

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

OFICINA DE GRADOS Y TÍTULOS



PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL

ÁREA DE ESTUDIO: FARMACOLOGÍA

TÍTULO: TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIFUNGICA EN ESTOMATOLOGÍA

AUTOR: DIEGO ALONSO BADILLO MACEDO

ASESOR: MG. CARLOS TEMOCHE ROSALES

LIMA, 2017

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
II.- GENERALIDADES DE LOS HONGOS	4
III.- MICOSIS	5
IV.- MICOSIS BUCAL.....	7
4.1.- MICOSIS OPORTUNISTAS.....	9
4.1.1. CANDIDIASIS O CANDIDOSIS.....	9
4.1.2.- MUCORMICOSIS.....	15
4.1.3.- CRIPTOCOCOSIS	17
4.1.4.- ASPERGILOSIS.....	19
4.2.-MICOSIS SISTEMICAS	21
4.2.1.- HISTOPLASMOSIS.....	21
4.2.2.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS	22
4.2.3.- COCCIDIOIDOMICOSIS	24
V.- ANTIFUNGICOS.....	25
5.1- CLASIFICACION	26
5.1.1.- POLIENOS.....	27
5.1.2.- AZOLES.....	28
5.1.3.- ALILAMINAS	28
5.1.4.- LIPOPEPTIDOS	29
5.1.5.- PRIRIMIDINAS FLUORADAS	30
5.2.- CLASIFICACION DE LOS ANTIFUNGICOS SEGÚN SU SITIO DE ACCION.....	30

5.3.- ANTIFUNGICOS MÁS USADOS EN MUCOSA ORAL	31
5.3.1.- ANFOTERICINA B	31
5.3.2.- NISTATINA	35
5.3.3.- MICONAZOL	36
5.3.4.- FLUCONAZOL	37
5.3.5.- ITRACONAZOL	39
5.3.6.- VORICONAZOL	41
5.3.7.- POSACONAZOL	44
5.3.8.- FLUCITOSINA	45
5.3.9.- CASPOFUNGINA	46
VI.- CONCLUSIONES	48
VII.- BIBLIOGRAFIA	49

DEDICATORIA

**Este trabajo dedico a mis padres, por su apoyo incondicional,
a mi hijito Fabiancito, que siempre alegra mi día con su tierna
sonrisa y a mi familia, en especial a la madre de mi hijo.**

I.- INTRODUCCION

El presente trabajo de investigación se refiere al tema de la terapia farmacológica antifúngica en estomatología, que se puede definir como la utilización de sustancias químicas para el tratamiento de enfermedades infecciosas fúngicas que se manifiestan en la cavidad oral.

En los últimos años, han ido aumentando las enfermedades producidas por hongos, sobre todo los microorganismos oportunistas, esto es debido al incremento en el número de pacientes con ciertas condiciones como: los tratados con inmunosupresores por trasplante, con potentes antibióticos de amplio espectro, uso prolongado de esteroides, enfermedades hematológicas, metabólicas, oncológicas y la aparición de enfermedades debilitantes, como es el caso del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Ante todo este problema que afecta la salud del hombre, se ha visto en la necesidad de desarrollar antifúngicos cada vez más ideales, por ejemplo que presente alta especificidad frente a la célula fúngica y nula afinidad por las células del huésped, principalmente; a pesar de ser un avance lento si lo comparamos con los antibacterianos, ya que las células fúngicas y humanas presentan gran similitud, y esto proporciona una mayor posibilidad de aparición de efectos secundarios, tóxicos.

Es así, que por todo lo mencionado, la finalidad del presente trabajo es la de conocer y presentar los principales antifúngicos para poder escoger la opción terapéutica más efectiva; además la de reconocer las más frecuentes micosis que se manifiestan en boca. A fin de estar lo suficientemente capacitado cuando nos enfrentemos a situaciones patológicas.

RESUMEN

Las infecciones fúngicas o micosis pueden causar diversos tipos de lesiones tanto leves como severas, logrando ser en ocasiones mortales. La micosis se puede dividir en superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas. Estas dos últimas son frecuentes en cavidad bucal ya sea originados de manera primaria o secundaria, es decir por diseminación.

Dentro de las micosis oportunistas, y también sistémica, encontramos a la infección fúngica más frecuente en boca, la candidiasis. Además existe una enfermedad frecuentemente fatal y de rápida progresión como la mucormicosis, presente en huéspedes inmunocomprometidos como los diabéticos. Otros oportunistas como la aspergilosis o criptococosis se pueden manifestar en condiciones desfavorables. Pero existen otras micosis como las sistémicas que no dependen del estado inmunitario para provocar patologías, entre ellas tenemos: histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis; son frecuentes en zonas tropicales y subtropicales, donde constituyen zonas endémicas.

Es así, que por todo el problema que afecta la salud del hombre mencionado anteriormente, se debe presentar y dar a conocer los principales antifúngicos para escoger la opción terapéutica más efectiva. Los cuales son sustancias químicas utilizadas para inhibir el crecimiento o destruir a los hongos; donde el ergosterol, de su membrana celular, juega un rol muy importante; porque es ahí donde actúan la mayoría de estos fármacos.

La clasificación de los antimicóticos se puede dividir en base a su estructura química o también de acuerdo con el sitio de acción. Para el tratamiento antifúngico en la mucosa oral, se puede actuar de forma tópica o sistémica, dependiendo de la localización y/o gravedad de la enfermedad. Entre

los fármacos tópicos más usados tenemos: nistatina y miconazol; y en los fármacos sistémicos: anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, flucitosina y caspofungina.

PALABRAS CLAVES: infección fúngica, cavidad bucal, micosis oportunista, micosis sistémica, antimicóticos tópicos y sistémicos.

ABSTRACT

Mycosis or fungal infections can cause many types of injuries, both minor and severe, managing to be fatal in some cases. Mycosis can be divided into superficial, subcutaneous, systemic and opportunistic. These two latest are common in oral cavity as it originated from primary or secondary, by spread.

Within the opportunistic, and also systemic Mycosis, we find the most frequent in the mouth, candidiasis fungal infection. There is also a disease often fatal and fast progression known as mucormycosis, present in immunocompromised hosts as diabetics. Other opportunists such as aspergillosis or cryptococcosis may be manifested in unfavorable conditions. But there are other mycoses as the systemic that do not depend on the immune status to cause diseases among them we have: histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and coccidioidomycosis; they are common in tropical and subtropical areas, where they are endemic areas.

So, why all the problem which affects the health of the man above, should be presented and make known antifungal principals to choose the most effective treatment option. Which are chemicals used to inhibit the growth or destroy fungi; where the ergosterol, of their cell membrane, plays a very important role; because that is where most of these drugs act.

The classification of antifungals can be divided based on their chemical structure or also according to the site of action. To antifungal treatment in oral mucosa, may act either topical or systemic,

depending on the location and severity of the disease. Among the most commonly used topical drugs: Nystatin and miconazole; and systemic drugs: amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, flucytosine and caspofungin.

KEY WORDS: Fungal infection, Oral cavity, Opportunistic Mycosis, Systemic Mycosis, Topical and Systemic Antifungals.

II.- GENERALIDADES DE LOS HONGOS

Los hongos son organismos de organización celular eucariota, aerobios, heterótrofos y se reproducen sexual y asexualmente. Tienen forma filamentosa o levaduriforme y pueden crecer con ambas formas y se les denominan dimórficos ^(1, 2,3)

El ergosterol se localiza en casi todos los hongos y debido a que es una sustancia elemental en la estructura de la membrana celular fúngica, muchos antimicóticos actúan a nivel de su síntesis y captación. ⁽¹⁾

Los hongos se clasifican dentro del reino Fungi y los patógenos para el ser humano están incluidos en tres phyla: Basidiomycota, Ascomycota y Zygomycota, fuera de esta clasificación encontramos a los hongos mitospóricos (Deuteromycota). ⁽³⁾

Los hongos patógenos primarios y oportunistas son en promedio 300 especies de un total de 100 000 que existen en el reino Fungi. ⁽¹⁾

Los hongos pueden producir una diversa variedad de enfermedades en el hombre que se clasifican en cuatro grupos: a) micetismos, procesos causados por la ingestión de setas venenosas; b) micotoxicosis, procesos causados por la ingesta de alimentos contaminados con toxinas producidas por algunos hongos; c) alergias, causadas por la sensibilización a antígenos

fúngicos y d) micosis, enfermedades infecciosas causadas por los hongos que invaden directamente los tejidos. (3)

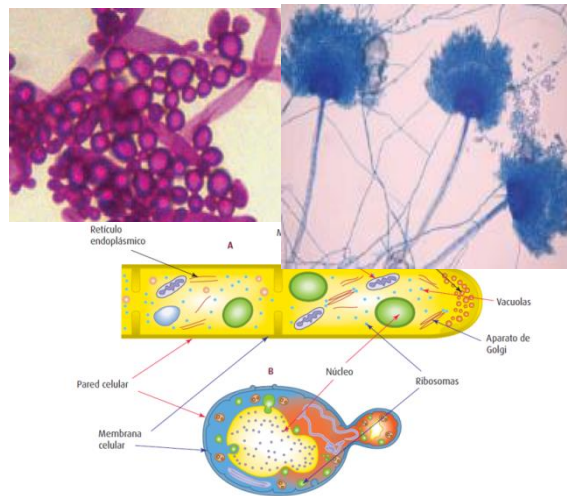


Figura 2-1 Células fúngicas: Fragmento de hifa A y levadura B (Tomada y modificada de Arenas R, *Micología médica ilustrada*, McGraw-Hill-Interamericana, 2008.)

Diferencias en las formas de una levadura (sup. Iz.) Y un hongo filamentoso (sup. der.); y estructuras internas (abajo). (1)

III.- MICOSIS

Es la infección causada por hongos y se puede dividir en cuatro grupos principales. Los niveles de defensa humana pueden desequilibrarse y permitir una vía de infección. (4)

CLASIFICACIÓN DE LA MICOSIS			
SUPERFICIALES	SUBCUTANEAS	SISTEMICAS	OPORTUNISTAS
DERMATOFITOSIS PITIRIASIS TIÑA NEGRA	ESPOROTRICOSIS SUBCUTANEA MICETOMA	HISTOPLASMOSIS COCCIDIOIDOMICOSIS PARACOCIDIOIDOMICOSIS BLASTOMICOSIS	CANDIDOSIS CRIPTOCOCOSIS MUCORMICOSIS ASPERGILOSIS

Tabla que presenta la clasificación en general de la micosis. (1)

Según el poder infectivo, los hongos pueden dividirse en patógenos primarios y en hongos oportunistas. En el caso de los patógenos primarios, su mayor virulencia hace que no dependan del estado inmunitario del paciente para provocar patología a diferencia de los hongos oportunistas que si dependen. ⁽²⁾

Los hongos endógenos se encuentran en piel y mucosas de individuos sanos y, sólo en estados especiales del huésped se convierten en patógenos, por ejemplo, *Cándida*. Los hongos exógenos viven fuera del ser humano y penetran por vía aérea o cutánea; algunos son parásitos obligatorios (dermatofitos) y otros son saprobios (*Aspergillus*, *Mucor*) y ocasionalmente se convierten en patógenos. Algunos son cosmopolitas y otros están delimitados a zonas endémicas (*Histoplasma*, *Coccidioides immitis*). ⁽⁵⁾

Las micosis superficiales son causadas por diversos grupos de hongos patógenos para el hombre, que colonizan las estructuras queratinizadas, es decir estrato córneo, pelo, uñas y/o las mucosas. Pueden vivir en el organismo humano como saprofitos o parásitos. ⁽⁶⁾

Se clasifican, en dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidiasis mucocutánea, con una prevalencia mundial del 20-25%. La principal levadura es *C. albicans*, causante de la mayoría de las infecciones mucocutáneas. En el 80% de los individuos sanos forma parte de la flora saprofita de mucosas y, a veces, de la piel. ⁽⁷⁾

En las micosis subcutáneas, la transmisión ocurre por implantación traumática, habitualmente por pinchazos con astillas y espinas, de hongos que se encuentran en el suelo y en la superficie de arbustos y árboles (esporotricosis). ⁽³⁾

Las infecciones micóticas sistémicas, presentan una puerta de entrada al cuerpo como las mucosas o un órgano interno como el pulmón, senos paranasales o el tracto gastrointestinal , cuya diseminación es por vía linfohemática.

Las micosis sistémicas por patógenos verdaderos, son en general producidas por hongos dimorfos, y producen infección en huéspedes con situación inmunológica normal. ⁽⁸⁾

El contacto inicial suele originarse por inhalación del hongo, y causa síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden variar según el estado subyacente del huésped, y se agravan en estado de inmunodeficiencia.

Las micosis sistémicas oportunistas afectan a personas que presentan neutropenia asociada con una enfermedad o que padecen enfermedades graves como el SIDA. ⁽⁸⁾

IV.- MICOSIS BUCAL

La cavidad oral es una de las localizaciones más frecuentes por infecciones fúngicas en el ser humano. La aparición de estas infecciones puede ser el resultado de:

a) una proliferación desequilibrada de microorganismos comensales de la boca, candidiasis,

b) una inoculación directa de agentes fúngicos, como ocurre en la esporotricosis,

c) una diseminación hemática de hongos que entran al organismo por inhalación y luego infectan los pulmones, alcanzando a través de la sangre la cavidad oral, dando lugar a diferentes alteraciones que se manifiestan en la mucosa oral y en los huesos maxilares, como ocurre en la paracoccidioidomicosis.

El desarrollo de la micosis bucal, probablemente esté relacionada con las condiciones de humedad, temperatura, pH, microtraumatismo y otras características inherentes a esta zona anatómica. ⁽⁹⁾

Entre los factores predisponentes más importantes que pueden desencadenar la infección tenemos:

- Desequilibrios en la microbiota local por tratamiento con antimicrobianos.
- Presencia de dispositivos dentales removibles (prótesis dentales, retenedores).
- Malabsorción/desnutrición.
- Malignidad como leucemias o linfomas.
- Quimioterapia.
- Trastornos endocrinológicos.
- Cambios de la inmunidad local (disminución salival)
- Alteraciones de la inmunidad sistémica ("VIH").
- Terapias inmunosupresoras mediante el empleo de ciclosporinas y esteroides tópicos y sistémicos. ⁽¹⁰⁾

La mayoría de micosis de la cavidad bucal son causadas por levaduras del género *Cándida* que se encuentran normalmente en las mucosas humanas. Las micosis causadas por hongos exógenos como *Aspergilosis*, afectan con menor frecuencia y lo hacen habitualmente después de una infección pulmonar primaria. ⁽¹¹⁾

A continuación se presenta un pequeño resumen de las micosis más importantes agrupadas en dos: micosis oportunistas y micosis sistémicas con manifestaciones en cavidad oral y zonas adyacentes:

4.1.- MICOSIS OPORTUNISTAS

4.1.1. CANDIDIASIS O CANDIDOSIS

Constituyen las infecciones micóticas, sobre todo en cavidad oral, más frecuentes en el ser humano, que fue descubierta fue en el año 1839 por Langenbeck. ⁽¹²⁾

Son causados por levaduras endógenas y oportunistas del género *Cándida*, viven como comensales inofensivos y colonizan sobretodo piel y mucosas, además de estructuras profundas y órganos internos. Constituye el 25% de las micosis superficiales. Las manifestaciones clínicas son localizadas, diseminadas o sistémicas. Las alteraciones histopatológicas varían desde inflamación mínima hasta granuloma o supuración; y la evolución es aguda o crónica. ^(5,13)

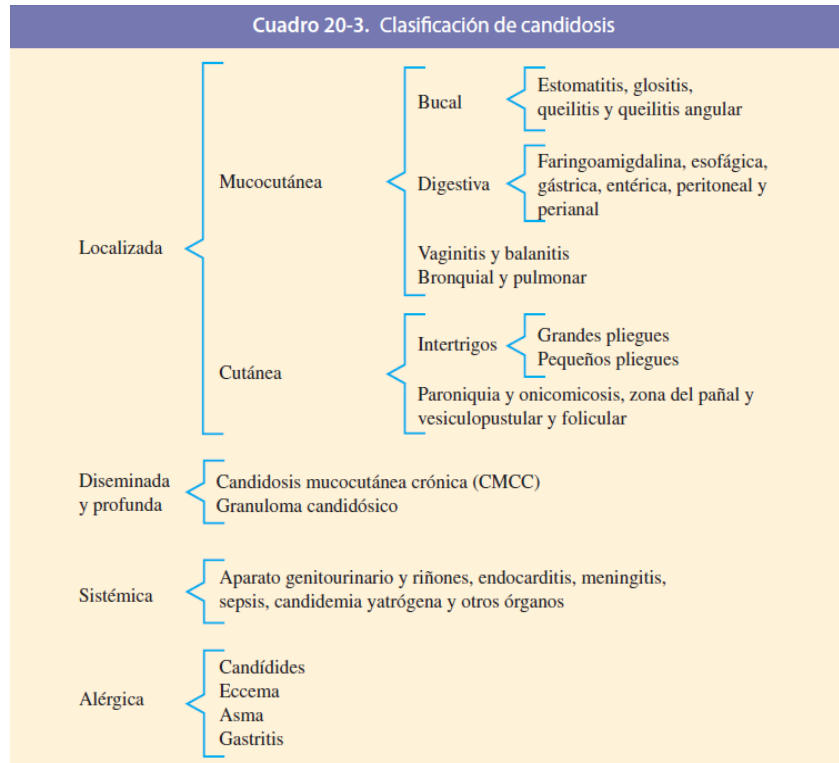
Se puede manifestar como lesiones blancas, rojas o blancas y rojas. La especie *Cándida* más frecuente es la *C. albicans*, no obstante otras como *C. glabrata* o *C. tropicalis* se identifican hasta en un 7% de las personas, mientras que otras especies como *Cándida krusei*, *Cándida guilliermondii* o *C. parapsilosis* son más raras. La evidencia de otras especies de *Cándida* explica por qué es común la resistencia al uso del agente antifúngico. Más del 90% de los individuos sanos estarían colonizados por estos microorganismos. ^(13,14)

Los factores predisponentes son múltiples y muchas veces pueden combinarse: Edades extremas, enfermedades metabólicas, malignas, deficiencia inmunitaria, iatrogénica, de nutrición, traumatismos, entre otros. ^(5,15)

Clasificación de la candidiasis

La candidosis es una de las infecciones más frecuentes que atacan al hombre; su nivel de profundidad y gravedad depende más del factor de predisposición con el que se asocie. ⁽¹⁾

CLASIFICACION
DE LA
CANDIDIASIS ⁽⁵⁾



4.1.1.1.- CANDIDIASIS ORAL

La candidiasis oral no es una enfermedad mortal, aunque provoca diferentes grados de molestias y altera el gusto, haciendo desagradable y dolorosa la ingesta, lo que lleva a una disminución del apetito, que puede resultar fatal si evoluciona a otras formas de candidiasis más graves. Se desconoce el periodo de incubación y puede presentar diferentes modalidades clínicas. ^(5,11)

Cuadro clínico

Puede ser difusa o en una sola región, y afectar velo del paladar, carrillos y encías; aparece enrojecimiento y placas mucosas blanquecinas y adherentes que dan el aspecto de natas de

leche. Las lesiones son asintomáticas o se acompañan de sensación de ardor, sequedad de boca y sabor metálico. La evolución es aguda o crónica. ⁽⁵⁾

Actualmente la Candidiasis oral se clasifica en dos categorías: Primaria y Secundaria.

La Candidiasis Primaria es aquella confinada a los tejidos bucales y peribucales. Se subdivide en:

C. Pseudomembranosa (Aguda y Crónica), C. Eritematosa (Aguda y Crónica), C. Hiperplásica (Leucoplásica) y lesiones asociadas: estomatitis protésica, queilitis angular y glositis rómbica.

La Candidiasis Secundaria es aquella donde la Candidiasis oral es una manifestación de una infección generalizada o sistémica. ⁽¹¹⁾

A.- Candidiasis pseudomembranosa

Típica en lactantes, puede aparecer en ancianos debilitados o en personas mayores con situaciones de alteración de los mecanismos inmunitarios. Pueden presentarse de forma aguda o crónica. Se presenta en forma de placas blanquecinas blandas y cremosas, semiadherentes, localizadas y sobretodo desprendibles en la mucosa bucal. ⁽¹⁶⁾



CANDIDIASIS

PSEUDOMEMBRANOSA ⁽¹⁶⁾

Fig. 1. Candidiasis pseudomembranosa. Las placas blancas se desprenden al raspado.

B.1.- Candidiasis eritematosa aguda

Las lesiones aparecen como áreas rojas, de diversos tamaños, con cierta afinidad por ubicarse en el dorso lingual. Se relaciona al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En la lengua ocurre una depapilación de la mucosa lingual acompañada de impotencia funcional, es el único tipo de candidiasis bucal que produce auténtico dolor. ⁽¹⁶⁾



CANDIDIASIS

ERITEMATOSA AGUDA. ⁽¹⁶⁾

Fig. 2. Candidiasis eritematosa aguda o lengua dolorosa antibiótica.

B.2.- Candidiasis eritematosa crónica

Incluye dos formas clínicas, como son:

Palatitis candidiásica eritematosa crónica

Está relacionada a la inmunosupresión, infección por VIH, y en enfermedades crónicas que cursan con boca seca y la utilización de aerosoles (asma, etc). Clínicamente aparece la mucosa palatina enrojecida, ya sea parcialmente o todo el paladar. Es asintomático y no suele ser motivo de consulta.

Glositis candidiásica eritematosa crónica

Se manifiesta como áreas más o menos extensas en el dorso de la lengua, con ausencia de papilas filiformes, dando lugar a una superficie lisa y rojiza. La sintomatología es escasa. ⁽¹⁶⁾



Fig. 4. Glositis candidiásica eritematosa crónica.



Fig. 3. Candidiasis eritematosa crónica del paladar.

GLOSITIS Y PALATITIS C. ERITEMATOSA CRÓNICA, EN LA IZQ. Y DER. RESPECTIVAMENTE. ⁽¹⁶⁾

C.- Candidiasis hiperplásica crónica o leucoplasia-candidiasis

Se caracteriza por la presencia de placas blancas que no se desprenden con el raspado, que se localizan en mucosas yugales, lengua, labios y paladar. Se distinguen dos formas: la forma homogénea y la forma nodular. ⁽¹⁶⁾

D.- Lesiones orales comúnmente asociadas a candidiasis

Estomatitis protética

Forma clínica que aparece en portadores de prótesis completas o parciales, que se caracteriza por alteraciones eritematosas en la mucosa sobre la que asientan.

Lesión frecuente que afecta a la mucosa palatina. Origen traumático y en su origen se implican además varios factores como una higiene deficiente, microtraumatismos continuados sobre la mucosa, mala adaptación de la prótesis, etc.



ESTOMATITIS
PROTÉTICA. (16)

Fig. 5. Estomatitis protética con sobreinfección candidiásica.

Queilitis comisural o angular por Cándidas

Afecta a los ángulos, bilateralmente de la boca, se caracteriza por pequeñas erosiones, fisuras y grietas con formaciones costrosas a su alrededor. Los síntomas varían de ser casi nulo a doloroso.



QUEILITIS
COMISURAL. (16)

Fig. 6. Queilitis angular bilateral.

Glositis romboidal media

Relativamente rara en la lengua. El diagnóstico suele ser clínico: se presenta en la línea media del dorso, en forma de área rojiza, romboidal, plana y algunas veces mamelonada por delante de las papilas circunvaladas, no se observan papilas filiformes. (16)

Lengua negra vellosa

Se debe a un agrandamiento de las papilas filiformes en cuyo extremo se forman unas vellosidades que debido a la oxidación de la queratina, adoptan una coloración oscura. Se puede dar por el uso de antisépticos (clorhexidina) y antibióticos que altera la ecología del medio oral. ⁽¹⁶⁾

Tratamiento

La candidiasis bucal se puede tratar con medicamentos tópicos o sistémicos. La duración del tratamiento dependerá de la condición local y/o sistémica del paciente. En algunos de estos puede ser de 7 días, no obstante, en otros el tiempo de duración puede ser de 2 a 3 semanas o más ⁽¹⁰⁾

Para el tratamiento tópico de lesiones mucocutáneas se usa la nistatina en forma de cremas, y también los imidazoles. El tiempo promedio por lo regular oscila entre 10 y 20 días, con una o dos aplicaciones por día. Para el tratamiento sistémico, los azoles son los fármacos de elección en la mayoría de candidiasis con casos muy extensos, crónicos y rebeldes a tratamientos tópicos.

También el uso de Fluconazol: 100-150mg/dosis única sin ningún factor predisponente en adulto; y una sola dosis de 3-6mg/día es suficiente en niño. Para los casos severos de candidiasis se debe aumentar la dosis a 200 o a 400mg/día. El itraconazol también se selecciona a dosis en adultos es de 100 a 200 mg/día, en el caso del voriconazol su dosificación depende del caso, por lo general se usa por vía intravenosa en pacientes con Candidosis invasiva y la dosis es de 6 mg/kg cada 12 horas; la dosis de mantenimiento es de 4 mg/kg cada 12 horas. ⁽¹⁾

4.1.2.- MUCORMICOSIS

También llamada zigomicosis, es una enfermedad de baja prevalencia pero frecuentemente fatal y de rápida progresión, causada por hongos de la familia Mucoraceae. Ocurre normalmente en

huéspedes inmunocomprometidos como en: diabetes (60-80%), leucemia (5,5%), falla renal o hepática (7%), terapia con inmunosupresores (7%), quemaduras extensas, etc. ⁽¹⁷⁾

Presentes en varios sustratos orgánicos en descomposición como son pan, fruta, material vegetal, suelo, y deposiciones de animales. Las esporas viajan a través del aire y se instalan en la mucosa oral y nasal. Una vez en el organismo tienen predilección por venas y arterias, causando trombosis e isquemia, pudiendo presentar diseminación hematológica causando sepsis. Hay 3 modos de transmisión: por inhalación, ingestión y la introducción percutánea de las esporas. ^(17,18)

Cuadro clínico oral

Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la vía de entrada del hongo, en el cual se observan isquemias y necrosis. Se distinguen las siguientes presentaciones clínicas:

rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. La presentación clínica más frecuente es la rinocerebral, relacionada principalmente a diabetes mellitus metabólicamente y por lo general comienza en la nariz y senos paranasales. En un principio, la mayoría de los pacientes se quejan de síntomas típicos de una rinosinusitis, pero se deterioran rápidamente y no responden a la terapia antimicrobiana. ⁽¹⁵⁾

Se inicia en paladar, faringe o senos paranasales y se extiende por contigüidad o por grandes vasos y nervios. Afecta nariz, ojo, cerebro y meninges. En alas nasales y tabique así como en mejillas, al principio se observan pequeñas zonas de necrosis de color rojizo o negro, que luego aumentan de tamaño.

Puede haber sinusitis con secreción nasal sanguinolenta y celulitis periorbitaria, además con perforación del tabique y del velo del paladar. Si afecta al sistema nervioso central (SNC) se presenta obnubilación, delirio, coma y muerte en tres a 10 días. ⁽⁵⁾

Tratamiento

El fármaco básico es la anfotericina B y cuando no se lo tolera, se elige al posaconazol (200 mg cuatro veces al día, vía oral). Se han encontrado bajas tasas de mortalidad con el siguiente esquema de tratamiento: resección de tejidos blandos y duros, así como drenado etmoidal; en caso necesario, resección periorbitaria y enucleación. Como tratamiento médico, anfotericina B a razón de 1.5 mg/kg en infusión de 8 a 12 horas, llegando a dosis total de 2 a 2.5g y fluconazol, 200 mg por la misma vía cada 12 horas, durante 20 días, seguido de 100 mg cada 12 horas por vía oral por 35 días. Se tolera mejor la anfotericina B liposomal y a dosis mayores de 3 a 5 mg/kg/día por 8 a 10 semanas. ⁽⁵⁾



figura 3 - Imagen frontal posterior a desbridamiento, con



figura 2 - Imagen transquirúrgica intraoral de paladar.

Necrosis en seno paranasal y en paladar. ⁽¹⁷⁾

4.1.3.- CRIPTOCOCOSIS

Micosis oportunista causada por la levadura *Cryptococcus neoformans* y por *C. gatti* de origen exógeno; se adquiere por vía respiratoria y es pulmonar en 90%; puede afectar cualquier víscera, músculo, hueso, piel y mucosas, pero tiene afinidad particular por sistema nervioso central (SNC). La evolución es aguda o crónica. La diseminación ocurre en pacientes inmunodeficientes por vía

hematógena. El hongo se encuentra como saprófito en frutas o jugos, suelo, pasto y, sobre todo, en el excremento de algunas aves, como las palomas, pero ésta no causa enfermedad. ^(5,19)

Se espera un buen pronóstico si la infección se limita a los pulmones, sin embargo cuando el hongo se detecta en piel o en mucosas, se debe sospechar una diseminación hematológica. La presentación más común de la criptococosis diseminada es la meningoencefalitis, seguida de las lesiones de piel y de mucosa oral que son extremadamente raras, los cuales han sido reportados principalmente en paciente con SIDA. ⁽²⁰⁾

Cuadro clínico oral

La afección pulmonar por lo general es asintomática. Se disemina hacia cualquier órgano, en especial SNC. . Las manifestaciones se dan en un 15% en piel y mucosas, 50% en el SNC y en el pulmón en donde es la segunda causa de micosis pulmonar. La morfología es muy variada, hay pápulas, nódulos, placas verrugosas o zonas de celulitis; están cubiertas de costras o escaras; cicatrizan de manera espontánea o persisten con tendencia a fistulizar. ⁽²¹⁾

En SIDA, la meningoencefalitis se presenta en 60% y es de evolución muy rápida, en dos semanas la mortalidad es muy alta (15 a 30%). ⁽⁵⁾



Aggrandamientos gingivales eritematosos con textura granular. ⁽²⁰⁾

Tratamiento

El tratamiento consiste en la aplicación de la anfotericina B, se administra por vía endovenosa a dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día. La dosis se aumenta de manera paulatina, dependiendo sobre todo de

la función renal. Con la anfotericina B lipídica se reportan mejores resultados y menores efectos colaterales; la dosis recomendada es de 5 mg/kg/día

El tiempo de tratamiento es variable; se recomienda de 6 a 12 semanas y luego dejar una terapia de mantenimiento (azólico). Cabe enfatizar que en la mayoría de los casos se recomienda una terapia combinada con algún otro fármaco, por ejemplo fluconazol, que atraviesa la barrera hematoencefálica. ⁽¹⁾

4.1.4.- ASPERGILOSIS

Es la principal micosis pulmonar en pacientes críticos. Causada por hongos oportunistas del género *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus* que causan 95% de las infecciones. Pueden dar enfermedad pulmonar alérgica o invasora, aspergiloma, diseminarse a SNC u otros órganos. En inmunodeficientes es sistémica y letal. ^(5,22)

El *Aspergillus* se asienta principalmente en el pulmón, también puede localizarse en hígado, bazo, huesos, meninges y senos. *Aspergillus flavus* es la especie más frecuente en el seno maxilar en pacientes inmunodeprimidos, ante estos estados puede diferenciarse a hifas productoras de toxinas que destruyen los epitelios. La penetración del hongo en el tejido conectivo y vascular produce trombosis y finalmente necrosis de los tejidos blandos y duros, además de la posterior presencia de zonas hemorrágicas. Existe un riesgo potencial de infecciones fúngicas en ciertas enfermedades hematológicas como linfoma y leucemia. ^(23,24)

Cuadro clínico oral

Se clasifican en primarias y secundarias, y pueden generar enfermedades localizadas o sistémicas.

Las lesiones en piel pueden ser primarias o secundarias. Las primeras aparecen en sitios de inserción de catéteres, por inoculación traumática, cirugía o quemaduras. Las secundarias o por diseminación hematológica tienen una puerta de entrada pulmonar o por los senos paranasales. En sujetos con trasplante y en SIDA, se encuentran formas diseminadas casi siempre a órganos sólidos. En piel (5%), quizá se detecten pápulas, abscesos, nódulos rojizos o placas eritematovioláceas induradas que evolucionan a necrosis. ⁽⁵⁾

Las lesiones orales primarias son una condición rara. Las lesiones oro-faciales causadas por *Aspergillus* spp. incluyen el aspergiloma antral, la aspergilosis invasiva del antro, sinusitis crónica, sinusitis alérgica y lesiones orales. El aspergiloma del antro maxilar es raro y ocurre en el paciente sano como bola fúngica de seno crónicamente obstruido, frecuentes en países subtropicales.

La aspergilosis invasiva del seno es rara y afecta principalmente a individuos inmunocomprometidos. En pacientes con enfermedades hematológicas se han descrito casos de perforación del paladar duro a pesar del tratamiento con anfotericina B e itraconazol. ⁽²⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento electivo consiste en 1 mg/kg/día de anfotericina B, vía intravenosa; sin embargo, el éxito dependerá de la prontitud con que se realice el diagnóstico y la reversión de la inmunosupresión. ⁽²⁵⁾



Perforación del paladar y pápula eritematosa en la mucosa labial. ^(1,25)

4.2.-MICOSIS SISTEMICAS

4.2.1.- HISTOPLASMOSIS

Es la micosis sistémica granulomatosa y endémica más común que afecta a los humanos y es causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, presente en excretas de murciélagos y algunas aves. Esta micosis afecta el sistema reticuloendotelial, el 95% de los afectados es subclínica o benigna y, en una proporción baja, es pulmonar progresiva o cutánea crónica; en los histiocitos se encuentran levaduras pequeñas. ^(5,24)

Se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos, pudiendo presentarse clínicamente como una infección asintomática, infección primaria pulmonar y cutánea aguda o crónica y formas secundarias diseminadas. Se observan lesiones cutáneas o mucosas: exantemas de pápulas umbilicadas, nódulos, úlceras, abscesos y placas eritematoescamosas o verrugosas. ^(5,27)

En individuos inmunocompetentes, la infección queda controlada; pero si hay excesiva aumento del agente infectante e inmunodeficiencia, el hongo se disemina vía hemática o a través del sistema reticuloendotelial hacia los ganglios regionales, de manera asintomática. ⁽²⁷⁾

Cuadro clínico oral

La clasificación de la histoplasmosis: pulmonar asintomática (80-95% de los casos), pulmonar aguda (60%), pulmonar crónica (10%) y diseminada (10%). La enfermedad diseminada se clasifica en aguda, sub-aguda y crónica. ^(5,24)

La forma diseminada crónica se manifiesta en adultos y su sello principal es la lesión en la mucosa orofaríngea en un 75% de los casos, en la cual se evidencian ulceraciones irregulares, profundas o

no, friables y erosionadas en las encías y congestión de paladar blando y lesiones en apariencia tumorales. Son frecuentes las lesiones ulcerosas en lengua. (24)



Ulceraciones en la lengua y perforación del paladar. (1,27)

Tratamiento

En un huésped normal, no es necesario y en presentaciones localizadas granulomatosas o con cavitación, tratamiento quirúrgico y medicamentoso. El tratamiento consiste en el uso de anfotericina B, a razón de 1 mg/kg/día para pacientes graves. Una vez completada una dosis acumulada de 2 gramos, se pasa el tratamiento oral con itraconazol, a dosis de 10 mg/kg/día, con una duración de 3 a 12 meses, dependiendo de la evolución del paciente. En pacientes con enfermedad moderada la droga de elección es el itraconazol a la dosis antes mencionada. (5,24)

4.2.2.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Es una micosis profunda granulomatosa sistémica producida por el *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo; restringida en Latinoamérica; se adquiere por inhalación y se localiza en aparato respiratorio o se disemina a mucosa buconasofaríngea, ganglios linfáticos, piel, huesos o vísceras. Puede dar una infección subclínica o ser de evolución aguda o crónica, e incluso mortal. (5,28)

La principal vía de penetración es la inhalatoria y es por ello que la primoinfección ocurre en los pulmones desde donde se disemina a otros órganos. ⁽¹⁰⁾

Cuadro clínico oral

El periodo de incubación puede durar desde unas semanas hasta décadas. El huésped normal presenta formas regresivas: infección subclínica o primaria pulmonar, y el huésped anormal: tipo juvenil (aguda pulmonar y subaguda diseminada), tipo adulto (crónica pulmonar y crónica diseminada), y la forma oportunista. ⁽⁵⁾

En personas sanas, el hongo puede permanecer inactivo durante un periodo prolongado de tiempo, pero en personas inmunodeprimidas, puede activarse la infección.

Se presenta generalmente como enfermedad pulmonar. La forma clínica juvenil compromete principalmente el sistema linfático y la forma clínica del adulto tiende a ser crónica en la cual son más frecuentes las lesiones mucosas, cutáneas y pulmonares. ⁽⁸⁾

Afecta la zona mucocutánea, por lo general a la mucosa bucofaríngea (80%) y la nariz; en casos crónicos se puede extender a la faringe, laringe y tráquea, originando diversos tipos de lesiones ulceromicronecróticas granulomatosas, con un puntillado hemorrágico dando la apariencia característica de una mora. Los dientes se aflojan y se pierden con facilidad. En casos avanzados como en el SIDA, se destruye el velo del paladar y la epiglotis. ^(5,8)



Afección del labio y del paladar. ⁽¹⁾

Tratamiento

La droga de elección es el itraconazol a la dosis de 5-10 mg/kg/día, por 1 año. En pacientes graves, inmunosuprimidos o con SIDA, el fármaco de elección es la anfotericina B, a la dosis de 1 mg/kg/día por vía endovenosa. Se puede utilizar ketoconazol a las dosis de 200 mg diarios por 1 año, pero presenta muchos efectos colaterales y fluconazol el cual no es muy efectivo. ⁽⁸⁾

4.2.3.- COCCIDIOIDOMICOSIS

Es una enfermedad micótica profunda producida por dos especies similares de hongos dimórficos denominados *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, endémica en zonas semiáridas del continente americano. Puede ser asintomática, benigna, grave o letal. Las formas diseminadas quizás afecten meninges, huesos, articulaciones, piel y tejido celular subcutáneo. En las presentaciones moderadas, la recuperación deja inmunidad a la reinfección. ^(5,29)

La infección se adquiere a través de la inhalación, que se depositan en el bronquiolo terminal, en el cual se produce una reacción inflamatoria. En pacientes con VIH, diabéticos, los que tienen trasplante, tratados con inmunosupresores y los que padecen neoplasias están expuestos a padecer la enfermedad crónica o diseminada. ^(24,30)

Cuadro clínico oral

La incubación es de una a cuatro semanas. La primoinfección asintomática es la más frecuente, comprobada en más del 60% de los infectados. La forma de primoinfección sintomática es similar a una gripe o una neumonía. Las formas diseminadas crónicas se asocian con mayor frecuencia con compromiso cutáneo, ganglionar, óseo y del SNC. ^(5,31)

Las manifestaciones en piel son frecuentes y se aprecian: pápulas, nódulos y placas verrugosas que pueden evolucionar a la ulceración o abscesos. Las áreas más afectadas son el área esternoclavicular y el surco nasolabial, pero puede ser cualquier localización. ⁽³⁰⁾

Las lesiones orofaríngeas son muy raras, se han descrito casos de lesiones en lengua. ⁽²⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento de elección en pacientes graves, con coccidioidomicosis diseminada o con ataque al SNC es anfotericina B a la dosis de 1 mg/kg/día. En infecciones moderadas se utiliza Fluconazol de 200 a 400 mg diarios. ⁽²⁴⁾



Lesiones ulcerovegetantes en labio superior y en cara. ⁽³¹⁾

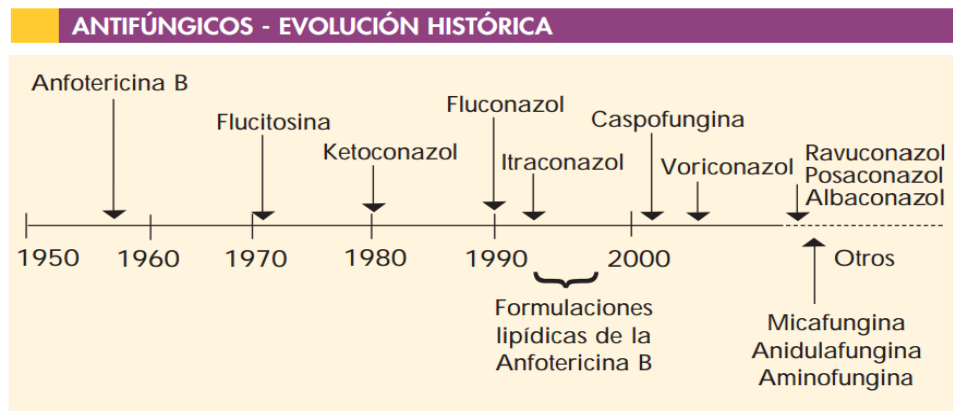
V.- ANTIFUNGICOS

Son sustancias químicas utilizadas para el tratamiento de infecciones causadas por varios tipos de hongos, llegando a inhibir el crecimiento o destruirlos, eso dependerá de la dosis y el sitio de aplicación por donde se los administre. ⁽³²⁾

Los primeros compuestos con actividad antifúngica que se utilizaron fueron los, derivados azufrados, sulfonamidas o el yoduro potásico que se usaba para combatir la esporotricosis (1900).

Entre 1940 y 1950 surgieron los tratamientos tópicos con acción fundamentalmente exfoliante y queratolítica pero débil poder antifúngico (ungüento de Whitfield).

La síntesis de compuestos antifúngicos de uso sistémico y tópico se empezó a desarrollar entre los años 50 y 70, con la incorporación, de la anfotericina B, griseofulvina, imidazol, nistatina y flucitosina. Durante toda la década de los 90' se incorporaron los primeros triazoles; siendo el itraconazol el primer antifúngico oral con actividad sobre un espectro amplio de hongos. También se desarrollaron nuevas formulaciones de poliénicos, las alilaminas (naftifina y terbinafina). Ya en el siglo XXI aparecieron nuevos triazoles como el voriconazol, un nuevo grupo de agentes antifúngicos las equinocandinas, entre otros. (33,34)



Evolución histórica de los antifúngicos. (34)

5.1- CLASIFICACION

Pueden dividirse en base a su estructura química en: polienos, azoles, alilaminas, lipopéptidos (equinocandinas), pirimidinas y otros; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido; de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química y de acuerdo con el sitio de acción:

- El ergosterol o su ruta de síntesis: polienos, azoles y alilaminas.
- Síntesis de ácidos nucleicos: flucitosina.
- Pared celular fúngica: equinocandinas. (33,34)

CLASIFICACION DE LOS ANTIFUNGICOS POR SU ESTRUCTURA	
POLIENOS	Sistémicos: Anfotericina B Tópicos: Nistatina, natamicina.
AZOLES	Imidazoles: miconazol. Triazoles: itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol. Tópicos: bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, omoconazol, oxiconazol, sulconazol, tioconazol,
ALILAMINAS	Terbinafina, naftifina.
LIPOPEPTIDOS	Papulacandinas. Triterpenos glicosilados. Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
PIRIMIDINAS	Flucitosina.
OTROS	Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvina.

Tabla de clasificación ^(34,35)

5.1.1.- POLIENOS

Estos antifúngicos se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la permeabilidad de la membrana, lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causando la muerte celular. ^(34,35)

Son los primeros compuestos antifúngicos que se desarrollaron y comercializaron para uso sistémico y son sintetizados por actinomicetos del género *Streptomyces*. Dentro de este grupo se encuentran la anfotericina B, la nistatina y la natamicina, aunque el compuesto más usado es la anfotericina B sintetizada por *S. nodosus* y comercializada para su uso clínico en el año 1958. ⁽³³⁾

5.1.2.- AZOLES

Son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos, tienen un anillo con átomos de N libres unidos mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. En función del número de nitrógenos que posee el anillo se dividen en imidazoles (miconazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, entre otros).^(33,34)

Actúan interrumpiendo la síntesis de ergosterol a través de la inhibición de la enzima C-14- α -desmetilasa que forma parte del citocromo P450 y es la responsable de la transformación del lanosterol a ergosterol. Esta inhibición metabólica produce la acumulación de esteroides intermedios que son tóxicos para la célula fúngica, aumentan la permeabilidad de la membrana y pueden inducir la muerte del hongo o la inhibición de su crecimiento.⁽³³⁾

Durante muchos años los únicos antifúngicos disponibles para tratar micosis sistémicas eran la Anfotericina B y la flucitosina pero entre la década de los 80 y el año 2000, de forma gradual se fueron introduciendo los fármacos del grupo de los azoles, dividido en dos subgrupos.⁽³⁵⁾

La incidencia de este grupo en efectos adversos es escasa, con mayor frecuencia ocurren molestias gastrointestinales. Se recomienda no utilizar en el embarazo y en la lactancia.⁽³³⁾

El uso de imidazoles se limita a micosis superficiales. Los triazoles poseen el mismo mecanismo de acción que los imidazoles, pero con espectro antifúngico superior, menor toxicidad y más estables metabólicamente.⁽³³⁾

5.1.3.- ALILAMINAS

Similar a los azoles, actúa en un paso temprano de la síntesis del ergosterol. Las alilaminas inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, de esta forma disminuye la concentración de ergosterol,

aumentan los niveles de escualeno. Como consecuencia, aumenta la permeabilidad de la membrana celular, se interrumpe su organización y disminuye el crecimiento del hongo. ^(33,35)

Integra esta familia la terbinafina; indicada en tiñas, pitiriasis versicolor y onicomicosis. Los efectos adversos son leves, transitorios, y se manifiestan a nivel gastrointestinal o cutáneo. También integra la naftifina. ⁽³⁴⁾

5.1.4.- LIPOPEPTIDOS

Los lipopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta glucano sintetasa, enzima responsable de formar este polímero de la glucosa que es esencial para la estructura de la pared de la célula fúngica. La pared se debilita y se torna incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que la célula muere.

Pertenecen a este grupo las papulacandinas, equinocandinas y los triterpenos glicosilados, productos naturales derivados de los hongos, cuyo efecto es fungicida. Estos agentes no afectan a las células de mamíferos porque carecen de las enzimas blancas de los hongos. ⁽³⁴⁾

Las equinocandinas son hexapéptidos semisintéticos, constituyen el grupo más reciente de antifúngicos comercializado el cual posee muy buena toxicidad selectiva que permite su utilización a dosis elevadas con pocos efectos adversos sobre los pacientes que se han convertido en el fármaco de primera elección para candidiasis invasiva. Presentan mayor especificidad por las células fúngicas debido a que su diana es la pared celular, por eso su baja toxicidad.

Además son activas frente especies de *Cándida* spp., y *Aspergillus* spp., aunque tienen distintos efectos en cada hongo. Así, son fungicidas frente a levaduras y fungistáticas, en filamentos. ^(33,36)

5.1.5.- PRIRIMIDINAS FLUORADAS

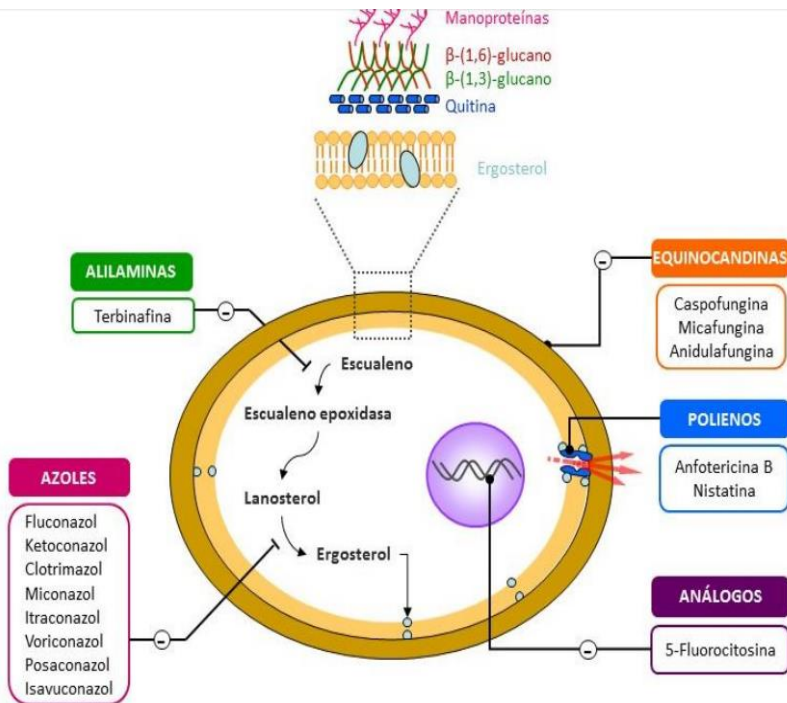
Actúan como antimetabolitos. La fluocitosina o 5-fluorocitosina es el compuesto más representativo dentro de los análogos de precursores de ácidos nucleicos, comercializada al comienzo de la década de 1970, inhibe el crecimiento y reproducción de los hongos. Este fármaco se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU), el cual es fosforilado e incorporado al ARN, convirtiéndose en un dexosinucleotido. Este compuesto inhibe a la timidilato sintetasa e impide la síntesis de proteínas de la célula. ^(33,34)

5.2.- CLASIFICACION DE LOS ANTIFUNGICOS SEGÚN SU SITIO DE ACCION

ACTUAN SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMATICA	Polienos, azoles, alilaminas
ACTUAN SOBRE LA PARED CELULAR	Lipopéptidos
ACTUAN SOBRE EL NUCLEO	Pirimidinas fluoradas

Según el sitio de acción ⁽³⁵⁾

Gráfico de la interacción de los antifúngicos con los hongos. (33)



5.3.- ANTIFUNGICOS MÁS USADOS EN MUCOSA ORAL

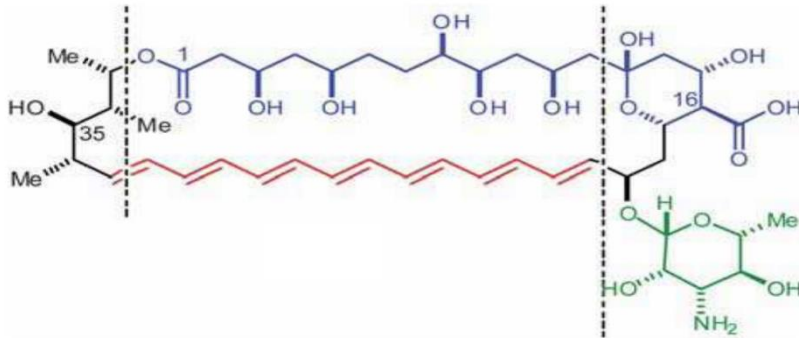
5.3.1.- ANFOTERICINA B

Es el agente más conocido de los polienos; es extraído de la bacteria *Streptomyces nodosus* (1955) y comercializada para su uso clínico en el año 1958. El más usado en el tratamiento de las infecciones fúngicas profundas debido a su potente actividad y su amplio espectro antifúngico. Puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. (33, 34,36)

Estructura química

Es un macrólido heptaeno cuya molécula está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófoba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa. (38)

El comportamiento anfotérico, depende de la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y otro amino primario en el de micosamina; uno y otros grupos confieren hidrosolubilidad en extremos de pH. En la formulación convencional se emplean como excipiente: el desoxicolato sódico y fosfato monobásico. ^(37,39)



Región hidrofóbica (rojo), región hidrofílica (azul). El grupo en color verde corresponde al azúcar micosamina, importante en la interacción con el ergosterol. ⁽³³⁾

Mecanismo de acción

Depende básicamente de su unión al ergosterol presente en la membrana de los hongos. Los poliénicos debido a su centro hidrófilo, forman canales que aumentan la permeabilidad de la membrana para protones y cationes monovalentes con pérdida de contenido citoplasmático y muerte de la célula. ⁽³⁹⁾

Espectro de actividad y resistencia antimicótica

La mayoría de las especies de levaduras y hongos que causan infecciones son sensibles a la anfotericina B. Puede ser fungistático o fungicida dependiendo de su concentración y la sensibilidad del microorganismo. ⁽³⁷⁾

Es activa frente *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cándida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. También es eficaz frente a *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. y otras especies sensibles. Además el

Aspergillus terreus es más resistente a la anfotericina B que otros aspergillus. Por último, es muy raro que surja resistencia a la anfotericina B durante el tratamiento. ^(33,39)

Farmacocinética

Tiene una mínima absorción en el tubo digestivo, por lo que las infecciones sistémicas deben tratarse por vía intravenosa. ⁽³⁷⁾

El fármaco es separado de su complejo con el desoxicolato en la corriente sanguínea, y la anfotericina B que persiste en el plasma está ligada en más de 90% a las proteínas, en particular, lipoproteína. Entre 2 y 5% de cada dosis aparece en la orina si el individuo recibe diariamente el fármaco. Las enfermedades de vías biliares o hepáticas no ejercen efecto conocido en el metabolismo de la anfotericina en el ser humano. ⁽³⁹⁾

Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, el bazo, el pulmón y los riñones. En los líquidos pleural, peritoneal y sinovial y el humor acuoso inflamados las concentraciones del fármaco son aproximadamente el 50-60% de las concentraciones plasmáticas mínimas. La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es muy baja (2%) y aumenta en caso de inflamación meníngea. El paso al humor vítreo y al líquido amniótico normal es también mínima.

Cruza la barrera placentaria. ⁽³⁷⁾

Por su unión extensa en los tejidos, se advierte una fase terminal de eliminación con una semivida aproximada de 15 días. ⁽³⁹⁾

Reacciones adversas

Entre los efectos adversos inmediatos son frecuentes fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión del fármaco en la primera semana.

La nefrotoxicidad es el principal inconveniente de la anfotericina B y se atribuye a la utilización de desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente, la cual está en relación directa con la dosis y/o la duración del tratamiento; suele ser reversible al suspender el fármaco. ⁽³⁴⁾

Debido a la alta frecuencia de toxicidad por el uso de AmB desoxicolato, se ha intentado disminuir su efecto sobre las células del hospedero combinando con nuevas formas farmacéuticas con la misma eficacia, y menos efectos tóxicos; como son: La anfotericina B en complejos lipídicos; anfotericina B en dispersión coloidal, y la anfotericina B liposomal es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada compuesta por pequeñas vesículas dispuestas en organización unilamelar. ^(34,40)

Puede aumentar la nefrotoxicidad si se la administra conjuntamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos como los AINES; puede potenciar la hipocalcemia por el uso simultáneo con corticoesteroides. La hipopotasemia puede aumentar la cardiotoxicidad de digitálicos, relajantes musculares y antiarrítmicos. La principal limitación de la anfotericina B en formulaciones lipídicas es su alto costo; además, la anfotericina B estándar actúa más rápidamente que las formas liposomales y continúa siendo la primera opción en la mayoría de las infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos. ⁽³⁴⁾

Dosificación

Todas las formulaciones se administran por infusión intravenosa (solución de glucosa 5%), por vía venosa central preferentemente, en forma lenta durante 2 a 6 hrs. aproximadamente. La dosis administrada y la duración del tratamiento dependerán del tipo de anfotericina B que se utilice y la indicación clínica. La dosis diaria de anfotericina B oscila entre 0,3 a 1 mg/kg/día con una dosis acumulada recomendada máxima de 4 g. La dosis diaria del complejo lipídico es de 5 mg/kg y de la liposomal y la anfotericina B en dispersión coloidal son de 1 a 5 mg/kg. ⁽³⁴⁾

5.3.2.- NISTATINA

Al igual que la anfotericina es una molécula anfílica y anfotérica que se inserta en las bicapas lipídicas del hongo, uniéndose al ergosterol. ⁽⁴¹⁾

Es el primer antifúngico tópico en utilizarse en la práctica clínica. Es un macrólido tetraénico de origen natural, que se obtiene del *Streptomyces noursei* o en algunas ocasiones de *S. albulus*.

Estructuralmente es semejante a la anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción. No se absorbe en las vías gastrointestinales, piel, mucosa o vagina. ^(32, 39)

Se utiliza en el tratamiento de las distintas formas de candidiasis mucocutáneas: oral, esofágica, vaginal y cutánea. ⁽³⁷⁾

No se administra por vía oral ni parenteral ya que son muy tóxicos y por vía intramuscular es muy irritante, por lo tanto sólo es administrado de forma tópica. Su acción dependerá de la dosis utilizada para una acción fungicida o fungistática. Sus efectos secundarios pueden ser náuseas, vómitos, diarrea y dermatitis de contacto. ⁽³²⁾

Es administrada a través de pomadas, cremas, polvos, suspensiones orales y comprimidos. Entre los preparados a nivel cutáneo están pomadas, cremas y polvos, todos los cuales contienen 100 000 U/g. También se cuenta con combinaciones de nistatina con antibacterianos o corticoesteroides. ⁽³⁹⁾

En la forma cutánea se administra en forma de pomada cada 8-12 horas durante 2-4 semanas.

La dosis varía entre 100 000 y 1000000 U cada 6 horas para la candidiasis orofaríngea e intestinal, manteniendo el comprimido o la suspensión en la boca el mayor tiempo posible. ⁽³⁷⁾

En dosis de: 400000-600000 U.I. c/6hrs. en adultos y en niños de: 100000-200000 U.I. c/6 hrs. ⁽³⁹⁾

La suspensión oral que contiene nistatina se administra cuatro veces al día en dosis de 100 000 U/ml. Los prematuros y neonatos de muy bajo peso deben recibir 1 ml de dicho preparado; los lactantes, 2 ml, y los niños o los adultos, 4 a 6 ml/dosis. Existen trociscos de 200 000 U para el tratamiento de la candidosis oral ⁽³⁹⁾

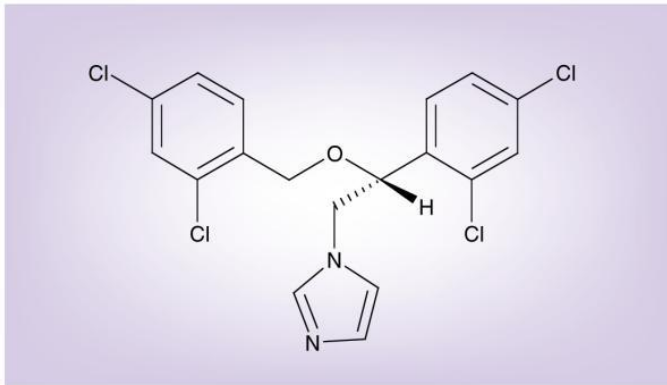
Se ha demostrado que los comprimidos para disolver en la boca poseen una mayor capacidad antifúngica que la suspensión. ⁽²⁾

5.3.3.- MICONAZOL

Es un agente antimicótico imidazólico, en el mercado desde 1987 (EE. UU.), presenta una fórmula empírica de $C_{18}H_{14}C_{14}N_2O$. Inhibe la enzima citocromo P450 14 α -desmetilasa, lo que lleva a la inhibición de la síntesis de ergosterol, importante componente de la membrana celular fúngica. El miconazol también altera la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e inhibe las enzimas oxidativas y peroxidativas, incrementando la cantidad de especies reactivas de oxígeno al interior de la célula. El miconazol ha demostrado actividad contra una gran variedad de especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, y *C. dubliniensis*. ⁽⁴²⁾

Su principal utilidad es el tratamiento de candidiasis oral, especialmente de las producidas en los portadores de prótesis removibles. ⁽²⁾

Lo encontramos en forma de gel, aplicándolo directamente sobre la zona afectada, a dosis de 200-500 mg por día, dividido en 4 veces; la cantidad de días va a depender de la desaparición de los síntomas, por lo tanto varía entre 1 a 4 semanas. En conclusión según las edades: la dosis en adulto: 100mg/ cada 6 hrs.; en niño: 50 mg/ cada 6 hrs. y en lactante: 25 mg/ cada 6 hrs. ^(2, 15, 43, 44)

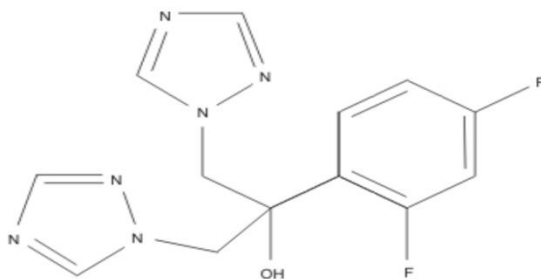


ESTRUCTURA DEL MICONAZOL ⁽⁴³⁾

5.3.4.- FLUCONAZOL

Fármacos de primera elección para casi todas las micosis superficiales. Actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica al inhibir la síntesis del ergosterol ⁽⁴⁵⁾

El fluconazol es un bistriazol fluorado; es muy hidrosoluble y tiene la siguiente estructura:



ESTRUCTURA DEL FLUCONAZOL ⁽³⁹⁾

La mayoría de las especies de *Cándida* son sensibles (incluidas *Cryptococcus* spp.), aunque un buen número de cepas de *C. glabrata* son resistentes y *C. krusei* es intrínsecamente resistente.

Además, el fluconazol carece de actividad frente a hongos filamentosos como *Aspergillus*.

Su espectro antifúngico es menor que el itraconazol y el voriconazol. ⁽³⁷⁾

El fluconazol oral se absorbe casi por completo en las vías gastrointestinales y las concentraciones en plasma son esencialmente las mismas después de su administración oral o intravenosa; la presencia de alimentos o la acidez gástrica no modifican su biodisponibilidad.

Penetra fácilmente en líquidos corporales, incluidos esputo y saliva. Las concentraciones LCR de pacientes con meningitis son de 90% de los valores simultáneos en plasma.

La excreción renal representa más de 90% de la eliminación y la semivida es de 25 a 30 h. La insuficiencia renal altera de forma muy importante la excreción del fluconazol y obliga a reducir la dosis. Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir una dosis diaria después de cada sesión (100-200mg). ^(37,39)

El fluconazol está indicado en la meningitis criptocócica, pudiendo combinarse con la flucitosina, y así evitar las recidivas. Se usa también para la meningitis coccidiodea y la no meníngea diseminada. ⁽³⁷⁾

El fluconazol es el fármaco más conveniente para tratar la meningitis por coccidioides, presenta menor morbilidad que la anfotericina B intrarraquídea.

El fluconazol no es eficaz en aspergilosis; tampoco contra la mucormicosis. ⁽³⁹⁾

Efectos adversos.

Cuando se utilizan dosis superiores a 200 mg/día a veces surgen náusea y vómito. De hecho, los pacientes que reciben 800 mg/día por lo general necesitan antieméticos en administración parenteral. Durante más de siete días puede ocasionar lo siguiente: náuseas, cefalalgia, eritema cutáneo, vómito, dolor abdominal, diarrea. El fluconazol debe evitarse durante el embarazo (categoría C). ⁽³⁹⁾

Dosificación

El fluconazol se expende en comprimidos de 50, 100, 150 y 200 mg para administración oral, polvo para suspensión oral que proporciona 10 y 40 mg/ml, y soluciones intravenosas que contienen 2 mg/ml en solución salina y en solución glucosada. La dosis va de 50 a 800 mg una vez al día, y ésta es idéntica por vía oral e intravenosa. Los niños son tratados con 3 a 6 mg/kg/día.

El fluconazol, 200 mg el primer día, y después 100 mg/día durante por lo menos dos semanas, resulta eficaz en la candidosis bucofaríngea.

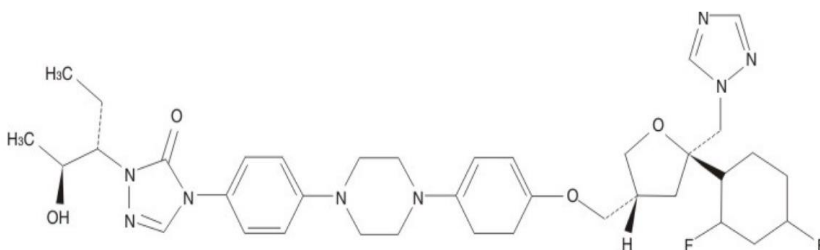
Una dosis de 400 mg/día reduce la incidencia de candidosis profunda en sujetos que han recibido un trasplante de médula ósea alogénica y es útil para tratar la candidemia de individuos sin inmunosupresión.

Con base en la resistencia in vitro, no es probable que *Cándida krusei* responda al fluconazol ni a otros azoles. ⁽³⁹⁾

En conclusión las dosis utilizadas son de 200-400mg/día por vía oral o intravenosa. En casos graves o en meningitis puede usarse el doble de la dosis. ⁽³⁷⁾

5.3.5.- ITRACONAZOL

Como otros triazoles, tiene 5 estructuras de anillo que contienen 3 átomos de nitrógeno. El itraconazol es un compuesto lipofílico que se distribuye en tejido grasos y su penetración en fluidos acuosos es limitada. ⁽³⁵⁾



ESTRUCTURA DEL
ITRACONAZOL. ⁽³⁵⁾

Se indica en el tratamiento de micosis superficiales y profundas, endémicas, es activo frente a *C. neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*. Tiene una excelente actividad frente a la gran mayoría de especies de *Cándida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol, aunque también carece de actividad frente a *C. krusei*. ^(34,37)

El itraconazol se vende en forma de cápsula y en dos presentaciones en solución, una para administración oral y otra para intravenosa.

En cápsulas se absorbe mejor en el estado posprandial, pero la solución oral se absorbe mejor en el estado de ayuno, circunstancias en que proporciona concentraciones plasmáticas máximas mayores de 150% de las que se obtienen con la cápsula.

La solución oral es más aconsejable para lactantes, niños pequeños y pacientes neutropénicos con mucositis, desplazando a la formulación en comprimidos. ⁽³⁷⁾

La vía intravenosa es la más conveniente para los pacientes que no absorben por producción reducida de ácido gástrico o toleran la presentación oral. ⁽³⁹⁾

La solución de itraconazol es eficaz frente a candidosis bucofaringea y esofágica. La solución oral tiene más efectos adversos en el aparato digestivo que los comprimidos de fluconazol, de manera que por lo general se reserva para los pacientes que no responden al fluconazol. ⁽³⁹⁾

El itraconazol alcanza pequeñas proporciones en el LCR y la saliva, pero por el contrario, consigue elevadas concentraciones en muchos tejidos, incluido el cerebro. El itraconazol se metaboliza en el hígado. Los datos disponibles indican que la insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del preparado, siendo necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática. ⁽³⁷⁾

Efectos adversos

La diarrea, las náuseas y otros trastornos gastrointestinales son más frecuentes con la solución oral que comprimidos, seguramente por el efecto osmótico o por las sales biliares unidas a la ciclodextrina. Se ha demostrado algunos casos de hipopotasemia en los tratamientos largos (4 meses o más) con dosis de 400 mg/día; también se han descrito hipertensión moderada.

Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia. ⁽³⁷⁾

En caso de síntomas hepatotóxicos, interrumpir la medicación y evaluar la función hepática. ⁽³⁹⁾

Dosificación

Para micosis sistémicas se administra una dosis de carga de 200 mg cada 8 h durante los primeros tres días. El régimen de mantenimiento consiste en la administración de dos cápsulas de 100 mg cada 12 h con los alimentos.

En los pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada la dosis de mantenimiento es de 200 mg/día. Se administra una dosis de carga de itraconazol en forma de solución intravenosa de 200 mg en el transcurso de 1 h y cada 12 h durante dos días, seguidas de 200 mg/día durante 12 días.

La solución oral se toma en ayunas y los pacientes con candidosis bucofaringea o esofágica reciben 100 mg (10 ml) de solución cada 12 h durante dos a cuatro semanas. ⁽³⁹⁾

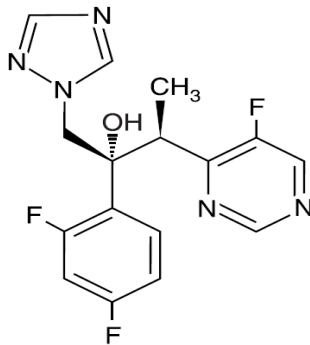
5.3.6.- VORICONAZOL

Es un nuevo antifúngico que se ha desarrollado para afrontar la necesidad creciente de nuevos y eficaces tratamientos contra las micosis invasoras. ⁽⁴⁶⁾

Es un triazol de segunda generación de amplio espectro con estructura similar a la del fluconazol pero con mayor actividad in vitro, un espectro más extendido y deficiente solubilidad en agua (riesgo durante el embarazo, categoría C). Su estructura se muestra a continuación: ^(35,39)

ESTRUCTURA DEL

VORICONAZOL ⁽³⁹⁾



El voriconazol es activo frente a especies de *Cándida* además de las resistentes a los anteriores como *C. glabrata*, *C. krusei*, *Cándida parapsilosis* y *C. tropicalis* y activo frente a *Aspergillus*, además de otros hongos filamentosos emergentes, como *Fusarium* y *Scedosporium* spp. También actúa sobre micosis endémicas. Es inactivo frente a *Zygomycetes*.

En los últimos años se ha observado un incremento del número de especies de *Cándida* resistentes a los azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei* aisladas en pacientes tratados a largo plazo con azoles, especialmente aquellos con SIDA. ^(34,37)

Su biodisponibilidad oral es 96% y su fijación a las proteínas es de 56%. Su absorción no necesita del ácido gástrico. El fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos. Menos de 2% del fármaco original se recupera en la orina, aunque 80% de los metabolitos inactivos se secretan en ésta. No siempre es necesario ajustar la dosis oral en casos de hiperazoemia o hemodiálisis. ⁽³⁹⁾

La concentración en LCR es del 50% de las plasmáticas, se metaboliza en el hígado por lo que se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática. ⁽³⁴⁾

Efectos adversos

El voriconazol está contraindicado en el embarazo (categoría D). Aunque suele ser bastante bien tolerado, se han publicado casos de hepatotoxicosis y es importante vigilar la función hepática. ⁽³⁹⁾

El efecto adverso más frecuente es un trastorno reversible de la visión (30%). También se describen exantema (8%), fotosensibilidad y elevación reversible de las enzimas hepáticas (10 - 15%). El potencial de interacciones farmacológicas es elevado. ⁽³⁴⁾

Las manifestaciones cutáneas son el segundo efecto secundario más frecuente, pudiendo ser leves en la mayoría de veces aunque se han visto casos graves como el síndrome de Stevens-Jhonson y la necrólisis epidérmica toxica. ⁽³⁷⁾

Algunos pacientes que reciben su primera solución intravenosa manifiestan reacciones anafilactoides, con desmayos, náusea, rubor, febrícula y eritema. ⁽³⁹⁾

Dosificación

El voriconazol ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento inicial de la aspergilosis invasora; en la que consigue un índice de respuestas del 53% en comparación con solo el 32% de anfotericina B convencional. ⁽³⁷⁾

La presentación de voriconazol para solución intravenosa es de 200 mg.

El tratamiento comienza con una solución intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h en dos dosis, seguida de 4 mg/kg cada 12 h.

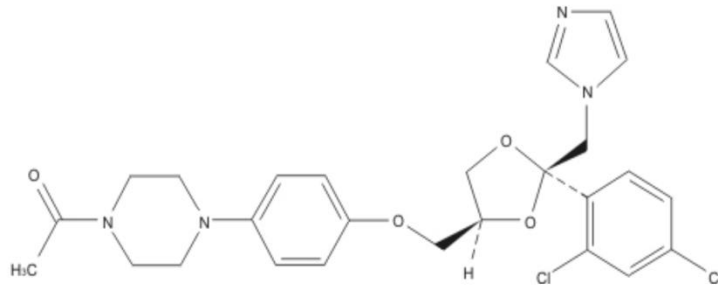
Una vez que el paciente mejora, se pasa a la vía oral, con dosis de 200 mg cada 12 hrs. Cuando el paciente no responde se administran 300 mg cada 12 hrs. En niño la dosis es de 4-6mg/kg cada 12 hrs. Las presentaciones de voriconazol son comprimidos de 50 a 200 mg o suspensión que da 40 mg/ml una vez hidratada. Los alimentos grasos reducen la biodisponibilidad del voriconazol, por lo que el fármaco se debe administrar ya sea 1 h antes o 1 h después de las comidas. ^(37,39)

5.3.7.- POSACONAZOL

Este fármaco es un triazol que se relaciona desde el punto de vista estructural con el itraconazol.

(35)

ESTRUCTURA DEL
POSACONAZOL (35)



El posaconazol tiene una actividad similar a la del voriconazol, pero además es activo frente a zygomycetales y hongos del orden Mucorales. Está indicado como terapia de salvataje en micosis con mala respuesta a otros antimicóticos; en infecciones graves del SNC por *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Coccidioides* ha proporcionado algunos resultados favorables. (34,37)

El posaconazol se absorbe y se elimina lentamente. Su farmacocinética es lineal tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 800mg cuando se toma con una comida rica en grasas el posaconazol debería administrarse con alimentos o con un suplemento alimenticio.

En general, es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y cefaleas. (37)

Se lo usa por vía oral, en dosis de 200mg. Cada 6 hrs. (34)

Esta indicado en el tratamiento de rescate de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a la anfotericina B o al itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos medicamentos.

La profilaxis está indicada en pacientes que están recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplasicos, y en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos con enfermedad del injerto contra el huésped grave. (37)

Existen casos; de pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas que tuvieron complicación con mucormicosis, tratados con anfotericina B, y que fracasaron con dicho medicamento. Cuando se trataron con posaconazol el éxito fue incluso de 60%. (47)

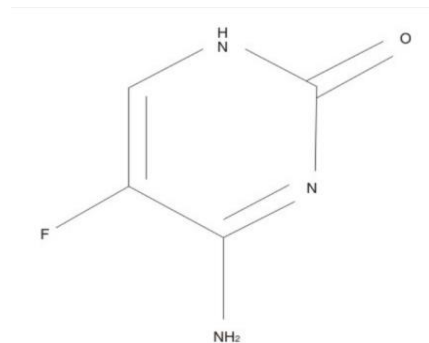
5.3.8.- FLUCITOSINA

La selectividad por las células fúngicas se basa en que las células mamíferas apenas tienen capacidad para biotransformar la flucitosina en su forma activa, 5-fluorouracilo, que es el que realmente se intercala en el ADN e interrumpe su síntesis. (41)

Este antifúngico se desarrolló en la década de los 50, como un potencial agente antineoplásico, lo cual fue ineficiente, pero se demostró su actividad antifúngica.

Es un antifúngico sintético, es el análogo fluorado de un constituyente del cuerpo normal, la citosina, químicamente corresponde a una base pirimidínica fluorada. Antifúngico que impide la síntesis del ADN del hongo. (35,37)

ESTRUCTURA DE LA
FLUCITOSINA. (35)



Actividad antifúngica

Es un antifúngico de espectro reducido, con actividad exclusiva frente a *Cándida* y *Cryptococcus*, si bien algunas cepas de *Aspergillus* pueden ser sensibles.

El mayor problema es que puede causar resistencia si se utiliza en monoterapia. Por ello, generalmente se emplea asociado a otro antifúngico. Permite, además, disminuir la dosis de

anfotericina B para el tratamiento de la meningitis criptocócica. Su toxicidad depende netamente de su concentración. Pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). Las reacciones adversas más graves son la leucopenia y trombocitopenia reversibles. ^(34,37)

Farmacocinética

La absorción gastrointestinal y la distribución de la flucitosina son excelentes, alcanzando concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos, incluido el LCR. También tiene buena penetración en el humor acuoso, las articulaciones, las secreciones bronquiales, el líquido peritoneal, el cerebro, la bilis y el hueso. El fármaco puede administrarse también por vía intravenosa. La eliminación se produce sin transformación previa, excretándose alrededor del 90% por la orina sin modificar, con una semivida de eliminación de 3-6horas. ⁽³⁷⁾

Dosificación

La flucitosina se administra por vía oral a razón de 100 mg/kg/día cada 6 h. La flucitosina se utiliza principalmente combinada con anfotericina B. No se han observado efectos adversos en pacientes con SIDA, al combinar flucitosina con 0.7 mg/kg y anfotericina B durante las primeras dos semanas de tratamiento de la meningitis criptocócica.

También se recomienda flucitosina y fluconazol, esquema oral como el tratamiento de los enfermos de SIDA y criptococosis.

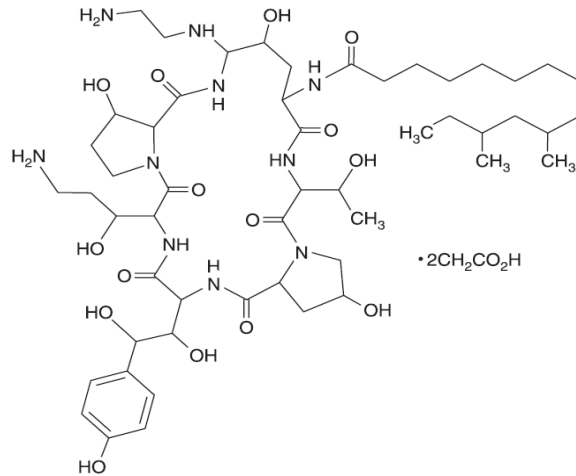
La dosis es de 150mg/kg/dia por via oral, repartida en cuatro tomas. En caso de insuficiencia renal hay que ajustar las dosis. ⁽³⁵⁾

5.3.9.- CASPOFUNGINA

Es el primer representante del grupo de las equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo. ⁽³⁵⁾

Es un lipopéptido semisintético e hidrosoluble que se sintetiza a partir del producto de la fermentación de *Glarea lozoyensis*.

ESTRUCTURA DE
CASPOFUNGINA. (39)



La caspofungina presenta actividad fungicida; activa frente a *Cándida* spp, incluso cepas resistentes a azoles y polienos; y también activa en *Aspergillus* spp. (34,48)

Farmacocinética

La caspofungina no se absorbe en el aparato digestivo. Después de su inyección intravenosa, se elimina del torrente sanguíneo con una semivida de 9 a 11 h. Su catabolismo se lleva a cabo principalmente por *N*-acetilación e hidrólisis y los metabolitos se excretan en la orina y heces.

Cerca de 97% del fármaco sérico se encuentra unido a la albúmina. En la orina la cantidad de fármaco bioactivo es insignificante desde el punto de vista clínico. (39)

La caspofungina está indicada en las candidiasis orofaríngea y esofágicas que no responden al fluconazol; como terapia de rescate en adultos con aspergilosis invasora refractaria a tratamiento antifúngico convencional o en quienes no toleran estos tratamientos y en la profilaxis antifúngica de pacientes oncohematológicos o receptores de trasplantes. (34)

Las equinocandinas son, en general, muy bien toleradas. Solo se han descrito ligeras reacciones de intolerancia durante su administración. Estos fármacos no son inhibidores de las enzimas del citocromo P-450, lo que explica la ausencia de interferencia con muchos fármacos. ⁽³⁷⁾

No se recomienda la utilización de caspofungina durante el embarazo y lactancia. No se aconseja su empleo en la insuficiencia hepática grave. ⁽³⁴⁾

Dosificación

La caspofungina se administra por vía intravenosa una vez al día durante 1 h. En la candidemia y la terapéutica de salvamento de la aspergilosis, la dosis inicial es de 70 mg, seguida de 50 mg/día. Esta dosis puede elevarse hasta 70 mg/día en los pacientes que no responden.

En la candidosis esofágica la dosis es de 50 mg/día. ⁽³⁹⁾

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y microbiológica del paciente. ⁽³⁴⁾

VI.- CONCLUSIONES

1. La cavidad oral es una de las zonas más frecuentes por infecciones fúngicas en el ser humano dada las condiciones favorables para su proliferación.
2. La candidiasis es la micosis más frecuente en cavidad oral.
3. Con el desarrollo de la tecnología, las enfermedades micóticas oportunistas también han aumentado, esto debido al aumento de ciertas condiciones que debilitan al ser humano.
4. En los pacientes inmunodeficientes, aparecen la micosis oportunista y se agrava la infección por micosis sistémica.
5. El fármaco antifúngico más usado para tratamientos de micosis sistémica es la anfotericina, siendo este el primer fármaco desarrollado

VII.- BIBLIOGRAFIA

1. Bonifaz TA. Micología Médica Básica. 4ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012.
2. Chimenos K, Puy C, Lopez L. Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de la micosis. Med Oral. 1998; 3(2):78-90.
3. Liebana UJ. Microbiología Oral. 2ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana de España; 2002.
4. Velasco LE, Mendiola GA, Pizano DM. Candidiasis oral en paciente pediátrico sano. Revisión bibliográfica. Oral. 2013; 14(44): 956-64.
5. Arenas GR. Micología Medica Ilustrada. 3ª ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008.
6. Sanchez SL, Sanchez MR, Kumakawa SH. Infecciones micóticas superficiales. Dermatol Perú. 2009; 19(3): 226-66.
7. Hernández RB, Capos DM, Saavedra LJ. Infecciones fúngicas superficiales. An Pediatr Contin. 2013; 11(5): 254-66.
8. Sánchez SL, Galarza C, Matos SR. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: paracoccidiodomicosis. Dermatol Perú. 2010; 20(1): 139-52.
9. Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del sida. Rev Iberoam Micol. 1997; 14:14-22.
10. Pardi C, Mata E, Colella M, et al. Micosis de la cavidad bucal – Parte I. Acta Odontol Venez. 2013; 51(2).

11. Guilarte C, Pardi G, De Stefano A, Hernández M. Casuística de las Micosis de la cavidad bucal (2002-2006) – Laboratorio de la Catedra de Microbiología, Facultad de Odontología, U. C. V. *Acta Odontol Venez.* 2010; 48(3).
12. Rojas HJ, Medina RD, Restrepo MA, et al. Candidiasis oral e el recién nacido y el lactante. *Rev Colomb Salud Libre.* 2015; 10(1): 38-45
13. Ibañez M, Díaz B, Flores R, Lopez G. Candidiasis oral y prótesis dentales. *Med Oral.* 2010; 12(3): 97-101.
14. Aguirre UJ. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol.* 2002; 19:17-21.
15. Rodríguez O, Miranda T, Morejón L, Santana G. Candidiasis de la mucosa bucal. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Estomatol.* 2002; 39(2): Ciudad de La Habana.
16. Otero R, Peñamaría M, Rodríguez P, et al. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Av Odontoestomatol.* 2015; 31(3).
17. Acosta B, Lucio L, Uribe C, Gómez M. Mucormicosis rinocerebral de origen dental, reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Cirugía Oral y Maxilofacial.* 2014; 36(2).
18. Salgado CJ, Morales PI, Rugerio T. Mucormicosis. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Sanid Milit Mex.* 2016; 70: 308-312
19. Trejo EW, Ramírez IA, Alvarado RS, et al. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en adolescente con desnutrición. *Acta Med Perú.* 2016; 33(3): 232-5.
20. Delgado W, Meneses L, Gotuzzo E, Bustamente B. Criptococosis gingival en un paciente con SIDA. *Rev Estomatol Herediana.* 2004; 14(1-2): 78-81.
21. Ordoñez C, Arias J, Parra P. Linfadenitis criptocococica. *Rev Med HJCA.* 2013; 5(1): 79-83.

22. Curbelo J, Galvan JM, Aspa J. Actualización sobre Aspergillus, Pneumocystis y otras micosis pulmonares y oportunistas. Arch Bronconeumol. 2015; 51(12): 647-53.
23. García R, Crespo P, Labaryu E, et al. Aspergilosis maxilar invasiva: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Medicina Oral. 2002; 7:200-5.
24. Pardi C, Mata E, Colella M, et al. Micosis de la cavidad bucal-parte II. Acta Odontol Venez. 2013; 51(4).
25. Vásquez T, Campos R, Lopez S, Martínez B. Aspergilosis palatina en pacientes con leucemia: tres casos pediátricos. Rev Mex Patol Clin. 2000; 47(2).
26. Monroy VA, Martínez MG, Fernández AC. Diagnóstico molecular de histoplasmosis diseminada en pacientes cubanos con sida. Rev Cubana Med Trop. 2014; 66(1).
27. Sánchez S, Galarza C, Cortez F. Infecciones micóticas sistémicas profundas: histoplasmosis. Dermatol Perú. 2010; 20(1).
28. Russel M, Melo V, Paniagua B, et al. Paracoccidiodomicosis: presentación inusual. Arch Argent Dermatol. 2016; 66(1): 12-14.
29. Carrada BT. Los métodos de laboratorio en el diagnóstico de la coccidiodomicosis. Rev Chil Infectol. 2014; 31(3).
30. Moroyoqui N, Figueroa S. Coccidiodomicosis. Med Int Mex. 2008; 24(2): 125-41.
31. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Coccidiodomicosis. Med Iber Lat Am. 2010; 38(5): 179-188.
32. Huanca CN, Surco LV. Antimicóticos. Rev Act Clin Med. 2012; 25
33. Sanchis TM. Evaluación experimental de terapias antifúngicas frente a hongos oportunistas emergentes [Tesis doctoral]. Tarragona: Universitat Rovira I Virgili, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques; 2016.

34. Allevato M, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos. Ayer, hoy y mañana. 2007; 30(8): 8-19.
35. Gregori VB. Estructura y actividad de los antifúngico. Rev Cubana Farm. 2005; 39(2).
36. Mesa AA. Papel del estrés oxidativo en el mecanismo de acción de la anfotericina B y evaluación de la virulencia de hongos patógenos y de la eficacia de antifúngico en *Galleria mellonella* [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2014.
37. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain JC, et al. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
38. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. Rev Iberoam Micol. 2006; 23: 39-49
39. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 18ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
40. Botero M, Puentes H, Cortes J. Formas lipídicas de anfotericina. Rev Chil Infectol. 2014; 31(5).
41. Calpena CA. Nanoemulsiones de nistatina para el tratamiento de candidiasis mucocutáneas [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona, Facultat de Farmacia; 2012.
42. Lalla R, Bensadoun R. Tableta mucoadhesiva de miconazol para candidiasis orofaríngea. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011; 9(1): 13- 17.
43. Garcia C, Sarrion P, Bagan J, et al. Tratamiento actual de la candidiasis oral: una revisión de la literatura. 2014; 6(5): 576- 582.
44. Rojas H, Medina R, Restrepo M, et al. Candidiasis en el recién nacido y el lactante. Rev Col Salud Lib. 2015; 10(1): 38- 45.

45. Ruiz PN, Arrlaga AM, Ocharan HM, et al. Aspectos farmacocinéticos del fluconazol. Rev Hosp Jua Mex. 2013; 80(1): 28-33.
46. Gómez M, Cid L, Fernández B, et al. Eficacia terapéutica del voriconazol en candidiasis vulvovaginal crónica por *Cándida glabrata*. Rev Iberoam Micol. 2013; 30(1):61-63.
47. Cruz HV, León TS, Barragán IG, et al. Zygomycosis rinosinusal-orbital. Falla terapéutica con anfotericina y respuesta con posaconazol. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):508-511
48. Rosanova M, Bes D, Serrano P, et al. Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis. Arch Argent Pediatr 2016;114(4):305-312