

## SIMPOSIO 2. S2

### LAS MICOSIS ORALES EN EL TERCER MILENIO

#### ORAL MYCOSIS IN THE THIRD MILLENIUM

## S2.1 Los retos de la Micología Oral

### S2.1 The challenge of Oral Mycology

Prof. Pontón J

Universidad del País Vasco EHU. Leioa. España

La presencia de manchas blancas o blanco-amarillentas en la mucosa oral de personas debilitadas, especialmente ancianos y niños, se conoce desde tiempos remotos y probablemente fue una de las primeras infecciones orales en ser documentada. A pesar de su temprana observación, el comienzo del estudio científico del muguet no se produce hasta la mitad del siglo XIX, pero ha sido en los 50 últimos años cuando realmente se ha avanzado en el conocimiento de las candidiasis orales. En gran medida, esto también ha sucedido con el resto de las micosis que afectan a la cavidad oral, cuya incidencia es notable en determinadas zonas geográficas pero está aumentando en zonas no endémicas debido a la generalización del turismo. Los avances se han producido en todos los campos. El aumento constante en el número de pacientes con factores predisponentes para el desarrollo de las candidiasis orales ha cambiado el espectro de los pacientes afectados y ha permitido la descripción detallada de las presentaciones clínicas. Una mención especial debe hacerse a la pandemia del SIDA que disparó el número de pacientes con candidiasis orofaríngea y planteó retos importantes en el tratamiento de esta micosis. La etiología de las candidiasis orales es bien conocida. Sin embargo, recientemente se ha descrito una nueva especie, denominada *Candida dubliniensis*, que es muy similar a *C. albicans* y que se aísla fundamentalmente en la cavidad oral de pacientes infectados por el VIH. Aunque actualmente pueden existir dificultades para la identificación de las dos especies en algunos laboratorios, la diferenciación es necesaria ya que *C. dubliniensis* presenta una mayor capacidad que *C. albicans* para desarrollar resistencias a los azoles. El conocimiento a nivel molecular de los factores de virulencia fúngicos y de los mecanismos defensivos del hospedador están permitiendo un mejor entendimiento de la patogenia de las micosis orales, aunque el progreso no ha sido homogéneo en todas las micosis ni dentro de una misma micosis. Por ejemplo, se ha avanzado relativamente poco en el establecimiento del papel que juega *Candida* en el desarrollo de la leucoplasia oral. El tratamiento de las micosis orales es un área de creciente interés. A las formulaciones clásicas de los antifúngicos convencionales se están añadiendo nuevas presentaciones, y también nuevos antifúngicos que actúan sobre nuevas dianas, que mejoran y amplían el espectro existente.

Sin lugar a dudas el tercer milenio traerá consigo grandes avances en el conocimiento y manejo de las micosis orales. En un futuro inmediato la secuenciación del genoma

de *C. albicans* y posteriormente del resto de los hongos que producen micosis orales permitirá un mejor conocimiento de su patogenia y abrirá la puerta del diseño de nuevos antifúngicos basados en la neutralización de factores de virulencia o de genes vitales para los hongos. El conocimiento de la respuesta inmune en las mucosas y de los antígenos inmunodominantes de los hongos permitirá el desarrollo de vacunas y la utilización de bacterias de la microbiota oral modificadas genéticamente para sintetizar y secretar anticuerpos candidicidas. La generalización del uso de las técnicas moleculares facilitará el diagnóstico de laboratorio y permitirá un mejor conocimiento de la epidemiología de las micosis orales. El desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos, así como la potenciación de las respuestas inmunológicas, permitirán un control eficaz de las micosis orales. Aunque los datos existentes en la actualidad no permiten suponerlo, un aspecto a considerar de la utilización de antifúngicos será la aparición de resistencias, de forma análoga a lo que sucedió con la utilización de los fármacos antibacterianos.

#### Referencias bibliográficas

- Beninati C, Oggioni MR, Bocanera M, Spinosa MR, Maggi T, Conti S, Magliani W, De Bernardis F, Teti G, Cassone A, Pozzi G, Polonelli L. Therapy of mucosal candidiasis by expression of an anti-idiotypic human commensal bacteria. *Nat Biotechnol* 2000;18: 1060-1064.
- Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:14-22
- Martins M, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 1291-1294.
- Mewes HW, Albermann K, Bähr M, Frishman D, Gleissner A, Hani J, Heumann K, Kleine K, Maierl A, Oliver SG, Pfeiffer F, Zollner A. Overview of the yeast genome. *Nature* 1997; 387 (Suppl.): 7-8.
- Sanglard-D. Integrated antifungal drug discovery in *Candida albicans*. *Nat Biotechnol* 2001;19: 212-213.
- Sullivan DJ, Moran G., Donnelly S, Gee S., Pinjon E., McCartan B, Shanley DB, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: an update. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:72-76.
- Cutler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol* 1991; 45: 187-218.
- Hogan L, Klein BS, Levitz SM. Virulence of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 469-488.
- Ogra PI, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 430-445.

## S2.2 Nuevas perspectivas en la epidemiología y etiopatogénesis de la candidosis oral

### S2.2 New perspectives in epidemiology and etiopathogenesis of oral candidiasis

Prof. Samaranayake LP

Universidad de Hong Kong. Hong Kong

Las especies de *Candida* son ubicuas, patógenos fúngicos humanos capaces de provocar una variedad de enfermedades superficiales recurrentes especialmente en la mucosa oral y vaginal. En los últimos años de la década de los 50 hubo un gradual incremento en el número de casos de infecciones superficiales por *Candida* asociadas a la administración de un amplio espectro de antibióticos tales como tetraciclinas. Posteriormente, el uso extensivo de los esteroides e inmunosupresores en pacientes receptores de trasplantes de órganos, la terapia radiactiva ablativa, medular y el uso de antineoplásicos en pacientes con enfermedades malignas hematológicas han contribuido a un incremento de la morbilidad asociada a *Candida*. Más recientemente, las infecciones mucosas por *Candida* han sido motivo de gran atención debido a la pandemia del virus de la inmunodeficiencia adquirida. Por ejemplo, se conoce que hasta el 90% de los individuos infectados por VIH sufren candidosis orofaríngea. Estos procesos constituyen una característica clave en el estadio de la enfermedad por VIH y han sido incluidas como marcador en la clasificación de la enfermedad. Curiosamente, los pacientes infectados por VIH parecen ser más susceptibles a la candidosis orofaríngea pero no a la vaginal y a la diseminada. Los otros factores de riesgo generales que conllevan a la candidosis oral incluyen la edad (principalmente los muy jóvenes y ancianos), el portar prótesis dentales, el fumar, la diabetes mellitus, las deficiencias de hierro y vitaminas, y la hipofunción de las glándulas salivales.

*C. albicans* es la especie que más se asocia a las lesiones orales, pero también se encuentran ocasionalmente otras menos patógenas como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Recientemente, una nueva especie *C. dubliniensis* relacionada con *C. albicans* se ha aislado principalmente de las lesiones de la mucosa en pacientes infectados por VIH, aunque otros grupos de pacientes podrían albergar también a este organismo. La emergencia de *Candida*, y de especies resistentes a los nuevos antifúngicos tales como *C. glabrata* y *C. krusei* son actualmente motivo de preocupación. Un importante cofactor asociado a la patogénesis de la candidosis oral parece ser la virulencia del organismo infectante. Las características específicas de los hongos que contribuyen al desarrollo de la candidosis oral incluyen su habilidad para adherirse y colonizar la mucosa oral, formar tubos germinales terminados en apéndices cilíndricos, y su hidrofobicidad superficial. Los cambios fenotípicos y genéticos, la aspartil proteinasa extracelular, y la producción de fosfolipasa, parece que juega un papel secundario en la patogénesis. Sin embargo, la gradación de la importancia de estos aspectos predisponentes aun se conoce poco. El desarrollo de la candidosis oral no se produce necesariamente ni por la colonización sola por especies de *Candida*, ni un incremento significativo en su concentración salival no necesariamente la producen. Por tanto otro factor local o sistémico tiene que estar presente para que los organismos inicien la infección y causen la enfermedad.

Clínicamente, la candidosis oral puede estar presente en tres principales variedades. Concretamente, el tipo pseudomembranoso, comúnmente conocido como muguet, el eritematoso y las variantes hiperplásicas. Cuando dos o más de estas aparecen juntas se utiliza el término de candidosis multifocal. Otras lesiones comunes incluyen la estomatitis protética aso-

ciada a *Candida*, la queilitis angular y la glositis romboidal media. *Candida* puede jugar un papel también en el eritema gingival lineal y en la periodontitis necrótica, descritas en la enfermedad por VIH, aunque no esta claramente definido.

Las defensas orales del hospedador contra *Candida* esencialmente se pueden dividir en dos: los mecanismos inmunes no específicos (por ejemplo la integridad de la mucosa, las bacterias comensales, los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y los factores salivales) y los mecanismos inmunes específicos que incluyen los anticuerpos del suero, los anticuerpos secretados y la inmunidad celular mediada por células.

El epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral forma una superficie continua que protege los tejidos subyacentes, y funciona como una barrera mecánica e impermeable. La interacción entre las especies de *Candida* y la flora microbiana comensal es quizás el siguiente mecanismo crítico que modula la colonización por *Candida*. La flora comensal regula el número de levaduras inhibiendo la adherencia de las levaduras a la superficie oral compitiendo por los puntos de adhesión tanto como por los nutrientes disponibles.

La cavidad oral humana es única al estar constantemente bañada por saliva, un fluido biológico con potente actividad antifúngica y antibacteriana. Además, la constante acción limpiadora de la saliva inhibe mecánicamente la acumulación de microorganismos en varios nichos orales. Una reducción cuantitativa de la saliva o del flujo salival, por ejemplo en el síndrome de Sjögren provoca estado xerostómico con incremento concomitante en la cantidad e infección oral por *Candida*, indicando la importancia de las defensas salivales contra la invasión fúngica. Los elementos de la saliva que inhiben el crecimiento de *Candida* incluyen factores no específicos tales como las proteínas ricas en histidina, proteínas ricas en prolina, el sistema peroxidasa salival, la lactoferrina y la lisozima. La naturaleza anticandida de los polipéptidos ricos en histidina (HRP) es particularmente significativa y tiene similares características a los imidiazoles. La lisozima y la lactoferrina son dos adicionales proteínas salivales no-inmunoglobulinas que contribuyen a la regulación oral de *Candida*. Se conoce que dos sistemas independientes, el sistema inmune sistémico y el secretor están involucrados en la defensa de la cavidad oral contra *Candida*. Los individuos con bajos niveles de IgAs son frecuentemente más afectados por candidosis mucosa. La IgAs funcional parece prevenir la adhesión de *C. albicans* al epitelio de la mucosa. Los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos tienen la habilidad de fagocitar y matar células de *Candida*. Sin embargo, la expresión completa de su actividad es dependiente del aumento de citoquinas sintetizadas o inducidas por células T, y del periodo de tiempo que sobreviven en el ambiente oral hostil bañadas en saliva. La candidosis mucocutánea así como la candidosis sistémica están típicamente asociadas con defectos en la respuesta inmune mediada por células. Se han reconocido una gran cantidad de defectos en la inmunidad mediada por células en los pacientes con candidosis crónica mucocutánea. Esto se ha comprobado en pacientes con infección VIH, con pérdida de linfocitos CD4+, produciéndose recurrencias frecuentes de la candidosis orofaríngea.

Esta presentación analiza estos aspectos de la epidemiología y etiopatogénesis de la candidosis oral.

## S2.3 Las candidosis orales en el paciente VIH (+): Ayer y Hoy

### S2.3 Oral candidosis in HIV (+) patients: Yesterday and today

Prof. Ceballos A

Universidad de Granada. Granada. España

Desde las primeras descripciones de la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), llamó la atención la alta frecuencia de manifestaciones orales que presentaban las personas afectadas por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1,2). Las lesiones orales, en concreto la candidiasis oral, han sido aspectos relevantes de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y predictivo.

La importancia de estas lesiones, principalmente candidiasis oral y leucoplasia vellosa, radica en el hecho de que son con mucha frecuencia el primer signo de esta enfermedad, además de tener valor pronóstico en cuanto a la evolución de la infección y la aparición de SIDA (3,4,5,6).

La importancia de las lesiones orales en individuos infectados por VIH es múltiple: 1) Ciertas lesiones orales pueden predecir el serostatus VIH cuando el test de anticuerpos no está disponible, 2) Exámenes orales cuidadosos pueden aumentar la exactitud de la clasificación de los Centros para el Control de la enfermedad (CDC) de los individuos infectados por el VIH, 3) La candidiasis oral y la leucoplasia vellosa pueden utilizarse como criterios para instaurar el tratamiento específico frente al VIH, 4) La candidiasis oral puede ser un marcador para la aparición de candidiasis esofágica, 5) Algunas lesiones orales como candidiasis, sarcoma de Kaposi, úlceras aftosas, herpes simple y enfermedad periodontal pueden producir una morbilidad significativa en pacientes infectados por el VIH, 6) La candidiasis y la leucoplasia vellosa pueden determinar el desarrollo del SIDA en pacientes VIH, incluso después de que el recuento de CD4 está controlado (7,8).

La candidiasis oral es a menudo la manifestación inicial de la infección sintomática por VIH y es también una predicción de las probabilidades de otras infecciones oportunistas. Particularmente en hombres jóvenes, el desarrollo de una candidiasis oral sin una causa local, tal como xerostomía, o terapia con antimicrobianos, corticosteroides, u otras drogas inmunosupresoras, es altamente sugestivo de la infección por VIH (9,10).

La clasificación de la OMS de 1992 distingue 2 tipos principales de candidiasis oral: la candidiasis eritematosa y la candidiasis pseudomembranosa. La candidiasis hiperplásica se ha eliminado de la clasificación (11). Nosotros preferimos seguir en nuestro trabajo la clasificación establecida por Holmstrup y Axell en 1990 (12) que sí incluye dicha forma clínica por la importancia de la misma. Scully y cols. (9), refieren que la forma pseudomembranosa de la candidiasis puede ser la manifestación oral más común de la infección por VIH.

En el trabajo de referencia de las lesiones orales asociadas al sida, en España, de 1996 (13) las candidiasis orales, aparecían en el 65,7% de los enfermos estudiados, y su aparición estaba relacionada con las cifras de linfocitos CD4. En los enfermos incluidos en el Grado 1 (enfermos con más de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>), aparecía en el 35,6%, siendo la variedad clínica más frecuente, en este grupo, la pseudomembranosa (8,2%), seguida de la variedad eritematosa (6,9%) y de la forma hiperplásica que aparecía en un 0,7%. La queilitis angular, como forma asociada, aparecía en este grupo en un 19,37% de los enfermos. En los enfermos de Grado 2 (enfermos con

cifras de CD4 entre 200-500/mm<sup>3</sup>) aparecen lesiones en un 59,8% de los enfermos, la forma pseudomembranosa en el 11,7%, seguida de la forma eritematosa, en el 30,3% de los enfermos, y la variedad hiperplásica, que la encontramos en un 5,8%. La queilitis angular aparecía en un 11,7%. En los enfermos de Grado 3 (cifras de CD4 menores de 200/mm<sup>3</sup>), las candidiasis aparecían en el 92,7% de los enfermos. La forma pseudomembranosa en el 76,9%, la eritematosa en el 33,9% y la hiperplásica en el 13,3% de los enfermos. La queilitis angular aparecía en el 33,1% de los pacientes.

En trabajos posteriores (14,15,16) hemos observado un descenso de la prevalencia de la candidiasis oral en estos enfermos, en los que se sigue observando una relación entre las cifras de linfocitos CD4 y la presencia de lesiones por *Candida*, que oscilan entre un 40 y un 60%. Entre el grupo de riesgo homosexual, Ceballos y cols. (17), encuentran una prevalencia de candidiasis oral del 56%.

En un trabajo piloto, publicado en 1998 (18) sobre la posible influencia de la aplicación de la terapia antiretroviral altamente activa en la aparición de las lesiones orales, en enfermos con seis meses de medicación, encontramos lesiones por *Candida* en el 30,2% de los enfermos. En los pacientes incluidos en el Grado 1 (>500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>), aparecía en el 18,7%, con la variedad eritematosa en el 18,7% y ningún caso de la variedad pseudomembranosa ni hiperplásica. La queilitis angular, aparecía en este grupo en un 5,8% de los enfermos. En los enfermos de Grado 2 (200-500 linfocitos CD4 /mm<sup>3</sup>) aparecían lesiones en un 29,4% de los enfermos, pseudomembranosas en el 2,9%, eritematosas en el 41,1% de los enfermos, y ningún caso de la variedad hiperplásica. La queilitis angular aparecía en un 5,8%. En los enfermos de Grado 3 (<200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>), las lesiones de candidiasis aparecían en el 36,1% de los enfermos, con la forma pseudomembranosa en el 13,8%, la eritematosa en el 50%, y ningún caso de la variedad hiperplásica. La queilitis angular aparecía en el 2,7% de los pacientes de este grupo.

Se valoraba también en este trabajo la posible importancia de la carga viral en la aparición de las lesiones, o su posible influencia en la evolución de las mismas. Hacen los autores dos grandes grupos, uno de enfermos con carga viral menor de 10.000 copias/mm<sup>3</sup> y otro de enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm<sup>3</sup>. En los pacientes con carga viral inferior a 10.000 copias/mm<sup>3</sup>, las lesiones por *Candida* aparecían en un 27,7%, la forma pseudomembranosa en el 1,8% y la variedad eritematosa en el 27,7%. La queilitis angular, la encontraban en un 1,8%. En los enfermos con carga viral superior a 10.000 copias/mm<sup>3</sup>, las lesiones por *Candida* aparecían en el 46,8%, la variedad pseudomembranosa en el 15,6%, la forma eritematosa en el 62,% y la queilitis angular en el 6,2%.

En un trabajo posterior (19), nuestro grupo, encuentra una prevalencia de lesiones por *Candida* del 30,2%, en los pacientes del Grado 1, aparecía en el 18,8%, en el Grado 2, en el 29,4% y en los pacientes del Grado 3 en el 36,1%. En este trabajo, la variedad más prevalente fue la eritematosa, seguida de la pseudomembranosa, que aparecía en una proporción mucho menor, no encontrando, tampoco en este estudio, ningún caso de variedad hiperplásica. Según la carga viral, los pacientes con menos de 10.000



copias/mm<sup>3</sup>, presentaban lesiones por *Candida* en el 20,4%, y los pacientes con carga viral superior a 10.000 copias/mm<sup>3</sup>, en un 46,9%. Estos dos últimos trabajos, fueron estudios piloto, con una muestra pequeña de enfermos. La xerostomía es responsable en gran medida, de la aparición de ciertas lesiones orales, especialmente de las lesiones periodontales y las candidiasis que presentan estos enfermos. Con la aplicación de la medicación antirretroviral altamente activa, Ceballos y cols, en un trabajo piloto y en comunicaciones posteriores, describieron una disminución de la xerostomía, acompañada en algunos casos, de un aumento del tamaño de las glándulas parótidas, debido a un infiltrado graso de origen yatrogénico (18,19,20,21). A partir de la introducción de los inhibidores de la proteasa a la terapia antirretroviral y el establecimiento de terapias combinadas y terapia antirretroviral altamente activa, se ha comunicado que esta terapia combinada produce una disminución de la carga viral en sujetos con enfermedad avanzada por infección por VIH. Tanto es así, que la literatura muestra que a partir de 1997 existe una disminución de infecciones oportunistas en los sujetos con SIDA, así como un aumento en la supervivencia de estos pacientes, mayor si fueron diagnosticados entre 1996 y 1997 (22). Pretendemos en esta ponencia exponer la evolución, en este amplio periodo de tiempo, de las lesiones por *Candida* en la cavidad oral en los pacientes infectados por VIH, valorando tanto su prevalencia, como las modificaciones en las variedades clínicas encontradas, así como en su localización; y por otra, los posibles cambios en la presencia de cultivos positivos a *Candida*.

### Referencias bibliográficas

- Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JO, Polzalski. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-1.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1984; 311: 354.
- Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. AIDS 1992; 6: 95-100.
- Selwyn PA, Alcibes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1697.
- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. BMJ 1988; 296: 745-50.
- Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedlan GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1984; 311: 354.
- Melnick SL, Engel D, Truelove E, et al. Oral mucosal lesions: association with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 37-43.
- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. AIDS 1991; 5: 519-25.
- Scully C, Laskaris G, Porter SR. Oral manifestations of HIV infection and their management. More common lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 158-66.
- Anonimo. Orofacial manifestations of HIV infection. Lancet 1988; 30: 976-7.
- EEC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.
- Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestations of oral yeasts infections. Act Odont Scand 1990; 48: 57-61.
- Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. J Oral Pathol Med 1996; 25: 523-6.
- Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Alteraciones orales en pacientes infectados por el VIH con menos de 200 linfocitos CD4. Avances Odontostomatol 1997; 13: 119-28.
- Ceballos A, Olea D, Aguirre JM, Quindós G, Orihuela F, Castaño M. Candidiasis bucal en pacientes infectados por el VIH. Aspectos clínicos y microbiológicos. Actualidad Obstetrico-Ginecológica 1998; 2: 85-90.
- Ceballos A, Antunez JM, Bagán JV, Aguirre JM, Ceballos L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. Medicina Oral. 1998; 3: 199-206.
- Ceballos L, Quindós G, Ceballos A. Prevalencia de las lesiones orales asociadas a la infección por el VIH en una población homosexual. Medicina Oral 1999; 4: 470-8.
- Ceballos A, Ceballos L. Influencia de los inhibidores de la proteasa del VIH, asociados a otros antirretrovirales, en la aparición de las lesiones orales asociadas al sida. evolución de las mismas. Archivos Odontostomatol 1998; 14: 284-9.
- Ceballos A, Gaitán LA, Ruesga MT, Ceballos L, Quindós G. Prevalencia de lesiones orales por *Candida* en una población con sida sometida a terapia antirretroviral altamente activa. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 141-5.
- Ceballos A, Ruiz-Miranda M, Rodríguez-Archilla A, Ceballos G, Urquía M. Posibles cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva de una población drogodependiente. Avances Odontostomatol 1993; 1: 61-6.
- Ceballos A, Urbano B, Planells E, Ceballos L. Medición de electrolitos en saliva de pacientes VIH+. Archivos Odontostomatol 1996; 12: 698-704.
- Ceballos A, Gaitán Cepeda LA, Monzón V, Bagán JV, Ceballos L. Valores de Na y K en saliva en un grupo de enfermos de SIDA, sometidos a medicación antirretroviral altamente activa. (abstrac 72-I) III Congreso de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal, Lima (Peru), 1999: pag: 36.
- Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri, Rezza G. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. AIDS 1999; 13: 249-55.

## S2.4 Micosis orales profundas: Paracoccidioidomicosis

### S2.4 Deep oral mycosis: Paracoccidioidomycosis

Prof. Delgado W

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú

La paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica más frecuente de Latinoamérica causada por el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Los pulmones son los sitios de la infección primaria pero, aunque no está probado, es posible que la infección se inicie en las mucosas, especialmente en la mucosa oral a través de la inoculación directa del hongo en estos tejidos. Las lesiones secundarias aparecen en las mucosas, en los ganglios linfáticos, en la piel y en las glándulas suprarrenales. Muchos pacientes son

diagnosticados por las lesiones orales, de allí su importancia en la patología de cabeza y cuello.

Esta entidad también recibe el nombre de enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida en honor a la contribución que en diferentes épocas hicieron estos investigadores brasileños. El término blastomicosis sudamericana, utilizado hasta 1971 se considera actualmente incorrecto.

Una de las características más resaltantes de la paracoccidioidomicosis es su distribución geográfica. Restringida a

Latinoamérica, se le encuentra desde México (23º N ) hasta Argentina (34º S) aunque existen varias áreas donde la micosis no ha sido reportada, tales como las islas del Caribe, las Guayanas, Surinam, Chile, Belize y Nicaragua. Los países que registran el mayor número de casos son Brasil, Colombia y Venezuela. Los casos de Paracoccidioidomicosis reportados en Europa, Asia y África se consideran no autóctonos y todos han sido encontrados en pacientes que previamente habían vivido en zonas endémicas de Sudamérica.

Es importante señalar que el tiempo transcurrido desde que el individuo estuvo en una región endémica y la aparición de las lesiones es muy prolongado habiéndose estimado una duración media de 15.3 años, lo que indica que el *P. brasiliensis* permanece latente por períodos muy largos.

En los países donde la enfermedad es endémica los pacientes provienen de área consideradas tropicales y subtropicales. Las condiciones ambientales predominantes son temperatura de 17 a 24°C, lluvias frecuentes (900 a 1810 mm/año), abundante vegetación, muchos arroyos con plantas silvestres, inviernos cortos y veranos lluviosos. Los estudios con paracoccidioidina realizados en piel permiten sostener que la infección se adquiere a una edad temprana con un pico de incidencia en la segunda década de la vida sin diferencia de sexo; sin embargo la forma progresiva es más prevalente en hombres con una relación de 45:1 en Colombia y 81:1 en Brasil.

La infección activa es rara en niños y adultos jóvenes, diagnosticándose con mayor frecuencia en hombres entre 30-60 años. El paciente típico corresponde a un varón adulto desnutrido, agricultor de ocupación, que vive en estrecho contacto con el suelo y vegetales. En los últimos años se han reportado varios casos en pacientes con SIDA, todos pertenecientes a Brasil.

La patogénesis de la Paracoccidioidomicosis no está bien definida, sin embargo sobre la base de experimentación en animales y de datos clínicos se acepta que la lesión primaria se adquiere por la inhalación de conidias presentes en el aire, causando el complejo pulmonar primario. La conidia inhaladas rápidamente se transforman en levaduras que crecen en el parénquima pulmonar, produciendo una enfermedad progresiva que se disemina a órganos extrapulmonares. La diseminación hematogena a otros órganos puede coincidir con el compromiso ganglionar primario.

### Formas clínicas

Hay evidencia que la paracoccidioidomicosis existe como infección subclínica, habiéndose encontrado el hongo en individuos que estaban siendo evaluados por otras enfermedades. Desde el punto de vista de la enfermedad clínica se distinguen dos formas: la forma juvenil aguda o subaguda y la forma crónica del adulto. La primera es severa y de curso rápido en comparación con la forma crónica, sin embargo en ambos casos la función del sistema inmunológico dependiente de los linfocitos T es anormal y en ausencia de una terapia adecuada, la mortalidad es alta. En las dos formas se pueden presentar lesiones a niveles de la cavidad oral, manifestándose con más frecuencia en la forma crónica del adulto.

### Manifestaciones orales

La mucosa oral es el sitio más frecuente de localización de las lesiones extrapulmonares de la paracoccidioidomicosis, encontrándose entre 51.5% al 79.2% de lesiones, por otro lado, las lesiones de la mucosa oral pueden ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. Se caracterizan por presentarse como úlceras superficiales eritematosas, microgranulomatosas, que sangran con facilidad y que presentan un exudado blanco amarillento. Comprometen

usualmente las encías, cuando son pequeñas no producen sintomatología, sin embargo, si el compromiso es extenso puede haber dolor y sangrado.

Dependiendo de la extensión y duración de las lesiones gingivales se puede producir destrucción del hueso alveolar, lo que conduce a severa movilidad de dientes dando cuadros que pueden ser confundidos con enfermedad periodontal avanzada. Si bien las encías son los sitios más comprometidos, también es posible encontrar compromiso generalizado de toda la mucosa oral incluyendo rebordes alveolares edéntulos, la lengua, piso de boca y paladar blando y duro. Debido a que las lesiones orales son raras en la parte media del paladar y más bien son muy frecuentes a nivel de las encías, se ha hipotetizado que las lesiones gingivales pueden ser el resultado de la inoculación directa del hongo por el uso de palitos infectados utilizados como mondadientes y que a partir de las lesiones gingivales se compromete el resto de la mucosa oral. Esta hipótesis es contradictoria con los resultados de los estudios en animales de experimentación que ha demostrado que el microorganismo entra por inhalación.

El hecho de que el compromiso oral es un hallazgo frecuente en los casos de paracoccidioidomicosis hace suponer que son las condiciones de humedad y temperatura de la boca las que permiten que el hongo se localice y prolifere en esta zona anatómica a partir de la diseminación hematogena proveniente de los pulmones. Es interesante señalar que también se ha identificado al Paracoccidioides en granulomas apicales, en tales casos se puede interpretar como infección sobreagregada de lesiones apicales a donde el hongo ha llegado por vía hematogena o más probablemente por invasión a través de una caries que ha producido necrosis pulpar.

Las secuelas más importantes a nivel de la boca son la pérdida de dientes y severa fibrosis de la mucosa oral que impide abrir la boca y por ende dificulta la alimentación.

### Histopatología

Las lesiones orales de paracoccidioidomicosis se caracterizan por presentar a nivel de la lámina propia una reacción inflamatoria crónica granulomatosa, con células epitelioides y numerosas células gigantes tipo Langhans y a cuerpo extraño.

También se observa un infiltrado de polimorfonucleares y algunos eosinófilos entremezclados con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Dentro del citoplasma de las células gigantes, en el intersticio y en áreas de acúmulos de PMN, se encuentra el hongo, el cual aparece como una estructura de 10 a 40 micras de tamaño, de forma redonda u ovalada con doble membrana y con gemación periférica que le da la apariencia de un timón de barco. Esta morfología puede ser fácilmente destacada empleando tinciones de Grocott, Gomori y PAS. El epitelio puede presentar ulceración además de zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, edema intercelular (espongiosis), microabscesos y células acantolíticas. A nivel del epitelio el paracoccidioides puede encontrarse en las áreas espongióticas y en los microabscesos.

El hongo también puede ser identificado mediante examen directo. En algunos casos el cultivo y la inoculación en animales es útil. La serología es útil para el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento.

### Tratamiento

El tratamiento de la paracoccidioidomicosis se hace con sulfonamidas, anfotericina B, ketaconazol, itraconazol y flucanazol.

El tratamiento de las secuelas a nivel de la boca se realiza utilizando colgajos mucocutáneos y autoinjertos de piel.

## S2.5 Nuevas perspectivas en la terapia antifúngica

### S2.5 New perspectives in antifungal therapy

Prof. Quindós G

Universidad del País Vasco EHU. Leioa. España

El tratamiento de las candidosis y otras micosis orales está basado en la solución de sus factores predisponentes y en la eliminación de la infección mediante el empleo de fármacos antifúngicos apropiados. La corrección de los factores sistémicos (control de la diabetes, la ferropenia o de cualquier enfermedad o agente inmunosupresor) y locales (colocación de una prótesis correcta o disminución de la xerostomía) son fundamentales [1,2]. En el campo de la terapia antifúngica estamos viviendo un momento clave con el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos antifúngicos que además de ampliar el arsenal terapéutico disponible van a permitir afrontar con más eficacia el tratamiento de aquellas micosis más severas o que responden peor al tratamiento actual. En esta presentación vamos a realizar un breve repaso de los antifúngicos disponibles, de sus presentaciones farmacológicas más útiles para el tratamiento de las micosis orales y una pequeña reseña de los antifúngicos que se comercializarán en breve y de los que se estudian con grandes esperanzas [3,4].

De los antifúngicos clásicos, la nistatina y el miconazol son productos muy útiles en el tratamiento inicial de las candidosis orales [3]. Las formulaciones en suspensión oral y tableta vaginal de nistatina o de miconazol en gel oral son muy eficaces para la resolución de la mayoría de los episodios agudos de candidosis oral. La comodidad de la presentación en gel de miconazol y una ligera mayor eficacia de este antifúngico en el tratamiento de las micosis en lactantes pueden pesar a su favor a la hora de elegir el tratamiento [5].

El ketoconazol (oral) y los triazoles (fluconazol e itraconazol, por vía oral o intravenosa) son más eficaces en el tratamiento de las candidosis recidivantes o refractarias a otros tratamientos (como en pacientes infectados por el VIH) [6-9]. El fluconazol permite una mayor flexibilidad terapéutica (mejor posología y menor toxicidad) que ketoconazol e itraconazol, aunque la comercialización en breve de una suspensión oral de itraconazol en ciclodextrina va a suponer una alternativa muy interesante por su doble acción, tópica y sis-

témica y por una absorción más elevada y regular de este compuesto.

En caso de fracaso terapéutico con los fármacos anteriores o para el tratamiento de las micosis invasoras, el antifúngico de elección es la anfotericina B intravenosa (convencional o en diferentes formulaciones lipídicas-liposómicas) [3,4,10] que puede sustituirse después de la remisión de la fase aguda por un tratamiento oral (o intravenoso) con fluconazol o itraconazol. Una alternativa en fase de estudio clínico es la nistatina liposómica [10-12]. La elección de una u otra presentación de antifúngicos poliénicos debe ser sopesada intensamente, valorando la eficacia, toxicidad y coste de cada compuesto. Las esperanzas de alternativas menos tóxicas y tan eficaces o más sobre algunas especies fúngicas problemáticas (*Aspergillus* y otros hongos filamentosos) están depositadas en dos fármacos que se comercializan este año, voriconazol y caspofungina [10,13,14] y en otros en fase de estudio clínico, anidulafungina, posaconazol y ravuconazol [13,14].

Pueden consultarse diferentes artículos de revisión sobre las pautas más adecuadas en cada caso concreto [1-6]. La mayoría de los antifúngicos disponibles (Tabla) actúan sobre la membrana citoplásmica fúngica, pero existen otros (menos empleados) que actúan en el citoplasma, el núcleo o la pared celular. La anfotericina B y la nistatina actúan uniéndose al ergosterol presente en la membrana celular de los hongos produciendo una alteración de la permeabilidad. La anfotericina B es utilizado en el tratamiento de las micosis más severas y en las células humanas puede unirse al colesterol, produciendo una alta toxicidad en tratamientos prolongados. Esta toxicidad puede reducirse con las nuevas presentaciones de este antifúngico integrado en liposomas o asociado a lípidos [3,4].

Los azoles (imidazoles y triazoles) son una amplia familia de antifúngicos que impiden la síntesis del ergosterol inhibiendo la acción de las enzimas dependientes del citocromo P450 [3,4]. Existen azoles de uso tópico como miconazol, econazol, flutrimazol, bifonazol, clotrimazol, tioconazol y ser-

TABLA.

**Fármacos antifúngicos clásicos, nuevos y en desarrollo útiles en el tratamiento de las micosis orales e invasoras.**

ANTIFUNGICO	PRESENTACION (T, O, IV)	ACTIVIDAD
Poliénicos		
Anfotericina B	T (Fungianiline) e IV (Fungizone, Bristol-Myers Squibb) IV (Abelcet, Esteve; AmBisome, Gilead)	Amplio espectro (Fungicida)
Nistatina	T (Mycostatin, Bristol-Myers Squibb) O (Nyotran, Aronex)*	Amplio espectro (Fungicida)
Azoles		
Miconazol	T (Daktarin, Esteve; Fungisidin, Isdin) e IV	Amplio espectro (Fungistático)
Ketoconazol	T y O (Ketoisdin, Isdin; Fungarest, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Fluconazol	O e IV (Diflucan, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático)
Itraconazol	O e IV (Canadiol, Esteve; Sporanox, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Voriconazol	O e IV (Vfend, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Posaconazol*	IV (Posaconazol, Schering Plough)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Ravuconazol*	IV (Posaconazol, Bristol-Myers Squibb)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
UR9825*	IV (Sin nombre, Uriach-Biohorn)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Análogos de nucleósidos		
5-Fluorocitosina	O e IV (Ancotil, ICN Pharma)	<i>Candida</i> y otras levaduras (Fungistático)
Candinas		
Caspofungina	IV (Caspofungina, Merck Sharp & Dohme)	Amplio espectro (Fungicida)
Anidulafungina*	IV (Anidulafungina, Versicor)	Amplio espectro (Fungicida)

\* En desarrollo, T = uso tópico (incluye presentaciones orales no absorbibles), O = uso oral, IV = uso intravenoso.



taconazol, y de uso sistémico, como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol. Los primeros son útiles en el tratamiento de las micosis superficiales cutáneas y mucosas, lamentablemente el único fármaco que puede emplearse para el tratamiento tópico oral (no absorbible o de forma escasa) es el miconazol, que está comercializado en forma de gel. El resto de las formulaciones tópicas de imidazoles está orientado al tratamiento de las micosis cutáneas o vaginales.

La 5-fluorocitosina interfiere con la síntesis de ácido nucleicos, ARN y ADN, y de proteínas. Suele utilizarse por vía oral o parenteral en combinación con la anfotericina B en el tratamiento de micosis invasoras graves. No está comercializada en España y su empleo en monoterapia induce rápidamente la aparición de resistencias, por lo que no es aconsejable su uso [4].

Los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica inhiben a diferentes enzimas que participan en la síntesis de macromoléculas de su estructura. Las cándidas (equinocandinas y neumocandinas: caspofungina y anidulafungina) son inhibidores de la síntesis de glucano, mientras que las nikomicinas inhiben la síntesis de quitina. La caspofungina es un promotor antifúngico de amplio espectro que puede emplearse por vía intravenosa para el tratamiento de micosis graves, exceptuando la criptococosis (es poco activa sobre *Cryptococcus neoformans*) [4,14].

Un problema que ha aparecido con el aumento de las micosis es el de los fracasos terapéuticos [4,8] que pueden ser debidos a múltiples causas: 1) desarrollo de resistencia al antifúngico (resistencia microbiológica adquirida), 2) selección de poblaciones fúngicas poco sensibles por el antifúngico empleado (resistencia microbiológica primaria o innata), 3) infección por un nuevo aislamiento de la misma o de distinta especie fúngica resistente al antifúngico empleado (reinfección), 4) incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, 5) concentraciones inadecuadas del antifúngico por interacción con otros fármacos o malabsorción y 6) una combinación de varios de estos factores.

El aumento del uso de los antifúngicos ha propiciado la aparición de resistencias. Afortunadamente, este problema no ha alcanzado la magnitud observada con los antibióticos antibacterianos y se observa fundamentalmente con el uso de la 5-fluorocitosina y de algunos azoles, como el fluconazol. Sin embargo, existen hongos que son intrínsecamente resistentes a algunos antifúngicos, lo que hace muy difícil su tratamiento, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias. Los hongos con resistencia primaria (o intrínseca) a un antifúngico la presentan antes de ponerse en contacto con el antifúngico, es el caso de *Candida krusei* con el fluconazol. La resistencia secundaria (extrínseca o adquirida) se adquiere tras un contacto, generalmente prolongado, con el antifúngico. Estas resistencias se han observado en *Candida albicans* aislada de pacientes con sida y candidiasis orofaríngea tratados con imidazoles (sobre todo fluconazol) [7-9,15]. Además, algunos hongos pueden desarrollar resistencias con relativa facilidad, adaptándose a concentraciones crecientes de un antifúngico. Este es el caso de *Candida dubliniensis*, una especie que produce infecciones fundamentalmente en la cavidad oral de pacientes con infección por el VIH, y que presenta una capacidad mayor que la de *C. albicans* para adquirir resistencias a algunos antifúngicos [16].

En *C. albicans* la presencia de resistencias es más baja que en especies como *C. krusei* o *Candida glabrata* (intrínsecamente menos sensibles al fluconazol). Se han propuesto varios mecanismos de resistencia: 1) permeabilidad reducida de la membrana celular al antifúngico (más probable para el fluconazol que para un compuesto altamente lipófilo como el itraconazol), 2) desvíos posibles en la ruta de síntesis del ergosterol, 3) la producción excesiva de enzimas dependientes del citocromo P450, 4) la mutación de la

diana enzimática (14  $\alpha$ -demetilasa) con disminución de la afinidad de unión del antifúngico ó 5) la existencia de una bomba de flujo que elimina el antifúngico que entra en la célula fúngica.

Otro avance importante es la estandarización y comercialización de métodos para el estudio de la sensibilidad de los hongos a los antifúngicos en el laboratorio (in vitro) [7-9,11-16]. Esta información puede ser de gran utilidad en el caso de fracasos terapéuticos que puedan estar asociados a la aparición de resistencias o de infecciones causadas por hongos con reducida sensibilidad o resistencia a alguno o varios de los antifúngicos disponibles. Los métodos que actualmente existen para el estudio de la sensibilidad in vitro de los aislamientos fúngicos incluyen la difusión en agar y la microdilución. En el primer caso, el antifúngico difunde en un medio semisólido sobre el que crece el hongo, produciendo un halo de inhibición proporcional a la sensibilidad del hongo al antifúngico. En el segundo caso, se ensayan diluciones decrecientes del antifúngico para calcular la concentración mínima fungicida (CMF) o inhibitoria del crecimiento fúngico (CMI).

## Referencias bibliográficas

1. Quindós G, Ribacoba L, Contreras I, Aguirre JM. Tratamiento de las candidiasis orofaríngeas. Rev Iberoam Micol 1996; 13 (Supl 1): S11-S15
2. Quindós G. Terapéutica anticandidiásica. Gac Med Bilbao 1992; 89: 186-8.
3. Mensa Pueyo J, Gatell Artigas JM, Jiménez de Anta Losada MT, et al. (Eds.) Guía de terapéutica antimicrobiana. 10ª Ed. Barcelona, Masson, 2000.
4. Polak A. Antifungal therapy: An everlasting battle. Eurocommunica, Barnham, UK, 1999.
5. Contreras I, San Millán R, Pontón J, Quindós G. Eficacia del tratamiento de la candidiasis oral del lactante con antifúngicos no absorbibles. XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P., San Sebastián, 1997.
6. Wray D, Bagg J. Candidiasis oral. Science Press, Londres, 1998.
7. Ceballos Salobreña A, Gaitán Cepeda LA, Orihuela Cañada F, Barrionuevo Olea D, Ceballos García L, Quindós G. Resistencia in vitro a los antifúngicos en *Candida albicans* de pacientes infectados por el VIH con y sin candidosis oral. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 194-7.
8. Ribacoba L, Aguirre JM, Quindós G, et al. Perfil de resistencias a antifúngicos en la candidiasis oral asociada a la infección por el VIH. Arch Odontostomatol 1999; 15: 454-64.
9. Bernal S, Gutiérrez MJ, Serrano MC, et al. Sensibilidad a fluconazol e itraconazol en aislamientos de *Candida* spp. procedentes de pacientes VIH positivos y VIH negativos. Rev Esp Quimioter 2000; 13: 60-3.
10. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 2-5.
11. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesterol sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 397-401.
12. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, et al. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 645-8.
13. Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutiérrez MJ, Quindós G, Martín Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY-303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 697-700.
14. Ruesga MT, Quindós G, López-Ribot JL. Azole and echinocandin antifungal agents against *Candida* species. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S160.
15. Quindós G, Abarca L, Carrillo-Muñoz AJ, et al. Multicenter survey of the in vitro antifungal resistance in yeasts of medical importance isolated from Spanish patients. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 97-100.
16. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Arévalo MP, et al. In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. Chemotherapy 2000; 46: 395-401.