema citocromo oxidasa, que causa la 14-desmetilación del lanosterol, el precursores del ergosterol, interfiriendo en la síntesis de este último alterando la permeabilidad de la membrana celular del hongo. Es fungistático ya que es muy activo en la fase de crecimiento del hongo. Se absorbe entre 1-2 h después de la dosis vía oral, alcanza concentraciones séricas de 1.6-6.9 µg/mL.

La eliminación plasmática subsecuente es bifásica. Cerca de 13 % se excreta por la orina, con 2-4% de medicamento sin cambio. El resto es por excreción biliar.

Triazoles.

Los triazoles guardan relación muy estrecha con el ketoconazol. Son nuevos derivados azólicos, se han sintetizado para vía sistémica el itraconazol, fluconazol y saperconazol, y para vía tópica, el terconazol.^{32,33}

Itraconazo

Es un producto oral y al parecer posee menos efectos adversos que el ketoconazol, y su espectro de actividad es más amplio.³²

Se administra oralmente a la dosis de 100 mg/día, con buenos resultados en la mayoría de las tiñas. En niños mayores de 3 años la dosis promedio es de 50 mg/día, aunque todavía no existe una presentación pediátrica (en México).

El itraconazol en general, es un medicamento con pocos efectos colaterales, menores que la griseofulvina y el ketoconazol.

Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis del ergosterol de la pared celular, mecanismo dependiente del citocromo P-450. Alcanza niveles máximos en 3-4 h después de 100 mg vía oral. Tiene una vida media de 1-1.5 días y se elimina de una manera bifásica, principalmente a través de metabolismo hepático, se pueden encontrar metabolitos en orina y heces. No cruza la barrera hematoencefálica.

Efectos adversos. El itraconazol es tolerado adecuadamente a razón de 200 mg/día. Las molestias gastrointestinales a veces impiden utilizar 400 mg/día. En una serie de 189 pacientes que recibieron 50 a 400 mg/día, en 10% de ellos se registraron náuseas y vómito, hipertrigliceridemia; en 6% hipopotasemia; en 5% incremento de la aminotransferasa plasmática; en un 2% erupciones y en un 39%, cuando menos un efecto adverso. A veces la hepatotoxicidad o las erupciones obligan a interrumpir el uso del medicamento, pero es posible corregir casi todos los efectos adversos si se disminuye la dosis. Las dosis de 300 mg

dos veces al día han ocasionado otros efectos adversos como IR, edema de extremidades inferiores, hipertensión y, en pacientes, rabiomíolisis. No se recomienda utilizar por largo tiempo dosis mayores de 400 mg/día

Fluconazol

Inhibe la síntesis de esteroides en la membrana de los hongos y sólo en dosis mayores a las terapéuticas tienen efecto sobre enzimas de mamíferos. Es fungicida, actúan contra mohos y levaduras. Se considera menos tóxico que el ketoconazol.

Está indicado en micosis superficiales y sistémicas, especialmente en endocarditis por *Candida*, candiduria y candidosis bucofaringea, meningitis criptocócica, aspergilosis, coccidioidomycosis y micosis por *Torulopsis glabrata*.³³

Se administra por vía oral y su dosis fluctúa entre 100-150 mg/d y al igual que el itraconazol, presenta pocos efectos secundarios.³⁰

Efectos adversos. A dosis mayores de 200 mg/día, surgen a veces náuseas y vómito. Los sujetos que reciben 800 mg/día pueden necesitar antieméticos y, a veces, es necesaria la vía intravenosa para evitar emesis, lo cual disminuye la disponibilidad del fármaco. Las instrucciones del fabricante en el envase señalan que los efectos adversos en sujetos que reciben el medicamento por más de 7 días, sea cual sea la dosis, incluyen: náusea, cefalea, erupciones cutáneas, vómito, dolor abdominal y diarrea.

Se han señalado casos infrecuentes de muerte por insuficiencia hepática o síndrome de Stevens-Johnson. No se ha dilucidado del todo en estos casos la relación que privó entre las muertes y el tratamiento con fluconazol, pero es prudente estar alerta para detectar los primeros síntomas de tales cuadros e interrumpir el uso del fluconazol si éstos ocurren.

Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo de la lanosterol C-14 desmetilasa, una enzima del citocromo P-450, que inhibe la síntesis de ergosterol de la pared celular. Se administra por vía oral, su absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos, tiene una vida media de 30 h. Noventa por ciento de los niveles séricos estables se alcanza de 4-5 días después de tomarlo diariamente. Penetra a casi todos los tejidos, haciéndolo más útil en infecciones profundas y sistémicas que superficiales. La penetración además tarda hasta 12

días para llegar a ser muy alta. Se excreta por vía renal, aproximadamente 80% de la dosis administrada se recupera en la orina sin cambio.

Alilaminas.

Son un grupo de antimicóticos fungistáticos de reciente creación, tienen buena acción contra la mayoría de dermatofitos y al igual que los imidazoles y triazoles presentan pocos efectos secundarios, los más utilizados son el naftifina y terbinafina, este último se da oralmente a la dosis de 250 mg/d³⁰

Naftifina

Tiene amplio espectro con actividad elevada contra dermatofitos y moderada contra *Candida*. Se usa por vía tópica.³³

Terbinafina

Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de los esteroides fúngicos y causa la acumulación intracelular de escualeno, que resulta en la muerte de la célula micótica. La terbinafina actúa por inhibición de la enzima escualeno-epoxidasa que no está vinculada al sistema del citocromo p-40, y por ello parece no tener una influencia en el metabolismo de hormonas y de otros fármacos. Tiene concentraciones máximas a las 2 h. después de tomar el comprimido, una vida media de distribución de 4.6 h.

Se difunde por la dermis hasta el estrato córneo y a los folículos pilosos. La difusión a la placa ungüeval es después de varias semanas de iniciar el tratamiento (2^o, 3^o semanas). Se elimina en 7 h y no se acumula, aunque la depuración se ve disminuida en insuficiencia hepática o renal. En la presentación en crema se absorbe menos de 5 % y no tiene ninguna acción sistémica. Por vía sistémica tiene poca utilidad en pitiriasis versicolor y candidosis

Efectos secundarios y eventos adversos: En casos serios se ha presentado disfunción hepatobiliar (relación incierta). Causa alteraciones gastrointestinales: sensación de plenitud, pérdida del apetito, dispepsia, náusea, dolor abdominal leve, diarrea y alteraciones del gusto.

³⁰ Ibidem. p. 31-87, 374

Ocasionalmente hay reacciones cutáneas serias como; la erupción morbiliforme. Cuando se aplica tópicamente puede causar ardor, eritema prurito o alergia y se requiere suspender el tratamiento.

Ciclopiroxolamina

Mecanismo de acción. La ciclopiroxolamina es un nuevo agente antimicótico tópico, sintético, de amplio espectro. Es un agente fungistático que inhibe el crecimiento fúngico. Tiene ciertas propiedades fungicidas in vitro.

Sustituto de la piridona para uso tópico. Tiene amplio espectro antimicótico y antibacteriano. Es fungicida y ejerce su efecto por acumulación en las células fúngicas y alteración del transporte de iones y aminoácidos a través de la membrana, lo que conduce a la pérdida de la integridad de dichas células. Inhibe la síntesis de proteínas mejor que la de ergosterol. Tiene capacidad para penetrar en la queratina dura. Se presenta en crema y solución al 1%; se dispone de un barniz para uñas.

Cuando se aplica en la uña, alcanza las concentraciones máximas efectivas hasta después de cuatro semanas de tratamiento.

El fármaco penetra en la piel y llega a los folículos pilosos y glándulas sebáceas, alcanzando la capa córnea.

Está indicada en tiñas de cualquier localización, incluso onicomicosis, así como en candidosis y pitiriasis versicolor.

Reacciones secundarias y eventos adversos: Eritema, ardor local, que ceden sin suspender el tratamiento.³²

³² Ibidem.p. 1248-61

**FALTA
PAGINA**

51

CAPITULO II
METODOLOGIA

II.1 METODOLOGIA

El estudio se llevó a cabo con 50 pacientes provenientes de la Fundación John Langdon Down, durante el periodo de Abril de 1999 a Abril del año 2000 con diagnóstico de SD con edades de 9 a 32 años de ambos sexos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Dentro de este estudio se contemplaron a personas que tienen SD sin importar el grado, posición social y edad y con lesiones sugestivas de micosis, con y sin tratamientos antimicóticos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Dentro de este estudio no se incluyeron a pacientes sin SD y a pacientes sin lesiones o datos clínicos de micosis.

II.2 TOMA DE MUESTRA

La toma de muestras se realizó dependiendo de la zona afectada en la cual se sospechaba que las lesiones eran causadas por hongos patógenos, procediendo de la siguiente manera:

Las muestras de mucosa oral se tomaron con un asa micológica, se realizó un frotis en un portaobjetos; a éstas muestras se les agregó una gota de solución acuosa de hidróxido de potasio al 10%, seguido de un calentamiento ligero, con la finalidad de acelerar el proceso de aclaramiento y de esta forma poder visualizar las estructuras parasitarias y la otra parte se sembró en medio de agar dextrosa de Sabouraud su crecimiento es rápido y se incuban a temperaturas de 25 a 28°C y debiéndose descartar hasta los 15 días.

Para la tiña de la piel cabelluda se recolectaron los pelos cortos, con la ayuda de una lupa y unas pinzas de depilar, se colocaron entre dos portaobjetos y se dividieron en dos partes para su observación y cultivo; cuando no existían pelos cortos como en el caso de las tiñas inflamatorias o los granulomas dermatofíticos de la cabeza, se sugirió tomar escamas y/o pus.

Para la tiña de la piel lampiña, se recolectaron las escamas raspando por medio de dos portaobjetos, de preferencia en el límite de la placa escamosa(borde activo), se colocan entre un porta y cubreobjetos con KOH al 20%; si son muy grandes se deben de fragmentar con un bisturí; la preparación se calienta directamente al mechero para acelerar el aclaramiento y así poder observar las células de descamación parasitadas por hongos, para la otra parte de la muestra se hizo una siembra para el primoaislamiento de los dermatofitos y se utilizó el agar dextrosa de Sabouraud y agar micosel(Sabouraud + antibióticos), las colonias se desarrollan en un tiempo promedio de 10 a 15 días, incubadas a temperatura de 25-28°C, pero deben descartarse hasta los 30 días.

Para las uñas se realizó un raspado con un bisturí bajo la zona de mayor hiperqueratosis, las escamas y fragmentos obtenidos, los cuales se colocaron entre dos portaobjetos para su traslado al laboratorio. Es importante mencionar que en tiñas crónicas, las primeras partes de las muestras a pesar de estar parasitadas, al sembrarse con frecuencia no desarrollan las colonias en los medios de cultivo, probablemente porque las esporas y

filamentos no están viables, porque la muestra se obtuvo de las partes más internas de las uñas; la muestra se dividió en dos partes, una parte se utilizó para poder realizar un examen directo procesándola con KOH al 10% ., seguido de un calentamiento ligero, con la finalidad de acelerar el proceso de aclaramiento de la queratina y de esta forma poder visualizar las estructuras parasitarias y la otra parte se sembró en un medio rutinario para el primo aislamiento tal como el de agar dextrosa de Sabouraud y/o agar micosel (Sabouraud + antibióticos), las colonias desarrollan en un tiempo de 10 a 15 días, incubadas a temperatura de 25 a 28°C, pero deben descartarse hasta los 30 días.

Las muestras de escamas de cuero cabelludo se obtuvieron por medio de un raspado con dos portaobjetos para evaluar la participación de los hongos levaduriformes que siendo biota normal suelen participar en algunas patologías (dermatitis seborreica); la valoración de la participación de estos hongos, radica en observar un incremento en su número y es por esto que en las muestras obtenidas se realizó un frote y se tiñó con la técnica de Gram. Las muestras de orina se dividieron en dos partes, una se colocó en un tubo seco y se centrifugó a 1500 g por 5 minutos, se decantó y se utilizó el precipitado el cual se homogeneizó; y tomando una muestra representativa en un portaobjetos se le puso un cubreobjetos y se observó al microscopio para búsqueda de formas parasitarias de hongos; la otra parte se sembró en un medio de agar dextrosa de sabouraud se observó un crecimiento que iba de 2 a 7 días y se descartaron a los 15 días; el hallazgo de formas fúngicas de parasitación en cualquiera de las muestras anteriormente mencionadas, bastaron para confirmar un diagnóstico de micosis.

Los cultivos que se realizaron tuvieron la finalidad de que se pudieran identificar los agentes etiológicos implicados en estas patologías, al observar crecimiento en estos se procedió a realizar exámenes directos de las colonias micológicas que desarrollaron en los tubos, se realizaron mediante la técnica de la cinta adhesiva ("Scotch") utilizando como colorante de contraste una gota de azul de lactofenol se hicieron observaciones microscópicas con los objetivos de 10x y 40x para identificar las estructuras fungicas y formas de reproducción que orientasen a la tipificación del cultivo; a los aislamientos que no se pudieron identificar con el método anterior se les realizó una resiembra en un medio especial de

Borelli, a las cepas de levaduras se les realizó una tipificación con agar de Biggy y agar de corn meal + tween 80

II.3 FORMATO PARA RECOLECCION DE DATOS.

Frecuencia de micosis en pacientes con SD.

Iniciales del paciente : _____

Edad: _____ años.

Sexo: Masculino ()

Femenino ()

Datos

clínicos: _____

Localización: _____

Evolución: _____

Otras enfermedades: Si () No ()

¿ Cuáles ?

1ª _____

2ª _____

Otros datos de laboratorio : _____

Estudios micológicos:

Examen

directo: _____

Cultivos: _____

Otros: _____

Micosis: _____

Dr. _____

Q.F.B. _____

CAPITULO III

RESULTADOS

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 42 pacientes con síndrome de Down de ambos sexos y diferentes edades, los cuales se dividieron en grupos de acuerdo a la variedad clínica de micosis que presentaban como se mencionan a continuación:

Grupo 1 onicomicosis, grupo 2 Tiña de los pies variedad hiperqueratósica, grupo 3 Tiña de los pies variedad interdigital, grupo 4 Candidosis, grupo 5 Dermatitis seborreica.

Tabla No 1: Onicomicosis

No. pacientes	Sexo	Edad (Años)	Examen directo	Cultivo	Resultado
1	F	8	Negativo	Negativo	Negativo
2	F	10	Negativo	Negativo	Negativo
3	F	10	Blastoconidios	<i>Candida albicans</i>	Onicomicosis por <i>Candida albicans</i>
4	F	10	Negativo	Negativo	Negativo
5	F	10	Filamentos largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
6	F	10	Negativo	Negativo	Negativo
7	M	15	Negativo	Negativo	Negativo
8	M	15	Filamentos largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
9	M	15	Filamentos largos	<i>Candida albicans</i>	Onicomicosis por <i>Candida albicans</i>
10	F	20	Filamentos largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
11	F	15	Negativo	Negativo	Negativo
12	M	13	Filamentos largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
13	F	13	Negativo	Negativo	Negativo
14	F	12	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
15	F	13	Filamentos largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
16	F	15	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
17	M	32	Filamentos en forma de rosario	Negativo	Negativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

18	F	23	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
19	F	20	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
20	M	19	Negativo	Negativo	Negativo
21	M	19	Negativo	Negativo	Negativo
22	F	9	Negativo	Negativo	Negativo
23	M	9	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Onicomicosis por Dermatofitos
24	M	19	Blastoconidios y pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Onicomicosis por <i>Candida albicans</i>
25	F	17	Filamentos cortos y largos	<i>Candida spp</i>	Onicomicosis por <i>Candida albicans</i>

Negativo: lesiones sugestivas de micosis sin hallazgos microbiológicos.

Edad media de pacientes con onicomicosis:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

$$\bar{X} = \frac{8+10+10+10+10+10+15+15+15+20+15+13+13+12+13+15+32+23+20+19+19+9+9+19+17}{25} = 14.48$$

Mediana de las edades de los pacientes con onicomicosis: 15

Moda de las edades de los pacientes que presentaron onicomicosis: 10 y 15

Moda de pacientes con SD que presentarán onicomicosis con relación a los agentes etiológicos que se encontraron fue: *T. rubrum*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Onicomicosis por cultivo:

Sexo	Positivo	Negativo	Total
Masculino	5	4	9
Femenino	9	7	16
Total	14	11	25

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$1 - Pe$$

Po= acuerdos observados

Pe= acuerdos esperados en la hipótesis

A partir de:

$$Po = \frac{a+d}{N}$$

N

$$Pe = \frac{rt+su}{N^2}$$

N²

$$Po = \frac{5+7}{25} = 0.48$$

25

$$Pe = \frac{9(14)+16(11)}{(25)^2} = \frac{126+176}{625} = 0.48$$

(25)²

625

$$K = \frac{0.48 - 0.48}{1 - 0.48} = 0$$

$$1 - 0.48$$

Gráfica No 1. Onicomicosis

Resultados	porcentajes
Negativo (Diagnóstico diferencial)	40 %
Examen directo y cultivo	60%

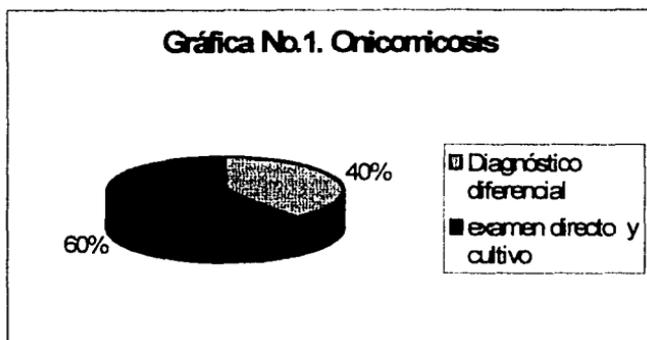


Tabla No 2. Tiña de los pies variedad hiperqueratósica

No pacientes	Sexo	Edad (Años)	Examen directo	Cultivo	Resultado
1	M	15	Filamentos	<i>T. rubrum</i>	Tiña
2	F	20	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Tiña
3	M	13	Negativo	Negativo	Negativo
4	F	19	Negativo	Negativo	Negativo
5	M	15	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Tiña
6	M	19	Negativo	Negativo	Negativo
7	M	19	Filamentos cortos y largos	<i>T. rubrum</i>	Tiña

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Edad media de pacientes con tiña de los pies variedad hiperqueratósica.

$$\bar{X} = \frac{15+20+13+19+15+19+19}{7} = 17.14$$

Mediana de las edades de los pacientes que presentaron tiña de los pies variedad hiperqueratósica: 19

Moda de las edades de los pacientes que presentaron tiña de los pies variedad hiperqueratósica: 19

Moda de pacientes con SD. que presentaron tiña de los pies variedad hiperqueratósica en relación al agente etiológico fue: *T. rubrum*.

Tiña de los pies variedad hiperqueratósica por cultivo

Sexo	Positivo	Negativo	Total
Masculino	3	2	5
Femenino	1	1	2
Total	4	3	7

$$K = P_o - P_e$$

$$1 - P_e$$

P_o = acuerdos observados

P_e = acuerdos esperados en la hipótesis

A partir de:

$$P_o = \frac{a+d}{N}$$

N

$$P_e = \frac{r+s}{N^2}$$

N^2

$$P_o = \frac{3+1}{7} = 0.57$$

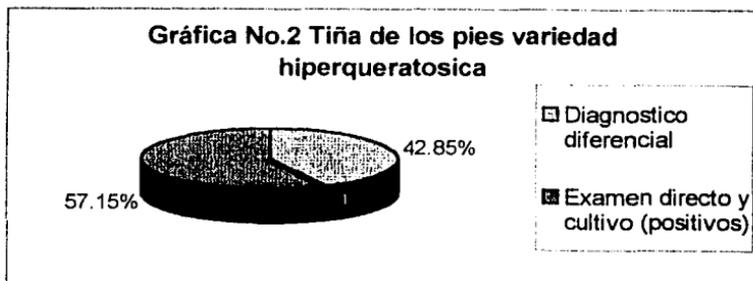
7

$$Pc = \frac{5(4)+2(3)}{(7)^2} = \frac{20+6}{49} = 0,53$$

$$K = \frac{0,57-0,53}{1-0,53} = 0,08$$

Gráfica No 2 Tiña de los pies variedad hiperqueratósica

Resultados	Porcentajes
Negativo (Diagnóstico diferencial)	42.85%
Examen directo y cultivos (positivos)	57.14%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No 3 Tiña de los pies variedad interdigital

No pacientes	Sexo	Edad (Años)	Examen directo	Cultivo	Resultado
1	F	10	Negativo	Negativo	Negativo
2	F	8	Negativo	Negativo	Negativo
3	F	8	Negativo	Negativo	Negativo
4	M	8	Negativo	Negativo	Negativo
5	M	9	Negativo	Negativo	Negativo
6	M	11	Filamentos	<i>T.rubrum</i>	Tiña
7	M	10	Negativo	Negativo	Negativo
8	F	10	Negativo	Negativo	Negativo
9	M	15	Filamentos largos	<i>T.rubrum</i>	Tiña
10	F	18	Filamentos largos	<i>T.rubrum</i>	Tiña
11	M	14	Negativo	Negativo	Negativo
12	M	15	Filamentos artrosporados	<i>T.rubrum</i>	Tiña
13	F	17	Filamentos cortos y largos	<i>T.rubrum</i>	Tiña
14	F	13	Negativo	Negativo	Negativo
15	M	32	Negativo	Negativo	Negativo
16	M	24	Negativo	Negativo	Negativo
17	M	19	Negativo	Negativo	Negativo

Edad media de pacientes con Tiña de los pies variedad interdigital:

$$\bar{X} = \frac{10+8+8+8+9+11+10+10+15+18+14+15+17+13+32+24+19}{17} = 14.17$$

Mediana de las edades de los pacientes que presentaron tiña de los pies variedad interdigital: 13

Moda de las edades de los pacientes que presentaron tiña de los pies variedad interdigital: 8 y 1.

Tiña de los pies variedad interdigital por cultivo:

Sexo	Positivo	Negativo	Total
Masculino	3	7	10
Femenino	2	5	7
Total	5	12	17

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$1 - Pe$$

Po= acuerdos observados

Pe= acuerdos esperados en la hipótesis

A partir de:

$$Po = \frac{a+d}{N}$$

N

$$Pe = \frac{r \cdot s}{N^2}$$

N²

$$Po = \frac{3+5}{17} = 0.47$$

17

$$Pe = \frac{10(5)+7(12)}{(17)^2} = \frac{50+84}{289} = 0.46$$

(17)² 289

$$K = \frac{0.47-0.46}{1-0.46} = 0.01$$

$$1 - 0.46$$

Gráfica No 3: Tiña de los pies variedad interdigital.

Resultados	Porcentaje
Negativo (Diagnóstico diferencial)	70.59%
Examen directo y cultivo (positivos)	29.41%

Gráfica No.3 Tiña de los pies variedad interdigital.



Tabla No 4 Candidosis

No pacientes	Variedad Clínica	Sexo	Edad (Años)	Examen directo	Cultivo	Resultado
1	Oral	M	9	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
2	Oral	M	10	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
3	Oral	M	15	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
4	Oral	F	18	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
5	Oral	F	15	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
6	Oral	M	13	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
7	Oral	M	14	Pseudofilamentos	<i>Candida spp.</i>	Candidosis oral
8	Oral	F	13	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
9	Oral	M	9	Negativo	Negativo	Negativo
10	Oral	M	32	Negativo	Negativo	Negativo
11	Oral	F	19	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
12	Oral	M	9	Pseudofilamentos	<i>Candida spp.</i>	Candidosis oral
13	Oral	M	19	Pseudofilamentos	<i>Candida albicans</i>	Candidosis oral
14	Oral	M	17	Pseudofilamentos	<i>Candida spp.</i>	Candidosis oral
15	Genital	F	15	Negativo	Negativo	Negativo
16	Genital	F	10	Negativo	Negativo	Negativo

Edad media de pacientes con Candidosis oral:

$$\bar{X} = \frac{9+10+15+18+15+13+14+13+9+32+19+9+19+17+15+10}{16} = 14.81$$

16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mediana de las edades de los pacientes que presentaron Candidosis oral: 14.81

Moda de las edades de los pacientes que presentaron Candidosis oral: 9.

Moda de pacientes con SD que presentaron Candidosis oral en relación al agente etiológico: *Candida albicans*.

Candidosis oral por cultivo:

Sexo	Positivo	Negativo	Total
Masculino	8	2	10
Femenino	4	2	6
Total	12	4	16

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$1 - Pe$$

Po = acuerdos observados

Pe = acuerdos esperados en la hipótesis

A partir de:

$$Po = \frac{a+d}{N}$$

N

$$Pe = \frac{r_1 + s_1}{N^2}$$

N²

$$Po = \frac{8+2}{16} = 0,625$$

16

$$Pe = \frac{10(12)+6(4)}{(16)^2} = \frac{120+24}{256} = 0,562$$

(16)² 256

$$K = \frac{0,625 - 0,562}{1 - 0,562} = \frac{0,063}{0,438} = 0,14$$

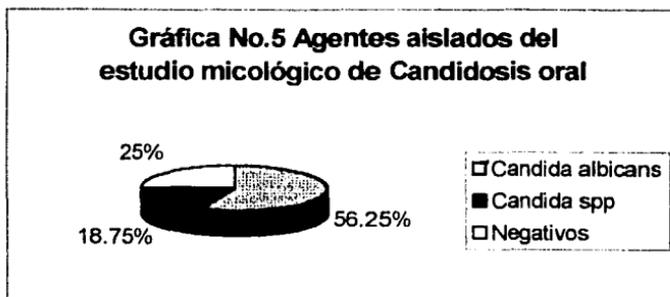
$$1 - 0,562 \quad 0,438$$

Gráfica No 4. Candidosis

Resultados	Porcentajes
Negativo	25%
Examen directo y cultivo (positivos)	75%

Gráfica No.5 Agentes aislados del estudio micológico de Candidosis oral

Resultados de agentes aislados	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	56.25%
<i>Candida spp</i>	18.75%
Negativo (Diagnóstico diferencial)	25%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No 6 dermatitis seborreica

No pacientes	Sexo	Edad (Años)	Examen directo	Cultivo	Resultado
1	M	10	+	P. ovale	Dermatitis seborreica
2	F	13	++	P. ovale	Dermatitis seborreica
3	F	12	+	P. ovale	Dermatitis seborreica

Edades (en años) de los pacientes admitidos en el estudio de frecuencia de micosis en pacientes con SD durante la investigación.

Número (paciente)	Edad (años)	Número (paciente)	Edad (años)
1	5	11	10
2	8	12	10
3	8	13	10
4	8	14	13
5	8	15	17
6	8	16	19
7	9	17	19
8	10	18	19
9	10	19	24
10	10		

Edad media: $5+8+8+8+8+8+9+10+10+10+10+10+10+13+17+19+19+19+24 = 11.8$

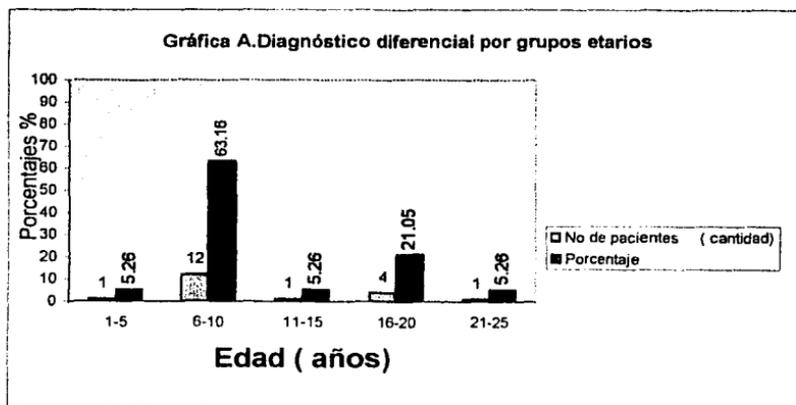
19

Mediana: 10

Moda: 10

Tabla A. Diagnóstico diferencial por grupos etarios

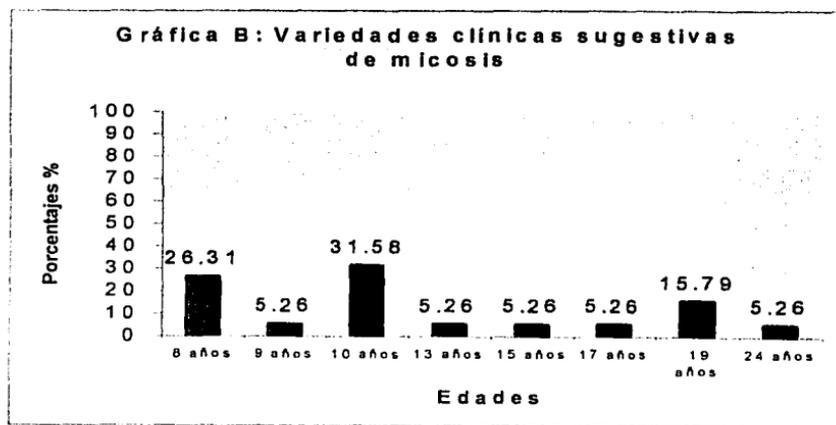
Edad	No de pacientes (cantidad)	Porcentaje (%)
1 - 5	1	5.26
6 - 10	12	63.16
11 - 15	1	5.26
16 - 20	4	21.05
21 - 25	1	5.26



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla B: Variedades clínicas sugestivas de micosis

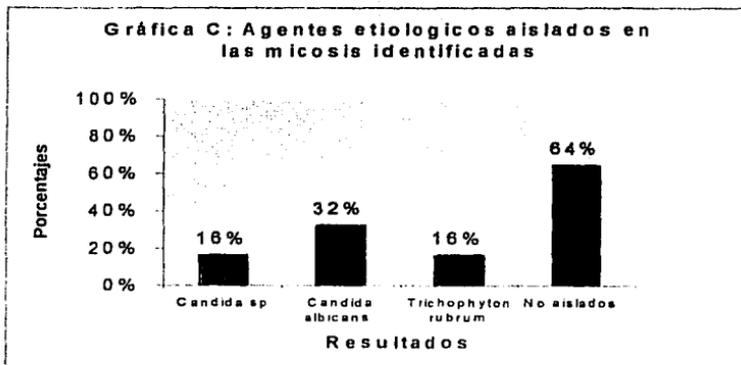
Resultados : Pacientes por edades	Porcentajes
8 años	26.31%
9 años	5.26%
10 años	31.58%
13 años	5.26%
15 años	5.26%
17 años	5.26%
19 años	15.79%
24 años	5.26%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla C: Agentes etiológicos aislados en las micosis identificadas

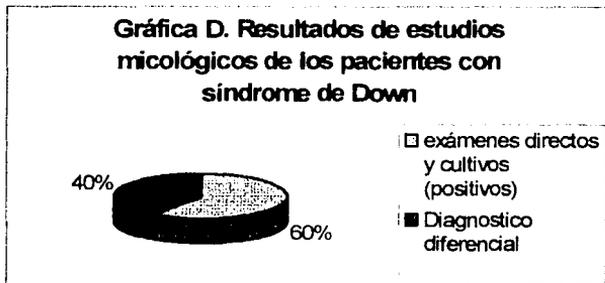
Resultados	Porcentajes
Candida sp	18%
Candida albicans	32%
Trichophyton rubrum	16%
No aislados	64%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla D: Resultados de estudios micológicos de los pacientes con síndrome de Down

Resultados	Porcentajes
Exámenes directos y cultivos (positivos)	60%
Negativos (Diagnóstico diferencial)	40%



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO IV
DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se llevó a cabo el estudio de frecuencia de micosis en pacientes con SD con duración de un año para estudiar las diferentes micosis que se presentan en estos pacientes. Se observó que los pacientes presentaban lesiones sugestivas de micosis, por lo tanto, se les tomaban muestras de estas lesiones para estudio, por ejemplo se observaron zonas de descamación de las uñas de los pies (probables onicomycosis), se efectuaron pruebas micológicas de rutina a las muestras, y en caso de no obtenerse de estas una parasitación por hongos de las zonas en estudio, a estos pacientes únicamente se les tomó la muestra para poder realizarles un diagnóstico diferencial.

Se estuvo investigando dentro del lugar de estudio que otras actividades realizaban los pacientes que pudieran establecerse como factores predisponentes; se sabe la humedad y el calor son factores predisponentes para esta parasitación y al llevarse a cabo el estudio, el mayor número de pacientes practicaban natación. Otro aspecto que se pudo observar en este estudio fue la fuente de infección; se sabe que algunas fuentes de infección pueden ser la tierra, el contacto directo con de animales tiñosos entre otros, ya que las esporas de estos hongos pueden transportarse a través del aire o por fomites como sábanas, almohadas, cepillos, peines, zapatos, toallas, etc. Otra fuente de infección puede ser también la transmisión directa de hombre a hombre, con respecto a esto se puede observar la capacidad de diseminación de las esporas y de la diversidad de las fuentes de infección. El solo contacto de las esporas de los dermatofitos con la piel y anexos es capaz de generar la enfermedad, se observó que las tiñas se pueden presentar en todas las edades y en ambos sexos; se sabe que la tiña de los pies, uñas e ingle son comunes en los adultos y raras veces se presentan en niños, en el estudio que se llevó a cabo la mayor parte de los pacientes (niños-jovenes) presentaban este tipo de tiñas, pero no se pudo realizar una investigación más a fondo de las actividades diarias de los pacientes por lo que no se descartan los malos hábitos higiénicos, el hacinamiento, el uso de zapatos cerrados, ropa sintética etc.

En cuanto a la candidosis oral que se presentó en dicha investigación como se menciona en la tabla No.4, durante el estudio se llevó a cabo el análisis siguiente: Diversas especies de *Candida* son componentes de la biota normal del cuerpo, se presentan desde los

primeros días del nacimiento y tienen una fuerte predilección hacia las mucosas. Se puede encontrar en el tracto gastrointestinal, habitando la boca, laringe y faringe; su número se puede incrementar por múltiples factores como una simple falta de aseo bucal, se sabe que la candidosis es una clásica enfermedad oportunista que requiere de factores predisponentes, la mayoría de veces se origina de manera endógena casi siempre atribuible a dos procesos:

- ✓ Por el desequilibrio de la flora microbiana, que hace que se llegue a incrementar la presencia de levaduras como *Candida*, esto se puede deber a cambios de pH, acúmulos de nutrientes como el glucógeno o por disminución de la biota bacteriana por antibióticos.
- ✓ Por enfermedades o procesos que influyan en la respuesta inmune, sobre todo a nivel celular, por ejemplo defectos en los polimorfonucleares y células T y B.
- ✓ Los casos exógenos siempre se inician por el ingreso al organismo de grandes cantidades de levaduras.

La candidosis es una de las infecciones más frecuentes que atacan al hombre, su nivel de profundidad o sistematización no depende tanto del agente etiológico en sí, sino del factor predisponente con el que se asocie.

Las variedades clínicas que se presentan son las siguientes:

<i>Candidosis</i>	<i>Tipo clínico</i>
Mucocutánea	<ul style="list-style-type: none"> • Oral • Genital • Gastrointestinal • Broncopulmonar <p>Mucocutánea-crónica</p>
Cutánea	<ul style="list-style-type: none"> • Intértrigos • Onicomycosis • Del área del pañal • Pustulosis • Granuloma
Sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Septicemia • Tracto urinario • Meningitis • Endocarditis

Dentro de esta investigación se encontraron casos únicamente de candidosis mucocutánea como a continuación se describen:

Candidosis oral:

Es comúnmente llamada algodoncillo, trush o muguet, es frecuente en niños recién nacidos por su bajo pH, y se obtiene por un fuerte inoculo de la madre a través del canal del parto, sobre todo cuando ésta ha presentado candidosis vaginal en el último tercio del embarazo. En los adultos se manifiesta en diabéticos o posteriores a tratamientos antibacterianos prolongados.

Básicamente se presenta en lengua (glositis), pero puede afectar también encías, paladar o invadir toda la boca (estomatitis). La morfología típica es de placas pseudomembranosas, cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso, que simulan restos de leche o crema. La sintomatología más común es ardor y dolor, que por lo general impiden la alimentación sobre todo en los niños. En este estudio se tuvo un 75 % presente en estos pacientes, como se menciono anteriormente que la Candida es biota habitual de la mucosa

pero el incremento en este estudio se relaciona con lo que se sabe que una fuente de incremento de *Candida* por una falta de aseo bucal, por lo cual los estados inmunológicos de los individuos con SD indican que hay más susceptibilidad a una variedad de infecciones oportunistas como se observó en este estudio el porcentaje elevado de dicha micosis.

En cuanto a la onicomicosis de los pies, se observó en este estudio que se encuentra presente este tipo de micosis en un 60% de los pacientes siendo que se sabe que este tipo de micosis se presenta en adultos y raras veces en niños, sin embargo el porcentaje encontrado fue mayor, siendo los varones más susceptibles a esta infección micótica, es probable que esto se deba a la falta de higiene y cuidado en algunos pacientes con esta alteración cromosómica, aunado con esta infección micótica la tiña de los pies (variedad hiperqueratósica e interdigital).

CONCLUSIONES:

- ✓ No todos los pacientes presentaban micosis a pesar de que su sistema inmune es deficiente.
- ✓ Se observó que algunos presentaban probables micosis y al realizar el examen directo y cultivo se encontraron negativos, en esos casos se tomo como un diagnóstico diferencial.
- ✓ Por el tipo de actividades que realizaban en la escuela (natación) se observó que esto fue una de las causas de que presentaran onicomycosis y por medio de fomites se propagara la parasitación entre los alumnos.
- ✓ Los hallazgos corresponden en su mayor parte a los descritos en la literatura, sin embargo la onicomycosis ocupó el primer lugar en frecuencia; fue de bastante consideración y afectó en la mayor parte de los casos las 10 uñas de los pies. Es probable que esto se deba a la falta de higiene y cuidado que se tiene en estos pacientes, en segundo lugar la Candidosis oral seguida de la Tiña de los pies variedad hiperqueratósica e interdigital.
- ✓ Se observó que los tipos de micosis que se presentaron fueron: onicomycosis, tiña de los pies (var. plantar e interdigital) y candidosis oral. Los agentes causales aislados que se encontraron fueron: *T. rubrum* y *Candida albicans*.
- ✓ En el SD se debe explorar en forma exhaustiva la piel en busca de estas dermatosis.
- ✓ Por medio de esta investigación y apoyándose estadísticamente en la razón de momios de prevalencia se pudo observar que la prevalencia de micosis presentes en pacientes con SD son en pacientes del sexo masculino ya que, se pudo observar que por utilizar zapato cerrado (en especial zapato deportivo) se tiene un medio más favorable, y aunado a su sistema inmune deficiente se presentó con más frecuencia la onicomycosis siendo su agente causal aislado *T. rubrum*.
- ✓ Se observó a través de esta investigación que las micosis en pacientes con SD se presentan muy a temprana edad.

APENDICE

MATERIAL

- ✓ Algodón absorbente
- ✓ Anillo metálico
- ✓ Asa bacteriológica
- ✓ Cinta adhesiva (Scotch) transparente
- ✓ Cubreobjetos
- ✓ Embudo de vidrio de tallo largo
- ✓ Etiquetas
- ✓ Gradillas metálicas para tubos
- ✓ Hisopos estériles
- ✓ Matraces Erlenmeyer de 250 ml
- ✓ Mechero Bunsen
- ✓ Papel de estrasa
- ✓ Pinzas de Mohr
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Probetas de 100 y 500 ml
- ✓ Soporte universal
- ✓ Tela de asbesto
- ✓ Tubos de 13 X 100

EQUIPO

- ✓ Autoclave
- ✓ Balanza granataria
- ✓ Estufa
- ✓ Incubadora de 28°C
- ✓ Microscópio óptico
- ✓ Refrigerador

- ✓ Agua destilada
- ✓ Azul de lactofenol
- ✓ Etanol

MEDIO DE CULTIVO.

- ✓ Agar dextrosa de Sabouraud
- ✓ Agar micosel
- ✓ Agar de Biggy

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Zuhair K.Ballas, Ronald G. Davidson, Carole M. Meyers, et al. *EL manual Merck*, 9na. Edición, Mosby, Barcelona.España, p. 2528-9 y 2543.
2. Coleman M.Down's syndrome.*Pediatr Annals*, 1987.;7:90-103.
3. Pueschel SM, Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am. J. Med. Gen.* 1990; suppl 7:52-56.
4. Cooley W.C. and Graham JM. Down syndrome- an update and review for the primary paediatrician.*Clin Paed* 1991;30(4):233-253.
5. Baird PA. Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; 110:849-54
6. Levinson A, Friedman, stamps F. Variability of mongolism.*Pediatrics* 1955; 16:43-53.
7. Butterworth T, Streaan LP, Beerman H, et al.Syringoma and mongolism. *Arch Dermatol* 1964; 90: 483-7.
8. Moschella SL, Hurler HJ, eds.Dermatology, vol 2.Philadelphia:WB Saunders,1985:1273.
9. Arendorf TM,Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of oral Biology* 1980;25:1-10.
10. Samaranyake LP.Holmstrup P. Awte and AIDS-related candidoses, Samaranyake LP, MacFarlane TW(eds), oral Candidosis, wright, 1990; 133-155.
11. Epstein CJ:The consequences of Chromosome Imbalance. Principles, Mechanism, and Models. New York. Cambridge University Press, 1986.
12. Ugazio AG, Maccario R, Not arangeb LD, Burgio GR: Immunology of Down syndrome: A review. *Am. J. Med. Genet .Suppl.* 7:204,1990.
13. Bratisl Lek Listy, Down's syndrome effect of increased gene expression in chomosome in chromosome 21 on the function of the immune and nervous system, *PubMed* 1997 Apr; 98(4):221-8.
14. Epstein CJ, Epstein LB: T-lymphocyte function and sensitivity to interferon in trisomy 21.*Cell immunol* 51:303, 1980.

15. Henry B. John, "Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio, 9na. Edición, Masson-Salvat medicina, Barcelona, España; 1129-32, 1178-9.
16. Burgio GR; Ugazio A; *et al*: Down syndrome; a model of immunodeficiency. *Birth defects*. 1983; 19:325-7.
17. Franceschi C, Licastro F; *et al*: T and B lymphocyte subpopulations in Down syndrome. *J. MENT DEFIC. RES.* 1978; 22:179-191.
18. Lockitch G; Puterman M; *et al*: Infection and immunity in Down syndrome. A trial of long-term low oral doses of zinc. *J. PEDIATR* 1989; 114: 781-7
19. Baird P.A, y Sadounick. A.D.: Life expectancy in Down syndrome. *J. PEDIATR*. 1987; 110: 849-854.
20. Spina C.A ; Smith D; *et al* : Altered cellular immune functions in patients with Down's syndrome. *AM.J.DIS.CHILD.* 1981;135: 251-5
21. Scoggin Ch.H; y Patterson D.: Down's syndrome as a model disease. *ARCH.INTERN.MED.* 1982; 142: 462-4
22. Lockitch G; Singh V.K; *et al*: Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *PEDIATR RES.* 1987, 22:536-540.
23. Dyke D. C ; y Gahagan Ch. A. : Down syndrome abnormalities and problems. *CLINICAL PEDIATRICS.* 1988; 27: 415-8.
24. Scherbenke J. M , Benson PM, Rotchford JP *et al*; Cutaneous and ocular manifestation of Down syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol* 1990; 22:933-8
25. Smith JB, Hogan DJ, Glass LF, Fenske NA. Multiple collagenomas in a patient with Down syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol* 1995;33(5 part 1):835-7.
26. Zeligman I, Scaloa SP, Dermatologic manifestations of mongolismo. *Arch. Dermatol.* Syphilol 69:342-4, 1954.
27. Bondi S. Dermatología, Diagnóstico y tratamiento, 1993, p. 113-348.
28. Diccionario terminológico de ciencias médicas, Barcelona-España, 13ª. Edición, Ed. Masson, 1992
29. Amado S. Lecciones de dermatología, Méndez editores, México, 9na edición, 1978, 63-74.
30. Bonifaz A. Micología médica básica, Méndez editores, México, 1990, 31-87, 374
31. Platt LD and Carlson DE, Prenatal diagnosis- when and how, *NEJM*, 1992;327(9):636-8

32. Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª edición, Vol. 1 y 2, Mc Graw-Hill, Interamericana, México, 1996; p.1248-61
33. Arenas R, Micología médica ilustrada, Interamericana- Mc Graw Hill, México, 1993, p 57-75, 372-3
34. Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch. Dermatol.*, 1976; 112:1397-9
35. Whittingham S. Pitt DB, Shharma DB. Et al. Stress deficiency of the T- lymphocytes system exemplified by Down syndrome. *Lancet*, 1997: 163-6
36. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG et al. Inminological features of Down's syndrome: a review. *J. Intellectual Disability Research*, 1993;37:543-551
37. Siegel, M (1948) Susceptibility of mongoloids to infections, I. Incidence of pneumonia, influenza A, and shigella dysenteriae (sonne) *Am. J. Hyg.* 48-53
38. Deaton J.G (1973) Mortality rate and causes of deathamong institutionalised mongols in Texas. *J. Ment. Detie. Res.* 17,117
39. Butterworth T, Strean L, Beerman H et al. Syringomas and mongolism. *Arch. Dermatol.* 1964;90:483-7
40. Ewing J.A.: The association of oligophrenia and dyskeratoses: A Clinical investigation and an inquiry into its implications, *Am. J. Ment.deficiency* 60: 98-114, 307-319, 575-81, 799-812, 1955-6
41. DuVivier A, Munro DD: Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome *Br. Med* 5.1:191-2,1975
42. Benda, CE, Mongolism and Cretinism : A study of the clinical manifestations and the general pathology of pituitary and thyroid deficiency, New York, Grune and Stratton,1946,200-206
43. Maron M, Tyler W, Marks V.Calcinosis cutis associated with syringomas: A transepidermal elimination disorder in a patient with Down syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;32:372-5
44. Velthuis PJ, et al. Treatment of onychomycosis with terbinafine in patients with Down's syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1995 jul;133(1): 144-6

45. Carlstedt K, et al, Oral carriage of *Candida* species in children and adolescents with Down's syndrome. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 1996 Jun;6(2):95-100
46. Finn OA, Grant PW, Mc Calium DI, et al, A singular dermatosis of mongols. *Arch. Dermatol.* 1978;114:1493-4
47. Kersting DW, Rappaport IF: A clinicopathological study of the skin in mongolism. *Arch.dermatol.*77:319-323,1958.
48. Rotchford JP, Hyman AB. Extreme hyperkeratotic psoriasis in a mongoloid. *Arch. Dermatol.*1961;83:127-130
49. Fisher EW, et al. Laryngeal candidiasis: a cause of airway obstruction in the immunocompromised child. *J. Laryngol.* Otol.1992 Feb;106(2):168-70.
50. Kopec AV, Levine N. Generalized connective tissue nevi and ichthyosis in Down's syndrome. *Arch. Dermatol.*,1979;115:623-4
51. Gupta AK, et al. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997 Mar;36(3Pt 1):395-402
52. Quentin N.M.Russel S. Et al, Bacteriología y micología medicas, 2ª edición, Interamericana, Philadelphia- Pennsylvania, 1991,p.139,646-664.
53. Dr.Tillerson D, Dr Conant, et al, Micología, 3era edición, Interamericana, México 1972, p:455-490.
54. Thompson SJ, et al, Genética médica, 3era. Edición, Salvat, España 1985,p 182-191
55. Solari AJ, Genética humana, 2da. Edición, Médica Panamericana, Madrid-España,1999,p: 8-11,282-8.
56. Lisker YR, Armendaris SS, et al. Introducción a la genética humana, Manual moderno, México D.F; 1994, p: 169-172,226-236.
57. Bellanti JA, Inmunología, 3era. Edición, Interamericana, 1986, p:357-364.
58. Rippon JW, Micología médica, 3era edición, Interamericana-Mc Graw Hill, Philadelphia-Pennsylvania, 1990, p: 3-7274-281.
59. Roitt I, Inmunología fundamentos, 9na edición, Médica panamericana, Argentina-Madrid(España), 1998,35-8
60. López MR, Mendez Tovar LJ, et al, Micología médica-procedimientos para el diagnóstico de laboratorio, Trillas, México 1995,p:31-9,99-107

61. Nora JJ, Fraser F, *Genética médica: principios y práctica*, La prensa médica mexicana, México, 1980, p: 6-32
62. Stites PD, *Inmunología básica y clínica*, 7ª edición, Manual moderno, México D.F., 1993, p: 66-9, 777-790.

 INDICE

A		H	
ANTECEDENTES HISTORICOS	8	HIPOTESIS	7
APENDICE	83		
ASPECTOS CLINICOS	33	I	
ASPECTOS INMUNOLOGICOS	24	INDICE	91
		INTRODUCCION	1
B			
BIBLIOGRAFIA	86	J	
		JUSTIFICACION	5
C			
CONCLUSIONES	81	M	
CRITERIOS DE EXCLUSION	53	MARCO TEORICO	1
CRITERIOS DE INCLUSION	53	METODOLOGIA	52
		MICOLOGIA	12
D			
DEFINICION DEL PROBLEMA	4	O	
DIAGNOSTICO	41	OBJETIVOS	6
DISCUSION	77		
		R	
F		RESULTADOS	59
FORMATO PARA RECOLECCION			
DE DATOS	57	T	
		TRATAMIENTO	41
		TOMA DE MUESTRAS	51