



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODODNTOLOGÍA

**TIPIFICACIÓN Y SENSIBILIDAD ANTIMICÓTICA
DE ESPECIES DE *Candida*
OBTENIDAS DE LA MUCOSA BUCAL DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

PRESENTA:

MARIEL ENZALDO LEYVA

**DIRECTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO
ASESORES: C. D. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ
QFB EBC. JESÚS RESÉNDIZ SÁNCHEZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. MARCO TEÓRICO	4
A. PROPIEDADES GENERALES DE LOS HONGOS	4
B. CLASIFICACIÓN DEL GÉNERO <i>Candida</i>	4
C. BIOLOGÍA DEL GÉNERO <i>Candida</i>	7
➤ Crecimiento y nutrición de <i>Candida</i>	7
➤ Diagnóstico de laboratorio	7
D. PATOGENIA	12
➤ Hábitat y fuente de infección	13
➤ Vía de entrada	14
➤ Edad y sexo	14
➤ Factores predisponentes	14
➤ Factores de virulencia de <i>Candida</i>	17
E. CANDIDOSIS: CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS	23
➤ Candidosis pseudomembranosa	23
➤ Candidosis eritematosa	25
➤ Candidosis hiperplásica o leucoplásica	26
➤ Lesiones asociadas	28
F. SÍNDROME DE SJÖGREN	30
G. ETIOLOGÍA DEL SS	30
➤ Definición	30
➤ Anticuerpos en el SS	31
H. EPIDEMIOLOGÍA	33
I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SS	35
J. CARACTERÍSTICAS CLÍNICA BUCALES EN PACIENTES CON SS	40
➤ Saliva: secreción, función y consecuencias de la hiposalivación en pacientes con SS	40
➤ Secuelas dentales	44
➤ Cambios periodontales	44
K. CANDIDOSIS BUCAL EN PACIENTES CON SS	45

L. DIAGNÓSTICO DEL SS	47
➤ Pruebas utilizadas para el diagnóstico y evaluación de las glándulas	49
M. PATOGÉNESIS EN EL SS	51
N. AGENTES ANTIMICÓTICOS	54
➤ Anfotericina B	54
➤ Azoles	56
➤ Flucitosina	65
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	67
IV. JUSTIFICACIÓN	69
V. HIPÓTESIS	70
VI. OBJETIVOS	70
OBJETIVO GENERAL	70
OBJETIVO ESPECÍFICO	70
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	71
DISEÑO	71
POBLACIÓN	71
TAMAÑO DE LA MUESTRA	71
VARIABLES	71
➤ V. independientes	71
➤ V. dependientes	72
CRITERIOS	72
➤ C. de inclusión	72
➤ C. de eliminación	72
MÉTODO DE CONTROL	72
MATERIAL	73
METODOLOGÍA	75
➤ Toma de muestra	75
➤ Examen directo	76
➤ Cultivos	76
➤ Purificación	76
➤ Cepario	76

➤ Identificación de especie	77
A. Formación del tubo germinativo	77
B. Formación de clamidoconidia	78
C. Prueba de identificación de género y especie	79
➤ Prueba de sensibilidad	80
VIII. RESULTADOS	83
IX. DISCUSIÓN	92
X. CONCLUSIONES	95
XI. BIBLIOGRAFÍA	97

RESUMEN

Objetivo: Aislar e identificar la especie de *Candida* de la mucosa bucal de pacientes con síndrome de Sjögren (SS) y determinar la sensibilidad de cada una de las cepas aisladas a 5-fluorocitosina, anfotericina B, miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol.

Métodos: A los pacientes con SS se les tomó muestra de la cavidad bucal, estas fueron sometidas a examen directo, en él se determinó la presencia de candidosis por la forma patógena del hongo. Las cepas positivas fueron identificadas por prueba de clamidoconidia (PC), tubo germinativo (TG) y ID 32 C. La sensibilidad a los antimicóticos se determinó con Fungitest®.

Resultados: De ocho mujeres con SS entre los 47 y 76 años, una resultó negativa a candidosis bucal (CB; 12.5%). De las 7 cepas positivas (77.5%), 3 fueron positivas a PC, 5 a TG. Con ID 32 C, se encontraron 2 cepas de *C. tropicalis* y 5 de *C. albicans*. Con Fungitest®, todas las cepas fueron sensibles (S) a la 5-fluorocitosina, anfotericina B y fluconazol, al ketoconazol una cepa de *C. albicans* tuvo sensibilidad intermedia (SI); al miconazol una cepa presentó SI y la otra fue resistente, ambas identificadas como *C. tropicalis* y que presentaron SI al itraconazol.

Conclusiones: La CB tiene una alta prevalencia en pacientes con SS. En este estudio *C. albicans* es la especie predominante, *C. tropicalis* es la segunda más patógena. La PC no es específica ya que hay cepas de *C. albicans* que no forman; la prueba TG es más específica ya que muestra un patrón más estable al solo ser negativo en *C. tropicalis* y positivo en *C. albicans*. Las cepas de *C. albicans* y *C. tropicalis* son sensibles a 5-fluorocitosina, anfotericina B y fluconazol, algunas cepas de *C. albicans* tienen SI al ketoconazol. *C. tropicalis* muestra poca o nula sensibilidad al miconazol, *C. tropicalis* presentó SI.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se ha visto un crecimiento de infecciones micóticas como consecuencia del dramático aumento de pacientes con el sistema inmune comprometido.¹

El estudio de las enfermedades micóticas, en específico el de la candidosis, se conoce desde épocas muy antiguas y en la actualidad la candidosis es una de las enfermedades más estudiadas, sobre todo por el incremento que esta ha tenido desde la aparición de nuevas enfermedades debilitantes del sistema inmune, y por los cambios en el comportamiento del microorganismo respecto a los antimicóticos en las últimas décadas.

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado un importante incremento de las infecciones nosocomiales entre las que *Candida* juega un papel cada vez más relevante. *Candida* se encuentra implicada en el 10% de las septicemias y provoca una mortalidad elevada en pacientes inmunosuprimidos²

De enero de 1980 hasta abril de 1990, 27200 cultivos de hongos causantes de infecciones nosocomiales que fueron reportados en 180 hospitales participantes en el U.S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS); de las especies que se contaron, 19,621 fueron de *Candida*. La tasa de infección de *Candida* en el torrente sanguíneo ha crecido por mucho a un 48.7% en esta década. *Candida sp.* saltó del octavo al cuarto lugar en septicemias durante el periodo de 1984-88 y corresponde a más del 10% de las septicemias nosocomiales²

Debido a que los hongos son patógenos oportunistas, cuyo comportamiento varía según las condiciones ambientales y nutricionales en que se encuentren. Por su actual comportamiento frente a los antimicóticos se hace necesario su estudio. Dentro de el género *Candida* la única especie patógena conocida era *C. albicans* hasta que nuevas especies no consideradas patógenas cambiaron su comportamiento, como *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.*

naeslundii, entre otras, lo que originó una nueva respuesta del hongo con respecto a las terapias antimicóticas que se administraban, y por lo tanto, se originó una resistencia del microorganismo lo que complicó de manera importante el tratamiento de esta infección.

Es generalmente aceptado que la composición de la microbiota bucal comensal está controlada por interacciones complejas entre los microorganismos por sí mismos, los tejidos del hospedero, y por la acción mecánica de lavado y antimicrobiana de la saliva.³

Estudios subsecuentes han mostrado que la frecuencia y cantidad de especies de *Candida* se encuentran incrementadas en la microbiota bucal de algunos pacientes con SS y que *Candida* se encuentra asociada con la disminución de la secreción salival y con los cambios atróficos de la mucosa bucal en este tipo de pacientes.⁴

Por lo anteriormente dicho, los pacientes con SS presentan mayor número de factores predisponentes para la aparición de candidosis bucal; la prevalencia de dicha patología en este tipo de pacientes será determinada en este estudio, así como la tipificación de cada una de las cepas patógenas y su sensibilidad a diversos antimicóticos, los cuales son datos aún no obtenidos en la población mexicana.

II. MARCO TEÓRICO

A. PROPIEDADES GENERALES DE LOS HONGOS

Los hongos son microorganismos eucariotas, pueden crecer como levaduras (hongos levaduriformes), mohos (hongos filamentosos o miceliales) o ser dimórficos, es decir, en dependencia de su adaptación a los cambios ambientales pueden crecer como levadura o moho (hongos dimórficos). Existe una gran cantidad de especies estimadas de hongos (250,000), pero solo se aceptan alrededor de 90 géneros y 255 especies fúngicas como implicadas directamente en las enfermedades humanas, ya que han demostrado ser patógenas bajo determinadas circunstancias⁵.

B. CLASIFICACIÓN DEL GÉNERO *Candida*

En los últimos 20 años se han incrementado las infecciones micóticas con un dramático aumento en la población de pacientes en los que su sistema inmune se encuentra severamente comprometido. Hasta hace pocos años, los hongos patógenos eran un grupo bien definido, alguno de los cuales fueron limitados a regiones geográficas y eran bien conocidos por los clínicos. Sin embargo, la situación ha cambiado considerablemente, y nuevos agentes de infección están apareciendo continuamente, alrededor de 20 especies por año. Estos nuevos patógenos oportunistas han aumentado la base de conocimiento de la micología médica, y cambios inesperados han sido observados en el patrón de las infecciones micóticas en humanos. Esta situación y la rápida aparición de tan amplio rango de nuevos patógenos ha creado un creciente interés en la sistemática fúngica. La taxonomía de los hongos es una dinámica y progresiva disciplina que consecuentemente requiere de cambios en la nomenclatura; estos cambios son frecuentemente difíciles de entender para los clínicos y microbiólogos. Otra dificultad para los microbiólogos inexpertos en micología es que los hongos son en su mayoría clasificados por su apariencia más que por sus

diferencias nutricionales y bioquímicas que son de tanta importancia en la clasificación bacteriana. Esto implica que diferentes conceptos tienen que ser aplicados en la taxonomía del reino fungi.¹

Las reglas que controlan la nomenclatura son muy diversas y dependen del tipo de organismo. Los sistemas de clasificación de los organismos son históricamente basados en características observables. Esto es el abordaje fenotípico. La clasificación e identificación del reino fungi, diferente a otros patógenos importantes como las bacterias o virus, se basa principalmente en criterios morfológicos.¹

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL GÉNERO *Candida*

CLASE:	<i>Ascomycota</i>
SUBCLASE:	<i>Saccharomycotina</i>
ORDEN:	<i>Saccharomycetales</i>
FAMILIA:	<i>Mitosporic saccharomycetales</i>
GÉNERO:	<i>Candida</i>
ESPECIES:	<i>albicans, tropicalis, stellatoidea, krusei, parapsilopsis, glabrata, pseudotropicalis, guilliermondii, famata, lusitaniae, sake, kefir, dubliniensis, famata, lambica, rugosa, zeylanoides.</i>

Tomada de: www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy⁶.

Candida es un complejo género representado por 163 especies anamórficas con teleomorfismo en 13 géneros. El género *Candida* está dividido en 12 grupos fisiológicos para propósito de investigación. Hace treinta años sólo unas cuantas especies patógenas eran conocidas (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y *C. guilliermondii*). Sin embargo, en años recientes el número de especies nuevas relacionadas a infecciones humanas se han incrementado considerablemente.

Ahora cerca de 50 especies han sido identificadas como parte de infecciones humanas.¹

Candida albicans es muy conocido como patógeno, comúnmente encontrado en el tracto digestivo como parte de la microbiota normal. Puede causar una variedad de infecciones, incluyendo infecciones diseminadas en pacientes neutropénicos. Se caracteriza por la producción de pseudomicelios a lo largo de estos con clamidosporas densas y esféricas en agar-arroz. Los tubos germinativos se forman en suero a 37°C. Numerosas técnicas serológicas y moleculares han sido desarrolladas para el diagnóstico de esta especie.¹

Siete especies de *Candida* son las de mayor importancia médica y, de estas *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* son las más frecuentemente aisladas de muestras médicas. Otras especies patógenas de *Candida* son *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Algunas cepas de *Candida albicans* son diferenciadas de otras variantes de *albicans* por su incapacidad para asimilar sucrosa.⁸

El rasgo distintivo de las especies de *Candida* es su habilidad para formar pseudomicelios, la única excepción es *C. glabrata*. Individualmente los miembros del género pueden ser distinguidos por sus patrones de asimilación de carbohidratos.⁸

C. BIOLOGÍA DEL GÉNERO *Candida*

➤ **Crecimiento y nutrición de *Candida***

Candida crecerá en medios definidos que contengan una fuente de sales, carbono (glucosa), nitrógeno (sales de amonio) y fosfato. El organismo crecerá sobre el rango de 20 a 40° C y sobre un pH de 2 a 8. ⁸

➤ **Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico de cualquiera de las formas de candidosis bucal se basa en el reconocimiento de las lesiones clínicas que debe ser confirmado por la observación microscópica de las estructuras patógenas de *Candida* en las muestras bucales y por su aislamiento en cultivo. ^{9,10}

La realización de un extendido del material tomado de la lesión y su visión directa al microscopio es un método rápido y fácil de realizar, incluso sin tñirla o tñiéndola con PAS (ácido periódico de Schiff) o Gram, para facilitar la identificación de hongos. La observación de pseudomicelios entre las levaduras, más que de blastoconidias, se ha asociado a infección por *Candida*, junto a la presencia de acúmulos de células inflamatorias en los frotis citológicos. ^{9,10}

Toma de la muestra

La toma de la muestra es variable ya que la candidosis se puede presentar en todas partes del cuerpo, así que se efectuará el frotis con productos que se recolectan los cuales pueden ser: sangre, esputo, orina, líquido cefaloraquídeo (LCR), raspado de lesiones bucales o cutáneas, etc. ¹¹

Examen directo

Este tipo de diagnóstico se beneficiará del desarrollo de nuevas tecnologías, se basa actualmente en la observación microscópica directa de la muestra o utilizando tinciones de rápida realización, y es de gran utilidad en el estudio de muestras clínicas de pacientes con micosis que afectan a la piel y mucosas. Las

principales limitaciones de las técnicas microscópicas son su relativamente baja sensibilidad, su incapacidad, en la mayor parte de los casos, para identificar el hongo a nivel de la especie y la imposibilidad de realización de estudios de sensibilidad a los antimicóticos.¹²

El material obtenido se coloca entre porta y cubreobjetos con un aclarante, de preferencia KOH al 10%⁷, otros autores recomiendan aclarar las escamas con KOH al 15%¹¹ y luego se hace pasar a través de la llama de un mechero hasta el punto de ebullición para acelerar el aclaramiento. Se pueden realizar también tinciones como Wright, Giemsa, PAS, e incluso papanicolaou. La observación al microscopio se realiza con los exámenes directos o tinciones, presentándose grandes cúmulos de blastoconidias de aproximadamente 2 a 4 µm de diámetro y pseudohifas cortas o largas, estas determinan el estado patógeno y virulento de la levadura, y nos confirman el diagnóstico⁷. Se deberá descartar la posibilidad de que los elementos fúngicos observados sean parte de la microbiota comensal. El criterio para considerar la presencia de *Candida* con significación patogénica en productos provenientes de sitios donde habita normalmente es el encontrarla en forma abundante (más de tres levaduras por campo en el objetivo de 40x).¹¹

El cultivo de la muestra clínica es un método diagnóstico muy sensible pero menos específico, ya que como *Candida* puede colonizar la cavidad bucal, es positivo en portadores asintomáticos. El análisis cuantitativo del número de unidades formadoras de colonias a partir de la saliva nos puede permitir diferenciar los portadores de los infectados. De este modo los sujetos con menos de 400 unidades serían portadores y los que presenten más de 400 estarían infectados. El análisis microscópico de los hongos en las secciones histológicas constituye el elemento más importante en el diagnóstico. En la mayor parte de las candidosis bucales no está indicado el realizar biopsias diagnósticas.¹⁰

Las diversas especies de *Candida* crecen en la mayor parte de medios de cultivos habituales, como son: Sabouraud agar, gelosa sangre, infusión cerebro corazón y

extracto de levadura. Es importante saber que *C. albicans* crece en los medios de micosele, sin embargo algunas otras especies son inhibidas por la cicloheximida (*C. tropicalis*, *C. parapsilopsis*, *C. krusei* y *C. zeylanoides*) por lo que se recomienda hacer las siembras a la par en medios de Sabouraud. Las características de las colonias en la mayor parte de medios son similares: crecen 2 a 3 días a 28 o 37°C, dando colonias blanquecinas, húmedas, limitadas, opacas, y en ocasiones se observa dentro del agar pseudomicelio. ¹¹

Existe una amplia experiencia en la utilización de técnicas serológicas en el diagnóstico de las micosis, empleándose generalmente en el diagnóstico de las micosis invasoras más importantes. Las técnicas serológicas permiten la detección tanto de antígenos fúngicos como de la respuesta de anticuerpos que se produce durante el desarrollo de la micosis, y aunque normalmente se utilizan de forma independiente existen evidencias recientes de que su utilización combinada puede aumentar la sensibilidad del diagnóstico de la candidosis invasora. Estudios recientes realizados en diferentes grupos de pacientes han demostrado que la detección de anticuerpos antimicelio es de utilidad en el diagnóstico de esta patología. ¹²

Una alternativa similar a la detección de antígeno es la detección de componentes no antigénicos como el D-arabinitol, el (1→3)-β-D glucano y el ADN. En general esta alternativa se encuentra en estudio y las pruebas comercializadas que existen para la detección de alguno de estos componentes son muy poco utilizadas en la actualidad. El D-arabinitol es un metabolito producido por *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilopsis* y *Candida kefyr* que puede ser detectado mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas o mediante un método enzimático comercializado. El glucano es un componente de la pared celular fúngica que se libera durante la infección y puede detectarse en el suero de pacientes con varias micosis (candidosis, aspergilosis y neumocitosis, pero no criptococosis) utilizando dos sistemas comercializados (fungitec G test). Cuando

es positiva la prueba puede utilizarse como marcador de infección pero no permite identificar la especie. ¹²

La detección de ADN fúngico en la muestra clínica es una posibilidad que está siendo estudiada en profundidad en el diagnóstico de las micosis invasoras. Esta detección puede realizarse básicamente por dos técnicas, la amplificación mediante la reacción en la cadena de la polimerasa (PCR) de secuencias conservadas en todos los hongos (PCR parafúngica) o de secuencias específicas de una especie concreta (PCR específica), con la utilización de sondas de específicas. ¹²

El cultivo de la muestra clínica es el método más utilizado para la identificación a nivel de especie. ¹²

Los hongos levaduriformes se identifican mediante criterios morfológicos y fisiológicos, Las pruebas más utilizadas son las que se basan en la asimilación de azúcares y otros compuestos, que por basarse en el crecimiento fúngico necesitan entre 15 y 72 horas. ¹²

Un avance importante en la identificación de los hongos levaduriformes y de algunos dermatofitos son los medios diferenciales, ya que permiten la identificación por el color y la morfología de las colonias. Cuando se utilizan como medios de primoaislamiento puede realizarse una identificación de algunas especies de *Candida* en 48 a 72 horas. ¹²

Para el estudio de la sensibilidad de los aislamientos a los antimicóticos se dispone de dos sistemas de referencia para la realización de las pruebas y de varios métodos comercializados que presentan una buena concordancia con los sistemas de referencia. En la mayoría de los caso, estos métodos permiten conocer la sensibilidad a los antimicóticos más utilizados en 24-48 horas. ¹²

Neo-Sensitabs es un método de difusión de agar que utiliza tabletas para determinar la sensibilidad a los antimicóticos. Fungitest es un kit que permite la determinación de la sensibilidad de las levaduras a los antimicóticos de acuerdo a un método estandarizado adaptado de un método de referencia de el Nacional Comité for Clinical Laboratory Standard (NCCLS). Incluye seis agentes antimicóticos a dos diferentes concentraciones en un medio modificado y en presencia de un indicador de reducción.¹³

El crecimiento está basado en la reducción del indicador de color, el cual cambia el medio de azul a rosa. Cuando el crecimiento es inhibido por el agente antimicótico el medio permanece azul.¹³

D. PATOGENIA

La candidosis es la infección bucal más frecuente y fue la afectación bucal por *Candida* la primera forma clínica descrita históricamente.⁹

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado un importante aumento de las infecciones nosocomiales entre las que *Candida* juega un papel cada vez más relevante. *Candida* se encuentra implicada en el 10% de las sepsis y provoca una mortalidad elevada en pacientes inmunosuprimidos.²

De enero de 1980 hasta abril de 1990, 27200 cultivos de hongos causantes infecciones nosocomiales que fueron reportados de 180 hospitales participantes en el U.S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS); de las especies que se contaron, 19,621 fueron de *Candida*. La tasa de infección de *Candida* en el torrente sanguíneo ha incrementado por mucho a un 48.7% en esta década. *Candida sp.* Saltó del octavo al cuarto lugar en septicemias durante el periodo de 1984-88 y corresponde a más del 10% de las sepsis nosocomiales.²

Treinta y siete reportes publicados entre 1952 y 1992 describiendo 1591 casos de infecciones sistémicas por *Candida* en pacientes con cáncer, descubrieron otras especies, además de *Candida albicans*, la cual contó en un 46% de todas las infecciones sistémicas; en particular, *Candida tropicalis*, en un 25%, *C. glabrata* en un 8%, *C. parapsilosis* 7% y *C. krusei* un 4%. También fueron observados patógenos nuevos como *Malassezia furfur*; *Trichosporom ashii*, *Rhodotorula*, *Candida lucitaniae*.²

El notable incremento en infecciones de *Candida* en pacientes inmunocomprometidos ocurre con una muy alta tasa de mortalidad, que algunas veces alcanza el 50%.²

En estudios más recientes, *Candida albicans* es la especie que más comúnmente se aísla, apareciendo en más del 70% de los aislamientos.²

➤ Hábitat y fuente de infección

Generalmente la distribución de *Candida* spp. En diferentes sitios es similar, *C. albicans*, ha sido más comúnmente aislada, seguida por *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* con la excepción de piel normal en otras especies, particularmente *C. parapsilosis* y *C. guilliermondi*, son comunes.⁸

Hay un acuerdo general acerca de la distribución de las diferentes especies de *Candida* en boca, tanto en individuos saludables y enfermos. *Candida albicans* es la especie que se aísla con mayor frecuencia en boca, aun cuando en diferentes estudios la contribución hace que el total de las muestras pueda variar marcadamente. *Candida glabrata* y *C. tropicalis* se identifican hasta en un 7% de muestras aisladas, mientras que *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermodii*, *Rhodotorula* y otras levaduras rara vez son encontradas.^{8,9,10}

Hay diversas circunstancias que provocan variaciones sobre la colonización bucal, como la hospitalización, diversas terapias, incluso la alimentación. La aparición de candidosis implica la invasión de la superficie de la mucosa por el hongo. En este caso también es *C. albicans* el germen aislado con más frecuencia, no obstante, otras especies como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, y *C. krusei* se han aislado asociadas a candidosis bucal. La existencia de dos o más especies de *Candida* en la misma muestra tampoco es un hecho infrecuente (10% de los casos).⁹

Existe evidencia de que la variación en la prevalencia y concentración de levadura ocurre en saliva y en placa durante el día y de un día a otro.⁸

La prevalencia y concentración de *Candida* varía en los diferentes sitios de la cavidad bucal y es afectado por la presencia o ausencia de aparatos intraorales. En personas con una dentadura saludable, las levaduras son más comúnmente aisladas de la lengua (usualmente en el dorso), mientras en pacientes saludables que usan dentaduras, la misma tasa de prevalencia pueden ser encontradas en los siguientes sitios: la lengua, cuando existe una adecuada superficie de la parte superior de la dentadura y en algunos casos también en el paladar. En personas

edéntulas y en portadores de dentaduras, los carrillos, piso de boca y ángulos de los labios fueron frecuentemente menos colonizados por levaduras. Hay evidencia importante de que la presencia de dentaduras parciales o totales, o un aparato ortodóncico removible incrementa la densidad de colonización en todos los sitios de la cavidad bucal comparado con individuos edéntulos.⁸

➤ **Vía de entrada**

Se han investigado diferentes rutas de infección para *Candida* en el ser humano. Lo más común es que las candidosis bucales sean de carácter endógeno siendo más infrecuentes las exógenas. No obstante, está bien documentada la contaminación del recién nacido a partir de candidosis vaginal materna o del personal sanitario en unidades neonatales.¹⁰

➤ **Edad y sexo**

La colonización de la boca por *Candida* durante los primeros días de vida parece ser relativamente baja (rango de 7-62%, media 16%) e incrementa durante los 18 meses siguientes (rango de 41-52%, media 44%). Lay y Russell encontraron un máximo de colonización bucal alrededor de 2 meses después del nacimiento, con bajos conteos en niños grandes. Después, el porcentaje cae durante la infancia (rango de 3-36%, media 6%) pero tiende a aparecer otra vez durante la edad madura y en la edad avanzada.⁸

➤ **Factores predisponentes**

La mayor presencia de candidosis bucal en las edades extremas de la vida se asocia a una serie de factores que inciden con más intensidad o mayor frecuencia en estos periodos. La inmadurez del sistema inmunitario, la aparición de infecciones que conllevan al uso de antibióticos de amplio espectro, la existencia de deficiencias inmunitarias congénitas y el estrecho contacto con la madre y los cuidadores, favorecen el contagio en la infancia. En los pacientes ancianos son la xerostomía junto a los tratamientos con antibióticos y corticoides y la presencia de

prótesis dentales desajustadas, los factores que permiten la incidencia de la candidosis.⁹

Antibióticoterapia: particularmente poli-antibióticoterapia causa modificaciones de la microbiota de la mucosa permitiendo la proliferación de *Candida*.²

La administración de antibióticos provoca una modificación del medio bucal reduciendo antagonistas microbianos y facilitando la proliferación fúngica. Se ha señalado que los antibióticos también pueden producir una reducción en la actividad anti-*Candida* de los neutrófilos.²

Corticoterapia: directamente o a través de las modificaciones en la tarea de las citocinas puede afectar a los polimorfonucleares (PMN), macrófagos y la actividad de las células T provocando trabas en su actividad antimicótica.²

Los corticoides facilitan la candidosis a través de un mecanismo de reducción de la resistencia del hospedador y de estimulación de la proliferación de *Candida* en un estudio reciente se ha observado candidosis bucal en el 25% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sometidos a una terapia prolongada con corticoides y antibióticos.¹⁰

Quimioterapia: provoca la depleción de leucocitos proporcionando lo necesario y la penetración lo cual facilita la infección del hongo. Más aún, la quimioterapia puede alterar la función de los PMN y ulcerar la mucosa digestiva contribuyendo a la proliferación de las células de *Candida*, este fenómeno puede ser potencializado por tratamientos con antiácidos.²

Cirugía: principalmente del tracto gastrointestinal, asociado con el estrés psicológico, físico y químico, favorece el desarrollo del hongo.²

Cateterismo: puede provocar una lesión del tegumento y también suministra un sustrato, una vez dentro de la sangre es rápidamente cubierto por fibronectina, fibrinógeno, plaquetas y otros componentes del plasma, lo que constituye un

soporte para el ajuste y proliferación de los microorganismos los cuales, a este nivel, son más resistentes a los antibióticos y a los agentes antimicóticos.²

Transplantes: por sí solo constituye todos los factores iatrogénicos ya mencionados.²

El hipoparatiroidismo, el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal, sobre todo de origen autoinmune, son las enfermedades endócrinas más frecuentemente asociadas a candidosis bucal. En estos casos la candidosis puede aparecer como una de las manifestaciones dentro de un cuadro de candidosis mucocutánea crónica.⁹

Aunque la relación entre candidosis bucal y diabetes es conocida desde la antigüedad, los trabajos comparativos no han sido capaces de demostrar de forma concluyente una mayor colonización por *Candida* en los pacientes diabéticos. Tampoco se ha demostrado una relación entre el control glucémico o el tipo de tratamiento antidiabético y la densidad de levaduras en la cavidad bucal. Sin embargo, sí se ha constatado una mayor presencia de *Candida* en la boca de los diabéticos portadores de prótesis dentales con respecto a los no portadores, por lo que se ha planteado la posibilidad de que la asociación de varios factores en estos pacientes facilitarían la colonización e infección por *Candida*.^{8, 9, 10}

Desnutrición: Las deficiencias nutricionales también intervienen como cofactores en la génesis de las candidosis bucales. La deficiencia de hierro determina la aparición de anormalidades en el epitelio y altera algunos procesos inmunológicos celulares, la respuesta de anticuerpos y la fagocitosis. Se ha propuesto a la anemia ferropénica como un importante factor etiológico en las candidosis mucocutáneas crónicas.^{9, 10}

Las avitaminosis como el déficit de folato (que determina la aparición de cambios degenerativos en la mucosa bucal), la hipovitaminosis A y la deficiencia de vitamina B1, B2, B12 y C favorecen la aparición de candidosis bucales. Las dietas ricas en hidratos de carbono aportan grandes cantidades de nutrientes para el crecimiento

de *Candida* favoreciendo la candidosis.⁹ Ya que la capacidad de adhesión de las células epiteliales aumenta con una dieta hiperhidrocarbonatada.¹⁰

La xerostomía afecta de un modo fundamental a la colonización bucal por *Candida*, tanto al disminuir la acción limpiadora mecánica, como al disminuir el pH y los productos antimicóticos, como la lisozima. En la actualidad la xerostomía es especialmente frecuente entre las personas ancianas, muchas de las cuales están siendo tratadas con antidepresivos, diuréticos o antihipertensivos, o que presentan un síndrome de Sjögren, o xerostomía secundaria a radioterapia.¹⁰

Una serie de condiciones ambientales pueden modificar el microambiente existente en la cavidad bucal, favoreciendo la colonización y la infección por *Candida*. Las prótesis dentales removibles son un factor muy importante ya que alteran las condiciones de la mucosa bucal, producen lesiones por microtraumatismos, dificultan la llegada de los anticuerpos salivales y determinan la aparición de un medio ácido y anaerobio que favorece la proliferación de los hongos.⁹

El tabaco aumenta la queratinización epitelial, reduce la concentración de IgA en la saliva y deprime la función de los leucocitos polimorfonucleares. Todas estas circunstancias pueden favorecer el crecimiento bucal de *Candida*; a pesar de lo cual, la relación entre tabaco y colonización por *Candida* no ha sido firmemente establecida. No obstante, se ha observado una mayor presencia de fumadores entre los paciente VIH (+) con lesiones candidosicas bucales.⁹

➤ **Factores de virulencia de *Candida***

La transformación de *Candida* de comensal a patógeno depende de tres grupos de factores: del hospedador, dependientes del hongo y factores que modifican el microambiente de la cavidad bucal.⁹

Candida albicans es un notorio patógeno oportunista, en el mayor factor de contribución a su virulencia es su habilidad para persistir en la mucosa epitelial de individuos sanos. Muchos factores los cuales han sido relatados a la virulencia

fúngica son en primer lugar los factores que contribuyen a la persistencia de *Candida*. No hay un solo factor predominante para la virulencia de *Candida*, como es encontrado con ciertas toxinas de bacterias patógenas, la cual es predominantemente responsable para el establecimiento de candidosis. Los factores de virulencia de *Candida* han sido descritos y propuestos a continuación.⁸

TABLA 2. MECANISMOS:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adherencia ▪ Persopción ▪ Dimorfismo ▪ Tubos germinales ▪ Switching ▪ Interferencia con: ▪ Sinergismo con bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> Fagocitosis Defensa inmune Complemento

Tomada de Samaranayake.⁸

Adherencia

La persistencia de *Candida* en las mucosas requiere de una adhesión del microorganismo a las células epiteliales. La adhesión de las especies de *Candida* al epitelio bucal o vaginal y a la superficie de las dentaduras acrílicas ha sido examinada comúnmente, esto ha sido asociado con la forma más común de candidosis bucal, llamada candidosis atrófica crónica.⁸

Fue encontrada una estrecha correlación entre la adhesión de varias especies de *Candida* y su habilidad para causar infección. Las especies de *Candida* más virulentas (*C. albicans* y *C. tropicalis*) mostraron mayor capacidad de adherencia y *C. tropicalis* mostró la más alta afinidad a los polímeros plásticos.⁸

La adherencia es un proceso complejo y aún es difícil de identificar factores irrefutables. Interacciones hidrofóbicas y uniones electrostáticas están inmiscuidas

en la adherencia y los enlaces covalentes es improbable que lleven a cabo una función en el proceso. La adherencia depende, en parte, de las interacciones específicas de proteínas de la pared celular del hongo con los azúcares de la capa de glicoproteínas de las células del huésped (humano). Tanto azúcares como fucosa, manosa y *N*-acetilglucosamina, o manosamina, glucosalina y galactosamina, o aún glucosa, fueron encontradas para interferir con estas uniones. Las glicoproteínas semejantes a lectinas de *C. albicans* son posiblemente componentes de un material fibrilar que aparece en la superficie de *C. albicans* cuando crece en presencia de galactosa o sucrosa *in vitro*. La adhesión es una fuerza-específica de manoproteínas y la evidencia sugiere que la porción de proteína de la “adhesión” es crítica para la adherencia del hongo. La porción de manoproteínas de *Candida* enlazan al poliestireno por interacciones hidrofóbicas y estas interacciones pueden también ser las responsables por la adhesión de *Candida* a las dentaduras acrílicas y a la fibrina.⁸

Samaranayake y Mac Farlane mostraron que la adherencia de *C. albicans* a las células epiteliales alcanzaron un nivel óptimo en un pH de 3. Esto coincide con la actividad óptima de varias hidrolasas secretoras de *C. albicans*. Borg y Ruechel han observado recientemente una fuerte relación entre la adherencia fúngica a la mucosa bucal y la actividad de la proteinasa extracelular fúngica. Esto es inhibido por la pepstatina (un inhibidor de la proteinasa) y datos de la supresión de pepstatina-dependiente de la adherencia de *Candida* a la epidermis mürida han sido también mostrados por Ray y Payne. Mayor evidencia para vincular entre la actividad proteolítica y la adherencia fue respaldada por Ghannoum y Abu Elteen, y la correlación entre la actividad proteolítica de *C. albicans* y la candidosis vulvovaginal pueden reflejar los mismos mecanismos.⁸

Persopción

Un fenómeno el cual ha sido muy discutido, pero el cual puede reflejar el mecanismo de acción de hidrolasas extracelulares fúngicas es la persopción, lo cual significa el transcurso de las levaduras del conducto intestinal a través de la

mucosa intacta dentro del torrente sanguíneo. Varios experimentos en personas voluntarias con *Saccharomyces cerevisiae* han producido resultados ambiguos. Un experimento muy sonado fue iniciado con 80 gramos de *C. albicans* administrada por vía oral, iniciando con una pequeña fungemia y funguria. El paso directo de las blastoconidias de *C. albicans* y de *C. tropicalis* a través del estrato endotelial y de la rápida penetración de las blastoconidias de *C. albicans* a través de la mucosa epitelial fueron atribuidos a la acción de las enzimas hidrolíticas del hongo y poder reflejar la secuencia de eventos lo cual es la razón de la persopción.⁸

Dimorfismo y formación del tubo germinativo

La mayoría de las muestras de *C. albicans* forman pseudomicelios a 37°C y blastoconidias por debajo de los 30°C. En investigaciones más recientes la prevalencia de pseudomicelios de *C. albicans* en tejidos micóticos humanos han sido interpretadas como un argumento de mayor virulencia de las formas filamentosas. Más tarde, aparecieron estudios contradictorios refiriéndose a la mayor virulencia de blastoconidias de *Candida*. En la experiencia del autor ambos tipos de células pueden ser vistas en la misma lesión micótica, confirmando las observaciones de Shepherd, ambas, levaduras y las formas miceliales de *C. albicans*, se adhieren, invaden y proliferan en un huésped infectado. Los tubos germinativos, quienes marcan el comienzo del desarrollo de pseudomicelios de *C. albicans* y están inducidos al contacto con el suero son particularmente sospechosos de estar implicados en la patogénesis de la candidosis. La rápida formación de tubos germinativos es generalmente sostenida como un criterio de diagnóstico de *C. albicans*. Como quiera que sea también se han encontrado tubos germinativos en varias muestras de *C. tropicalis*. La formación de tubos germinativos está acompañada por una adherencia incrementada a las células epiteliales y una evidencia microscópica que sostiene esta aseveración.⁸

Recientemente la adherencia acrecentada de tubos germinativos de *C. albicans* ha sido relacionada con adhesiones específicas con proteínas cuyo peso

molecular es de 60,000 unidades o mayor. Como quiera, aún el vínculo entre la virulencia y la formación de los tubos germinativos ha estado ocasionalmente en discusión.⁸

Las condiciones para la inducción de la proteinasa fúngica fueron considerados a discusión con la formación de los tubos germinativos, sin embargo, esto podría no ser verdad mientras que no es el pH ácido el que inhibe la formación de los tubos germinativos, sino la presencia de azúcares así como de glucosa quienes actúan como inhibidores de la germinación.⁸

Alta frecuencia en los sistemas de cambio (switching)

Los sistemas de cambio fenotípicos fueron originalmente identificados por el frecuente aspecto de las variantes en la morfología de las colonias. El primer sistema de cambio que identificamos fue en el laboratorio en la cepa 3153A, e incluía ocho fenotipos de colonias: O-suave, estrella, anillo, arruga irregular, puntilleo, sombrero, vellosa, y R-suave. Como sea, pronto se descubrió que las cepas de *C. albicans*, otras aparte de la 3153A también cambiaron a una relativa frecuencia alta entre un número de variantes fenotípicas, pero las variantes fenotípicas en los repertorios de cambio pueden variar entre las cepas. A pesar de las diferencias en la morfología de las colonias, las características generales de los sistemas de cambio en diferentes cepas fueron similares e incluyeron: alta y baja frecuencia en los modos de sistemas de cambio espontáneo, un básico fenotipo o-suave, reversibilidad e interconvertibilidad entre fenotipos, un número de fenotipos predominantes y estimulación a bajas dosis de radiación ultravioleta.¹⁴

Alta interferencia con la fagocitosis

La primera línea de defensa del hospedador contra una invasión de *Candida* consiste en la fagocitosis siendo los neutrófilos polimorfonucleares los de mayor importancia. En ciertas cepas de *C. albicans* se producen ácidos peptídicos “*in vitro*” los cuales no inhiben el ataque de los pseudomicelios fúngicos a los

fagocitos, quienes también inhiben la inducción del estallido respiratorio de los fagocitos después de la estimulación por *Candida*. La actividad inhibitoria de las cepas de *Candida* varía considerablemente indicando una alteración en la defensa del hospedero esto como parte de los factores de virulencia de ciertas cepas específicas de *Candida*, de la misma manera Douglas en 1987 refirió las pruebas preliminares que sugerían que la virulencia de ciertas pruebas clínicas de *C. albicans* están relacionadas con los efectos inhibitorios de superficie adhesiva sobre la destrucción intracelular de los fagocitos.⁸

Los granulocitos neutrófilos por sí mismos pueden ceder o permitir que la fase de levadura de *C. albicans* evadan la muerte intracelular, si las blastoconidias son introducidas en fagosomas abiertos. El medio interno de los fagosomas es ácido y por consiguiente la competencia entre las hidrolasas ácido fúngicas y las hidrolasas ácidas de los fagosomas podrían determinar el desencadenamiento de fagocitosis. Por ejemplo, es conocido que las fuerzas proteolíticas de *Candida* son generalmente más citotóxicas a las células fagocíticas “*in vitro*”, de lo que son las fuerzas no proteolíticas, además, la presencia de un inhibidor de las proteinasas ácidas reduce el efecto citotóxico de las fuerzas proteolíticas de *Candida* en una dependencia de la dosis, aún cuando la pepstatina no afecta la toxicidad de la fuerza no proteolítica de *C. tropicalis*. La adición de estas fuerzas con la proteinasa de *Candida* purificada incrementó su actividad de toxicidad.⁸

E. CANDIDIASIS: CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS

Sin tener en cuenta la causa, la candidosis bucal puede adoptar una variedad de formas clínicas. Varios esquemas de clasificación han sido propuestos para describir las diferentes formas clínicas de la candidosis bucal.¹⁵

A lo largo de los años se han utilizado diferentes clasificaciones de la candidosis bucal. Lynch, las clasifica en agudas, crónicas y mucocutáneas. La candidosis aguda, a su vez las divide en pseudomembranosa y atrófica. Mientras que las candidosis crónicas se subdividen en atróficas y variantes hiperplásicas.¹⁵ Según otros artículos esta es la clasificación dada por Lehner en 1966, la cual también es mencionada por Odds en sus artículos.⁹ Otros autores clasifican la candidosis bucal de esta manera pero aumentan otro grupo, el de la candidosis eritematosa.¹⁶

Actualmente consideramos las siguientes formas clínicas de candidosis bucal: candidosis pseudomembranosa (aguda-crónica), candidosis eritematosa (aguda y crónica), candidosis hiperplásica (leucoplásica), lesiones asociadas (estomatitis protética, queilitis angular, glositis rómbica, queilitis exfoliativa), candidosis mucocutáneas. Cuando dos o más de estas formas clínicas se aparecen juntas se le denomina candidosis bucal multifocal.^{9, 10, 17}

➤ Candidosis pseudomembranosa

También es conocida como muguet, es la forma clínica más conocida y se caracteriza por la presencia de grumos o placas blanco-amarillentas de consistencia blanda o gelatinosa, que crecen de manera concéntrica. Al ser raspadas se desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, en ocasiones dolorosa, con una mucosa adyacente normal. Las lesiones se pueden localizar en cualquier zona de la mucosa bucal, pero predominan en la mucosa yugal, orofaringe y márgenes laterales de la lengua. En la mayoría de los casos la sintomatología es mínima, pero en los casos severos, los pacientes pueden quejarse de dolor, ardor o disfagia.^{9, 10}



FIG. 1

Candidosis pseudomembranosa en el paladar en forma de placas en una paciente sometida a terapia con corticoesteroides. Las zonas predilectas de esta forma de micosis bucal son la mucosa yugal, el paladar y la lengua.

Imagen tomada de: Ishikawa, 1987¹⁸

La candidosis pseudomembranosa (CPs) es frecuente en los pacientes infectados por VIH, ya que puede suponer hasta el 50% de las candidosis y es significativamente más frecuente entre los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4+/ml.¹⁰ En los pacientes VIH (+) pueden aparecer formas crónicas muy difíciles de erradicar.^{9, 10}

En los adultos favorece su aparición la utilización de antibióticos de amplio espectro, la xerostomía, la utilización de corticoides inhalados, el tabaquismo, los tratamientos con inmunosupresores y quimioterapia, la presencia de un proceso leucémico y la infección por VIH. En los niños está facilitado por la existencia de un sistema inmunológico inmaduro, antibióticos de amplio espectro, alteraciones congénitas y la posible contaminación materna o en la guardería.¹⁰

Histológicamente las pseudomembranas están compuestas por células epiteliales descamadas, fibrina, tejido necrótico, restos de alimentos, células inflamatorias y células candidiásicas con pseudomicelio. *C. albicans* no penetra más allá del estrato córneo del epitelio que presenta edema y microabscesos. El tejido conectivo subepitelial presenta un infiltrado inflamatorio mixto con polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos.^{9, 10}

El diagnóstico diferencial de la candidiasis pseudomembranosa incluye al resto de las lesiones blancas bucales como leucoplasia, leucoplasia vellosa, candidosis hiperplásica, líquen bucal, mucosa mordisqueada (morsicatum), nevo blanco esponjoso, restos de alimento.¹⁰

➤ **Candidosis eritematosa**

También llamada atrófica, se presenta clínicamente como un área roja de bordes mal definidos en la mucosa bucal, sin la presencia de placas blancas. Representa en la actualidad la forma clínica más común de pacientes inmunocomprometidos. Es más frecuente identificarla en el dorso de la lengua, en su zona central, y en el paladar, en una imagen doble en espejo^{9, 10, 15}. En general es una lesión asintomática o que produce un ligero picor, por lo que en muchas ocasiones es un hallazgo casual. Esta forma es común en los VIH (+), en los pacientes con xersotomía o que están tomando antibióticos de amplio espectro, constituyendo la llamada “lengua antibiótica”.^{9,10} Esta forma clínica de candidosis es más frecuente en los estadios iniciales de pacientes VIH (+), que generalmente tienen un conteo LT CD4 mayor de 200/ml.¹⁰



Figura. 2 Candidosis eritematosa (atrófica) de la mucosa del paladar.

Imagen tomada de: Ishikawa 1987¹⁸

Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en la pseudomembranosa, con una infiltración de polimorfonucleares en el tejido conectivo, una cierta atrofia epitelial y una vascularización hiperémica. Se suele ver infiltración de pseudomicelios, y se observan blastoconidias en la superficie de la mucosa. También se ha descrito una mayor proporción de células de Langerhans en relación con el tipo pseudomembranoso.^{9, 10}

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las lesiones eritematosas bucales como la eritroplasia, liquen erosivo, glositis romboidea media, enfermedades vesículoampollosas, lesiones traumáticas y procesos deficitarios.¹⁰

➤ **Candidosis hiperplásica o leucoplásica**

También llamada leucoplasia candidósica o candidosis nodular. Se define como una lesión bucal en placas o pequeños nódulos blancos, adheridos firmemente a un área eritematosa, que no pueden ser desprendidos por raspado y no pueden ser atribuidos a ninguna patología diagnosticable.^{9, 10}



FIG.3

Forma hiperplásica crónica diagnosticada histológicamente de una candidosis en el paladar debajo de una prótesis total superior.

Imagen tomada de: Ishikawa, 1987.¹⁸

Las lesiones son generalmente localizadas en la mucosa bucal con una alta incidencia en personas fumadoras. En contraste con otras formas de candidosis bucal, los pseudomicelios son a menudo encontrados invadiendo el epitelio, y no solamente colonizando la superficie.¹⁵ Usualmente es encontrada en pacientes de

edad media o pacientes ancianos. Esta forma acarrea un significativo riesgo de transformación maligna.¹⁶

Las lesiones se pueden localizar en cualquier área de la mucosa bucal, pero aparecen más frecuentemente en la mucosa yugal cerca de las áreas retrocomisurales y en la lengua.^{9, 10} Este tipo de candidosis está estrechamente relacionada con leucoplasias no homogéneas, generalmente colonizadas por *Candida*, y con la “leucoplasia vellosa” presente en pacientes inmunodeprimidos en los bordes linguales.¹⁰

En los cortes histopatológicos se reconoce la invasión por pseudohifas que penetran en ángulo recto desde la superficie. Es imprescindible en estas biopsias determinar el grado de displasia epitelial que ésta presente en muchos casos, así como valorar correctamente el infiltrado inflamatorio del corio que suele ser mal diagnosticado como liquenoide.⁹

La relación entre la leucoplasia y *Candida* se basa en la existencia de factores facilitadores comunes como el tabaco y la queratosis bucal. El tabaco favorece la infección candidósica y condiciona hiperqueratosis que va a ser colonizada por los hongos. Existe una relación entre el tipo no homogéneo de leucoplasia, el grado de displasia y la presencia de *Candida*, sobre todo en la zona yugal y retrocomisural. Recientemente se ha comprobado que cerca del 50% de los pacientes con leucoplasia y lique bucal presentan colonización bucal por levaduras del género *Candida*. En este tipo de candidiasis es imprescindible la realización de una biopsia para determinar el diagnóstico y el grado de displasia epitelial.¹⁰

➤ Lesiones asociadas

Queilitis angular.

Afecta la comisura de los labios y puede estar presente en ausencia de otras formas clínicas de candidosis intrabucal. No es exclusiva del género *Candida* y puede ser causada por microorganismos como *Staphylococcus aureus* o algunos estreptococos.^{9, 16} Se caracteriza por un enrojecimiento intenso de las comisuras labiales (habitualmente bilateral), con aparición de grietas o fisuras y formación de costras. En la patogenia de esta lesión aparecen diferentes factores predisponentes que van desde anomalías relacionadas con el envejecimiento y las arrugas, la disminución de la dimensión vertical, por lo que es muy frecuente en ancianos, los defectos protésicos, la xerostomía, ciertas deficiencias nutricionales (de vitaminas y/o hierro), etc.^{9, 10} En los pacientes VIH(+) suele ser bilateral, crónica y recidivante. En pacientes jóvenes se trata sobre todo de una infección mixta por cocos Gram (+) y *Candida*.¹⁰

Glositis romboidea media

Es una lesión asintomática que aparece como una depapilación en la porción media y central del dorso lingual que tiene forma de diamante (romboidal)^{10, 15} Inicialmente se pensaba que era el resultado de un defecto en la falta de retracción del tubérculo impar.^{9, 15} Este proceso se reporta en los varones, fumadores y diabéticos.⁹

Estomatitis protésica

Es un proceso inflamatorio asociado a la utilización de prótesis dentales removibles. Se caracteriza por un enrojecimiento persistente del área de soporte de una prótesis removable, principalmente palatina. Puede presentar un aspecto de enrojecimiento puntiforme (Newton 1), o masivo liso (Newton 2) o masivo con

crecimiento hiperplásico (Newton 3). Se trata de un proceso de etiología multifactorial en el que puede estar involucrada la infección por *Candida*.^{9, 10}

Este tipo puede afectar a más del 70% de los portadores de prótesis removibles.¹⁰

F. SÍNDROME DE SJÖGREN

Casi medio siglo atrás Henrik Sjögren, oftalmólogo sueco registró la asociación de ojos secos (a lo cual él llamó queratoconjuntivitis seca), boca seca y artritis reumatoide y concluyó que esta era una enfermedad específica. Gradualmente el término síndrome de Sjögren (SS) fue adoptado (1980), reemplazando a los términos de síndrome seco y síndrome de Mikulicz, los cuales habían sido utilizados para varias manifestaciones de la misma condición, compromiso de varios órganos, notablemente de los pulmones, riñones y piel, enfatiza la naturaleza sistémica del Síndrome de Sjögren. La cultura más amplia en la clasificación vino con el reconocimiento en las pasadas dos décadas de que el síndrome de Sjögren puede ocurrir solo (SS primario) o en asociación con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y ocasionalmente escleroderma (SS secundario). Cambios histológicos vistos en el microscopio óptico en el síndrome de Sjögren primario son indistinguibles de los vistos en el secundario.¹⁹

G. ETIOLOGÍA DEL SS

➤ Definición

El SS es una enfermedad autoinmune que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. La compleja interacción conlleva a una infiltración local linfocítica de las glándulas salivales y lagrimales y a la producción sistémica de autoanticuerpos. El factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), y antinucleoproteínas [antígenos nucleares; SS-A (Ro) y SS-B (La)] son comúnmente asociados con SS. Aunque agentes no específicos han sido identificados, se ha sugerido que el SS puede ser causado por una respuesta anormal a antígenos virales o a antígenos del huésped alterados viralmente. Cytomegalovirus, paramyxovirus, virus de Epstein-Barr, y virus de la hepatitis C han recibido una amplia atención como posibles agentes desencadenantes. De manera similar, estudios recientes sugieren la relación entre el SS y retrovirus. Se ha hipotetizado que estos supuestos agentes etiológicos podrían causar desregulación inmune en individuos genéticamente susceptibles, dando como

resultado el desarrollo de SS. Esta hipótesis fue apoyada en parte, por estudios que muestran esta particular histocompatibilidad de antígenos que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con SS.²⁰

➤ **Anticuerpos en el SS**

Estudios clínicos, serológicos y genéticos, indican que el SS es una condición heterogénea. La heterogeneidad ha sido definida más precisamente por estudios serológicos y genéticos. La atención ha sido enfocada en cuatro anticuerpos detectados en el suero de pacientes con SS. En un 25% de casos de pacientes con SS primario se ha detectado la presencia del anticuerpo específico del conducto antisalival, en el 69% de los casos de SS con artritis reumatoide, y en el 26% de pacientes con SS sin presencia de alguna enfermedad autoinmune. Aunado a esto, tres anticuerpos no específicos para órgano con afinidad hacia una pequeña ribonucleoproteína (SnRNP) han sido descritos. A cada anticuerpo se le ha dado un nombre específico. El anticuerpo para el antígeno SS-B (48 kD) es también conocido como La y SjT (anticuerpos detectados en el suero de los pacientes con SS). El anticuerpo para el antígeno SS-A [60 – 52 kD] es el mismo que el antígeno Ro, y el anticuerpo para SS-C es el mismo para el antígeno nuclear de artritis reumatoide (RANA) y factor reumatoide (RAP).²¹

Se ha sugerido que la presencia de estos anticuerpos en el SS primario y secundario difiere entre las poblaciones. Alspaugh y Tan en 1975, inicialmente reportaron en Estados Unidos (USA) que el anti-SSA y el anti-SSB se encontraban casi exclusivamente en pacientes con SS primario, mientras que el anti-SS-C (RANA) ocurría predominantemente en pacientes con artritis reumatoide, con o sin SS.^{21, 22}

Más tarde, en 1978, Alspaugh y sus colegas reportaron un perfil de anticuerpos diferente de pacientes estudiados en Glasgow. Los tres anticuerpos fueron detectados en todas las formas de SS, aunque anti-SS-B fue más común en el SS primario. Estos estudios sugieren una diferencia fundamental en las poblaciones o una falta de especificidad/sensibilidad del sistema de investigación.²¹

Más recientemente (1983), Whittingham y colegas de Melbourne reportaron una asociación particularmente fuerte entre anti-SS-B (La) y el SS primario. Ellos encontraron este anticuerpo en 14 de 20 pacientes con SS primario (70%) y ninguno en 21 pacientes con SS más artritis reumatoide. El anticuerpo fue detectado en 7 (4%) de 169 pacientes con otras enfermedades autoinmunes, comúnmente asociadas con síndrome de Sjögren. De especial interés fue la ausencia de anti-SS-B (La) en 16 pacientes con cirrosis biliar primaria, una enfermedad asociada a síndrome de Sjögren en un 70-100% de los casos.²¹

El papel de los anticuerpos en definir la heterogenicidad clínica de el SS es avalada por un estudio retrospectivo de Estados Unidos. Alexander y otros examinaron la asociación clínica y patológica entre el SS y anti-SS-A. Este anticuerpo se encontró en SS primario y secundario, y su presencia se relacionó con una alta prevalencia de enfermedad extraglandular (vasculitis, púrpura, linfadenopatía, anemia, leucopenia y trombocitopenia). Alexander y colaboradores, en 1983, sugieren que el anti-SS-A define un subgrupo de pacientes predispuestos a enfermedad extraglandular, pero esta observación no ha sido probada prospectivamente.²¹

H. EPIDEMIOLOGÍA.

Se ha sugerido que el SS puede ser una de las más frecuentes enfermedades autoinmunes; su prevalencia puede ser similar a la de la artritis reumatoide. Hay dos formas reconocidas del síndrome: el SS primario, en el cual la afectación de las glándulas lagrimales y salivales es evidente pero en donde no hay enfermedades autoinmunes asociadas, y el síndrome de Sjögren secundario, el cual es diagnosticado en presencia de una enfermedad autoinmune.²² Como puede ser artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, polimiositis o cirrosis biliar primaria.²⁴

Dada la importancia y la alta incidencia del síndrome diversos estudios se han realizado, en 1957 se estimó la incidencia de la enfermedad en un caso por 255 personas, ocupando este el segundo en frecuencia después de la artritis reumatoide. El SS es más común en mujeres, y la aparición es en cualquier edad desde los 15 hasta los 65 años. De cualquier manera es poco común en adultos jóvenes y niños.²⁴

Como se mencionó anteriormente, el síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune más común, excedida solamente por la artritis reumatoide y superando al lupus eritematoso sistémico. Estimados de su prevalencia varía de 500,000 a 2 millones. A pesar de esto, el SS está diagnosticado de manera insuficiente. El tiempo promedio desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico es de 8-9 años. Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, es más común en mujeres, aproximadamente en una proporción de 9:1. Las biopsias de órganos afectados muestran infiltrados linfocíticos y exámenes de sangre con autoanticuerpos característicos.²⁵ La incidencia real de la enfermedad es desconocida, pero hay estudios en Estados Unidos que estiman el número de la enfermedad en un rango de 1 a 4 millones.²⁰

Estimados recientes de la prevalencia del síndrome han sido en un rango de 0.3% a 4.8%, reflejando, en parte, variaciones en la selección de individuos, población

de estudio, y las diferencias en los criterios de clasificación del SS. La incidencia de casos de síndrome de Sjögren diagnosticados por médicos en Olmsted County, Minnesota ha sido de 3.9 en una población de 100, 000/año. La aparición de síntomas ocurre en la mediana edad.²⁶

I.CARACTERISTICAS CLÍNICAS DEL SS

Está caracterizado por inflamación de las glándulas exócrinas, por fenómenos inmunológicos incluyendo hipergamaglobulinemia, una alta prevalencia de anticuerpos, y anormalidades de inmunoregulación y por una predisposición a desórdenes linfoproliferativos.²¹

El síndrome clínico es causado por destrucción progresiva de las glándulas exócrinas, especialmente las salivales y lagrimales, dando como resultado ojos secos, membranas mucosas secas e hiposecreción pancreática. El síndrome puede surgir como una enfermedad primaria o en asociación con otras enfermedades autoinmunes, especialmente cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide (AR), y lupus eritematoso sistémico (LES). En la forma secundaria del síndrome de Sjögren, la asociación de enfermedad poliglandular exócrina con un amplio espectro de enfermedad autoinmune órgano-específica y no-órgano-específica sigue sin explicarse.²¹

En un estudio retrospectivo detallado, en 1980, Moutsopoulos encontró que la inflamación de la parótida, linfadenopatía púrpura, fenómeno de Raynaud y miositis fueron más comunes en el SS primario que en el secundario. Esplenomegalia, compromiso pulmonar y desórdenes linfoproliferativos ocurrieron con la misma frecuencia, y las glándulas fueron histológicamente similares.²¹

Clínicamente, SS afecta las glándulas exócrinas, por esto el término “Síndrome de Sjögren glandular” que incluye síntomas de disfunción glandular como ojos, boca y vías aéreas superiores secas, gastritis atrófica, pancreatitis subclínica y piel seca. En una tercera parte de los pacientes el infiltrado linfocítico se extiende más allá de los sitios glandulares y afecta los órganos parenquimales tales como la tiroides, el hígado, riñones y pulmones.²⁷

La lesión histopatológica del síndrome semeja a las vistas en las glándulas exócrinas (infiltrados locales alrededor del epitelio tubular el cual se extiende en el

intersticio) resultando clínicamente en un defecto tubular con o sin acidosis. La enfermedad pulmonar en el SS ha sido previamente descrita como lentamente progresiva involucrando principalmente las vías aéreas y el espacio intersticial.²⁷

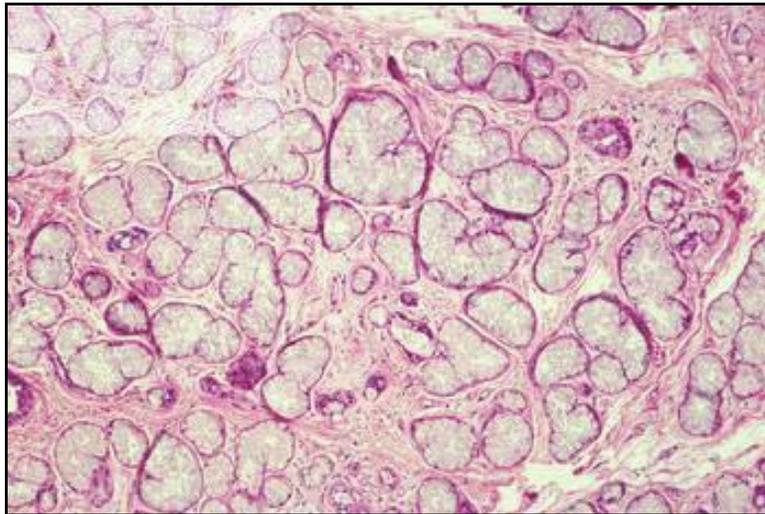


Fig. 4. Fotomicrografía de una glándula labial salival menor compuesta de glándulas salivales de la boca. Teñida con H y E.
Imagen tomada de: <http://www.visualsunlimited.com/browse/vu164/vu164500.html>²⁸

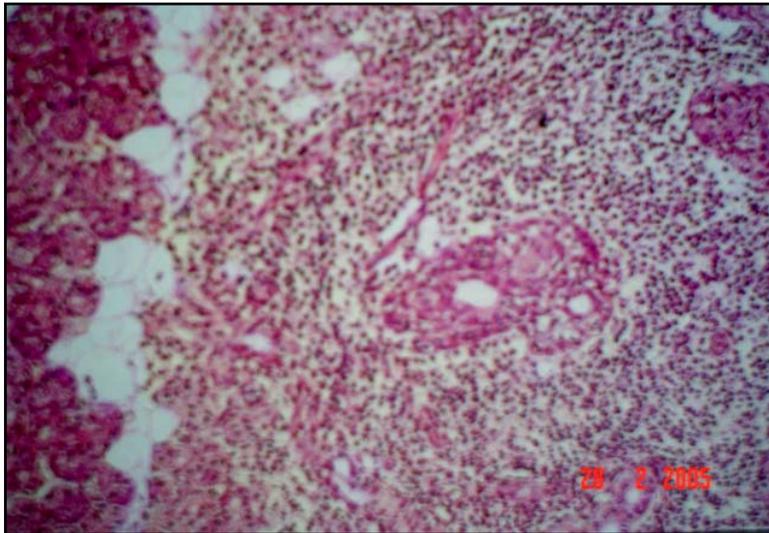


Fig. 5 Sección histológica de una glándula parótida involucrada, de un paciente con SS, en donde la mayoría de las estructuras acinares son reemplazadas por tejido linfoide excepto por una pequeña isla de tejido normal glandular visto a la izquierda. Imagen tomada de: Ishikawa, 1987 ¹⁸.

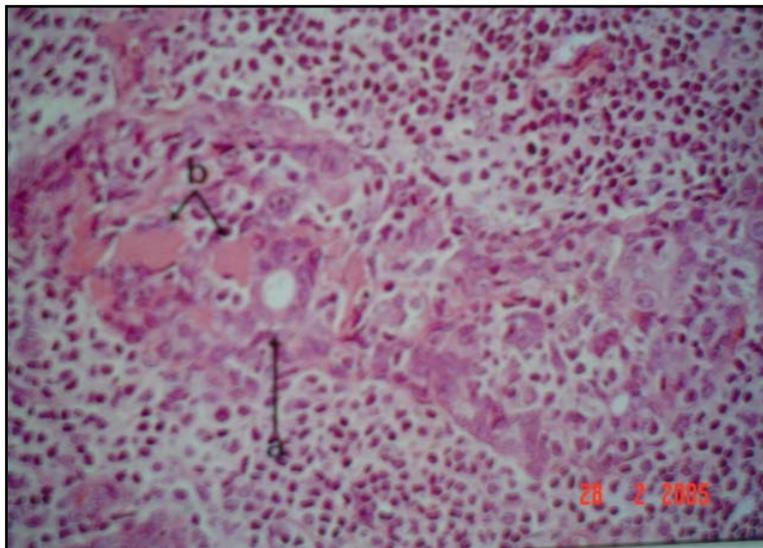


Fig 6. Fotomicrografía de una isla epimioepitelial dentro del tejido linfoide, tomada de un paciente con SS. La isla epimioepitelial está compuesta de pequeños ductos secretores (a), proliferación de células mioepiteliales y un infiltrado linfocítico. Los eosinófilos, material hialino (b), el cual es encontrado alrededor de las islas para derivar del mioepitelio y está relacionado con la reacción antígeno anticuerpo. Imagen tomada de: Ishikawa, 1987 ¹⁸

La afectación del hígado en el SS es rara. La coexistencia de elevadas enzimas del hígado con anticuerpos antimitocondriales circulantes sugiere que la patología del hígado es similar a la de la cirrosis biliar primaria.²⁷

Los pacientes con SS desarrollan síntomas extraglandulares similares a los de los pacientes con otras enfermedades reumáticas, particularmente LES. Ellos pueden desarrollar erupciones o salpullido y fenómeno de Raynaud. También pueden presentar artralgias y mialgias, lo que puede traducirse en artritis o miositis (signos objetivos de inflamación). En general, la artritis es no-erosiva, similar a la desarrollada por pacientes con LES, pero los pacientes pueden también desarrollar desviación cubital. También parecen tener una mayor incidencia y una temprana edad de aparición de osteoartritis agresiva (conocida como “erosiva”) involucrando manos y pies.^{25, 29}

La involucración de órganos internos puede incluir pulmón (neumonitis), hígado (asociación con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), sistema nervioso (ambos, periférico y central), y riñón (nefritis intersticial y, menos frecuentemente, glomerulonefritis). Las biopsias generalmente muestran pequeños infiltrados linfocíticos perivasculares aun cuando los granulomas no caseificantes (como sarcoides) son ocasionalmente encontrados. La vasculitis tiende a ser en vasos pequeños, en contraste con los largos vasos involucrados en la granulomatosis de Wegener y en la poliarteritis.²⁵

Las manifestaciones hematopoyéticas frecuentemente incluyen leucopenia, trombocitopenia, y anemia. La leucopenia no es generalmente significativa clínicamente pero los conteos de neutrófilos de menos de 5000 pueden predisponer a infecciones. De particular interés es el incremento de la frecuencia de linfoma no-Hodking en pacientes con SS. Hay un particular incremento en la frecuencia de linfoma involucrando los nodos linfáticos del cuello.²⁵ El riesgo de desarrollar linfoma en un paciente con SS es 40 veces mayor que en una persona normal.²⁰

Un síntoma común en los pacientes con SS es la fatiga, puede ser debilitante y a menudo no es tomada en cuenta por los familiares de los pacientes o por sus médicos. Es importante determinar si la fatiga es el resultado de un proceso inflamatorio, de un desajuste hormonal o de problemas no inmunes o no hormonales. La fatiga relacionada a la enfermedad inmune activa es generalmente atribuida a la acción nerviosa central de las citocinas tales como la IL-1 (interleucina 1) o factor de necrosis tumoral (TNF); por lo tanto, la medición de la fase aguda reactiva como la tasa de sedimentación de eritrocitos o proteína C reactiva (PCR) hecha en respuesta a estas citocinas podría sugerir esta causa. También los pacientes con SS tienen una alta frecuencia de hipotiroidismo como una causa hormonal.²⁵

Los problemas ginecológicos incluyen dispareunia. Este problema es una queja relativamente común que generalmente no es reportada a su doctor ya que para la paciente es embarazoso. Como quiera que sea, la dispareunia puede ser disminuida con lubricantes tópicos y estrógenos tópicos (en pacientes de edad avanzada).²⁵

En pacientes embarazadas, la alta frecuencia de complicaciones fetales de obstrucción congénita de corazón ha sido reportada. Esto puede estar ligado a los anticuerpos contra SS-A, desde que una forma de unión de SS-A está expresada por el corazón del feto de 8 a 12 semanas de gestación. Otros anticuerpos han sido sugeridos también como los causantes de complicaciones en el feto o el desarrollo de erupciones de LES neonatal en el recién nacido. En algunos pacientes pueden ocurrir abortos recurrentes o trombosis vascular y se encuentran asociados con anticuerpos anticardiolipídicos.²⁵

J. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BUCALES EN PACIENTES CON SS

- ✦ Saliva: secreción, función y consecuencias de la hiposalivación en pacientes con Síndrome de Sjögren.

En pacientes con SS, severos mecanismos patológicos en glándulas salivales han sido propuestos, tales como la destrucción de las células ducto-acinares, destrucción neural y transmisión inhibida de los signos neurales. Una larga proporción de los acinos (cerca de la mitad) permanecen morfológicamente intactos. Por lo tanto, la deficiente regulación neural del proceso de secreción puede existir. El fluido del flujo salival es el resultado de la estimulación de las células acinares y ductales por los receptores agonistas colinérgicos muscarínicos. El fluido de la mucosa salival es el responsable de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos. Una unidad secretora funcional es el control de la producción de saliva envolviendo superficies mucosas en las cuales las señales de los nervios eferentes son enviadas a la mitad del cerebro y las señales aferentes naturales son enviadas del cerebro (región responsable de la saliva) a estructuras epiteliales (ducto-acinares) en la glándula. Las funciones glandulares disminuidas de los pacientes con SS pueden ser debido a procesos patológicos en cualquiera de esos sitios. Esto es demostrado cuando las citocinas o anticuerpos producidos por los linfocitos en contra de los receptores muscarínicos inhiben la estimulación neural de las glándulas residuales.²³

Por lo tanto, para entender las consecuencias de la deficiencia salival de los tejidos bucales en pacientes con SS las funciones salivales son descritas aquí. La saliva es esencial para el adecuado funcionamiento del cuerpo. Las proteínas y minerales le confieren propiedades, y las principales funciones de la saliva son las siguientes:

- *Lubricación.* La saliva ayuda a reblandecer la comida, masticar, deglutir y facilita la fonación. Limpia los tejidos, y previene el daño en los dientes.²³

- *Digestión y gusto.* La saliva contiene enzimas digestivas (amilasa, lipasa y ptialina) que inician la digestión de almidones cocinados. La saliva permite la percepción del sentido del gusto de comidas y otras sustancias. ²³.
- *Reparación de tejidos blandos.* El factor de crecimiento epidérmico y transformador, encontrado en la saliva promueve el crecimiento del tejido, diferenciación y cicatrización de las lesiones. ²³
- *Mantenimiento del balance ecológico de la microbiota bucal.* La saliva contiene diferentes agentes antibacterianos, antivirales y antimicóticos. ²³ Tales como la lisozima, ¹⁰ y las nistatinas. ³⁰ Estos agentes equilibran la flora bucal e inhiben la colonización bacteriana de dientes y tejidos blandos al modular la adherencia de los microorganismos. La acción mecánica del flujo salival ayuda a incrementar esta actividad. ²³
- *Actividad amortiguadora.* Esta capacidad de la saliva ayuda a balancear el pH y a mantenerlo en niveles adecuados. ²³
- *Remineralización.* La saliva protege al diente y promueve la remineralización al brindar minerales esenciales a la superficie del esmalte. ²³
- *Inmunidad y defensa.* Proteínas pequeñas, IgA, citocinas, factores de crecimiento, hormonas, y otros componentes salivales pueden jugar un papel en la inmunidad innata y la defensa. ²³

Una consecuencia de la hiposalivación es la constante sensación de boca seca (xerostomía). En la siguiente tabla se encuentran los principales síntomas de lo que los pacientes con SS se quejan:

TABLA 3. SÍNTOMAS SUBJETIVOS DE SEQUEDAD BUCAL COMUNES EN PACIENTES CON SS

- ✦ Dificultad al deglutir y al masticar comidas secas.
- ✦ Sensibilidad a comidas condimentadas.
- ✦ Sensación de gusto alterada, sabor salado, amargo y metálico.
- ✦ Sensación de ardor.
- ✦ Falta de disminución de la sensación del gusto.
- ✦ Dolor en las glándulas salivales.
- ✦ Episodios de tos.
- ✦ Alteración en la voz/dificultad para hablar.
- ✦ Ingestión incrementada de líquido.
- ✦ Incomodidad nocturna.

Tomada de: Soto-Rojas, 2002 ²³

El deterioro dental y las infecciones bucales son comunes. A continuación se presenta una tabla que enlista los signos clínicos observados con mayor frecuencia.

TABLA 4. SIGNOS CLINICOS OBSERVADOS FRECUENTEMENTE	
⊕	Labios secos, partidos y fisurados; lengua seca, sucia y engrosada.
⊕	Comisura labial agrietada.
⊕	Caries dental, cervical, atípica y/o incisal, y en cúspides.
⊕	Deterioro oclusal.
⊕	Erosión dental.
⊕	Lengua eritematosa.
⊕	Inflamación de las glándulas salivales.
⊕	Mucositis.
⊕	Candidosis bucal.
⊕	Úlceras bucales.

Tabla tomada de: Soto-Rojas, 2002²³

En los pacientes con SS, la mucosa bucal debe ser evaluada por signos de mucositis, úlceras y sequedad. Los cambios en la mucosa encontrados incluyen sequedad, agrietamiento, y labios fisurados que fácilmente se descaman. La lengua se torna fisurada. La mucosa bucal puede estar seca con placas eritematosas; este eritema es común en la cavidad bucal y es asociado con el crecimiento de *Candida* sp, principalmente *C. albicans*. Infección eritematosa crónica causada por *Candida* es reportada en el 70-75% de los pacientes con SS, en donde las áreas más afectadas comúnmente son la lengua, el paladar y las comisuras.²³

➤ **Secuelas dentales.**

La falta de saliva predispone al desarrollo de caries dental inusual y atípica, por ejemplo: cervical, incisal y en las cúspides, tanto como lesiones radiculares. Esto es una desmineralización constante, progresiva (rampante) y agresiva forma de caries dental. La presencia de erosión dental es frecuente y es muy común encontrar pacientes edéntulos. Los pacientes con SS demuestran deficiencias en el pH y la capacidad amortiguadora. ²³ Estudios preliminares desarrollados en pacientes con SS, en los cuales había una disminución en la tasa de flujo salival, demostraron que el pH en este tipo de pacientes era de 4.5 a 5.5 ³

➤ **Cambios periodontales**

La baja secreción salival promueve la rápida formación de placa dental. La saliva tiene influencia en la formación de la placa dental y en su fase de maduración y en su metabolismo; por lo tanto, la formación de cálculo y enfermedad periodontal están presentes. Aunque la enfermedad periodontal ha sido reportada como poco frecuente en estos pacientes, el riesgo para desarrollarla es 2.2 veces más grande que en los grupos control. Placa incrementada, pérdida de hueso alveolar, alto índice de sangrado, y pérdida de la adhesión son comúnmente encontradas. Lundström y Lindström reportaron en 1995, periodontitis severa en el 9% de sus pacientes con SS, aunque en realidad ellos no describieron sus parámetros de clasificación de periodontitis. Contrariamente, algunos estudios no han encontrado un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedad periodontal. La posible razón para esto es que el fluido gingival no es afectado directamente por la falta de saliva sino por la acumulación de placa dental. ²³

K. CANDIDOSIS BUCAL EN PACIENTES CON SS

Es generalmente aceptado que la composición de la microbiota bucal comensal está controlada por interacciones complejas entre los microorganismos por sí mismos, los tejidos del hospedero, y por la acción mecánica de lavado y antimicrobiana de la saliva. Si alguno de estos factores es alterado, por ejemplo, la disminución de la secreción salival, se podrían esperar cambios en la composición de la microbiota bucal.³

Estudios subsecuentes han mostrado que la frecuencia y cantidad de especies de *Candida* se encuentran incrementadas en la microbiota bucal de algunos pacientes con SS, y que *Candida* se encuentra asociada con la disminución de la secreción salival y con los cambios atróficos de la mucosa bucal en este tipo de pacientes.⁴

En un estudio realizado en 1974, MacFarlane examinó muestras tomadas de cuatro diferentes sitios de la cavidad bucal de pacientes con SS y las comparó con muestras tomadas de personas sanas. En los resultados se encontró que un número significativamente mayor de *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, y bacilos, se encontraban presentes en los pacientes con SS, en comparación con el grupo de personas sanas. Es importante señalar que en los pacientes con SS no se encontró evidencia de inflamación de la mucosa.³

Tapper-Jones y colaboradores observaron una prevalencia significativamente mayor de *C. albicans* en 16 pacientes con SS que en el grupo control, y una aproximada relación inversa entre la densidad de *Candida* y la tasa del fluido salival.³⁰ En un estudio realizado en 1989, Hernandez y Daniels en San Francisco California, encontraron *C. albicans* y otras especies en el 92% de pacientes de 54 lesiones examinadas, entre las especies que encontraron se encontraban *C. parapsilopsis*, en dos lesiones, *C. tropicalis* en una, y *C. zeylanoides* en otra.⁴

Durante los continuos tratamientos de algunos pacientes con SS, se ha observado severas formas atróficas de lesiones de la mucosa bucal, incluyendo atrofia de las papilas y eritema de la parte de la mucosa del dorso de la lengua, otras formas de eritema de la mucosa, y queilitis angular. Estas lesiones usualmente producen un gran número de *Candida albicans* en los cultivos, y un tratamiento con terapia antimicótica prolongada puede resolverlo. De mayor importancia, cuando las lesiones desaparecen, es que los síntomas bucales disminuyan en su mayoría, aún cuando la xerostomía continúe. ⁴

L. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Hasta la fecha, los siguientes 5 criterios diagnósticos han sido desarrollados para el diagnóstico del SS: el de Copenhague; el Japonés; el Griego; el Californian-Fox (CF), y el de la Comunidad Europea (CE). El criterio de la Comunidad Europea fue desarrollado para obtener un sistema de clasificación uniforme; a la fecha, ha habido severos procesos de validación para mejorar su sensibilidad y especificidad.²³

Aún no existe un sistema de clasificación internacional para el diagnóstico del SS. Hay tres criterios de clasificación más comúnmente utilizados: el de San Francisco, el de San Diego y el de la Comunidad Europea. El criterio de San Francisco se basa en los resultados de la biopsia de la glándula salival, junto con hallazgos de queratoconjuntivitis seca. En el criterio de San Diego, el diagnóstico probable de SS puede ser hecho en ausencia de una biopsia si el paciente tiene una alta concentración de autoanticuerpos característicos. En el criterio de la comunidad Europea, el diagnóstico puede ser hecho en ausencia de autoanticuerpos y biopsia anormal.²⁵

Existen diferencias entre el criterio de la Comunidad Europea y el de California-Fox, estas diferencias son dadas a continuación:

- Para evaluar el examen Schirmer el criterio CF requiere <9 mm/5 min mientras que ≤ 5 mm/5 min es el resultado que requiere el criterio de CE. La fluorescencia o rosa de bengala es también requerida por el criterio de CF mientras que el criterio de CE requiere de menor o igual al equivalente a cuatro rosa de bengala si el examen de Schirmer no es desarrollado.²³
- En el criterio CF, la xerostomía es determinada con la tasa del fluido de la parótida estimulada. El criterio de la comunidad Europea utiliza el flujo salival sin estimular la glándula. La sialografía y prueba de sintigrafía son aceptados por el criterio de la comunidad Europea pero no por el de Californian Fox

debido a datos no confiables y costosos. El enfoque registrado en la biopsia de la glándula .salival menor es puesta en menor o igual al 2 por CF y en menor o igual a 1 por el de la CE. ²³

- En base al criterio de CF, la presencia de anticuerpos en el suero (factor reumatoide, anticuerpo antinuclear La, o Ro) es requerido para confirmar el diagnóstico. El criterio de la Comunidad Europea requiere La o Ro. ²³

Para diagnosticar de manera definitiva el SS, el criterio de la CF requiere de los cuatro criterios (tres deberían ser posible en SS). La CE requiere de 4 de 6 detalles; de estos, Ro, La, o biopsia de labios deben ser positivos. Las diferencias mencionadas explican la falta de acuerdos universales en términos de diagnóstico para el síndrome de Sjögren con respecto al criterio seguido por los más importantes centros de investigación. ²³

Es importante definir un solo grupo de criterio. Esto fue demostrado cuando sólo el 15 % de los pacientes con SS del criterio de la CE lo cumplió con respecto al de la Californian-Fox; por lo tanto la comparación de estudios fue difícil. Pese a que se ha alcanzado una alta validez y confiabilidad en la detección de casos, la biopsia de labio de pacientes puede resultar positiva y no tener la presencia de anticuerpos; por lo tanto pacientes con biopsia de labio negativa y autoanticuerpo positivo pueden crear confusión. ²³

De acuerdo con el criterio de Copenhague, un paciente debería ser diagnosticado con SS cuando dos pruebas para xeroftalmia y dos para xerostomía arrojaran resultados anormales. No evidencia serológica y/o evidencia histopatológica es requerida y no se hace distinción entre SS primario y secundario. En el otro extremo, el criterio mas restrictivo, el de San Diego, requiere además de dos resultados oculares anormales, en orden de hacer diagnóstico de SS primario, debe haber documentación de hipofunción de glándulas salivales y evidencia serológica de enfermedad autoinmune. Un diagnóstico definido de SS es dado solo cuando una biopsia de labio demuestra resultados anormales. Una

estipulación de “posible” SS es otorgada a casos en que la biopsia de glándulas salivales menores no es desarrollada. Un diagnóstico de SS secundario es dado cuando una enfermedad de tejido conectivo es documentada, aunada a disfunción de glándulas lagrimales y salivales.²⁰

Es importante reconocer que el criterio de Copenhague puede categorizar a un paciente como poseedor de SS cuando en realidad la disfunción glandular y lagrimal puede tener un origen farmacológico y puede no estar relacionada a un proceso autoinmune. En contraste, en la ausencia de marcadores serológicos indicativos de autoinmunidad sistémica, el criterio de San Diego excluye como poseedores de SS a individuos con aparente hipofunción salival y lagrimal. El criterio de la Comunidad Europea identificará a más sujetos como poseedores de SS, comparado con el criterio de Copenhague y el de San Diego.²⁰

➤ **Pruebas utilizadas para el diagnóstico y evaluación de las glándulas salivales.**

Los componentes bucales del SS pueden ser evaluados de muchas maneras. Generalmente, dos diferentes procedimientos son practicados, por ejemplo, la determinación de la función de la glándula salival y la imagen de la glándula salival. La función de la glándula salival es determinada a través de la medición de la tasa de secreción salival (sialometría) y el análisis de la composición salival. La imagen de la glándula salival es desarrollada por diferentes procedimientos que incluyen la imagen por resonancia magnética, tomografía escaneada por computadora, ultrasonografía, sintigrafía, y sialografía.³²

Sialografía. La sialografía muestra la arquitectura y configuración del sistema del ducto salival radiográficamente por administración de un medio de contraste.^{23, 32} El rasgo característico en los pacientes con SS es que tiene un patrón de “árbol de navidad” o como “tormenta de nieve”. Cuando el daño es severo, es observada destrucción completa o ausencia de estructuras. La sialografía está contraindicada cuando la disfunción de la glándula salival es severa; el material utilizado puede

permanecer en la glándula indefinidamente.²³ Cuatro décadas atrás los cambios sialográficos vistos en los sialogramas fueron descritos con exactitud y, con respecto a sialoadenitis crónica, clasificada como punteada, globular, cavitaria y sialectasia destructiva (dilatación) del sistema acinar.³²

Sintigrafía. Este método evalúa la función de las glándulas salivales y es utilizado para evaluar si el paciente responde a la estimulación. Este método reportó una sensibilidad de 75 a 87% en sus pruebas, pero tiene baja especificidad.²³

Resonancia Magnética y ultrasonografía. Ambos estudios proveen excelentes vistas del parénquima y son particularmente útiles en reconocer los quistes y abultamientos. Estos estudios han sido utilizados para el diagnóstico de SS, pero sus altos costos los hacen imprácticos y además la mayoría de los criterios diagnósticos no los incluyen.²³

M. PATOGÉNESIS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Debido a la relativa facilidad y seguridad de una biopsia de una glándula salival menor, el gran reto es saber acerca de la patogénesis. Etapas tempranas involucran cambios en los capilares donde normalmente pequeños capilares posvenulares son activados para diferenciarse en vénulas endoteliales que producen moléculas adhesivas y liberan una variedad de citocinas y quimiocinas (moléculas afines a los linfocitos). Los linfocitos T CD4⁺ del torrente sanguíneo se adhieren a las vénulas endoteliales migran hacia dentro de la glándula donde se activan y liberan interferon-gama (INF- γ), interleucina (IL-2), y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). Como resultado de la adherencia y migración a través de la vénula endotelial, la molécula de la superficie celular Fas es expresada en sus superficies celulares. Células B activadas también fueron encontradas en la glándula, donde producen anticuerpos antinucleares predominantemente de la subclase IgG1. Hay una producción local de autoanticuerpos SS-A y SS-B.²⁵

Las células epiteliales no son precisamente inocentes circulantes en el proceso de la enfermedad. Tempranamente en el curso de la enfermedad, las células epiteliales de la glándula salival producen anormalmente los antígenos HLA-DR y la HLA-DQ, la cual promueve la activación de las células T y puede participar en la presentación de antígenos a las células T y B. También las células epiteliales producen citocinas proinflamatorias como IL-1. Las células epiteliales pueden producir moléculas coestimuladoras como B7 (por lo menos in vitro) y moléculas de la superficie celular como Fas-ligando. La producción de Fas-ligando sobre el epitelio de la célula puede llevar a una interacción de Fas-ligando sobre las células T en la glándula; este proceso lleva a un signo transmembranal asociado con apoptosis. En las células epiteliales apoptóticas moléculas como SS-A pueden redistribuirse en la membrana celular, y proteínas citoesqueléticas como la fodrina pueden ser adheridas en fragmentos para ser antigénicos. La actual destrucción de las células glandulares puede ocurrir por la toxicidad directa mediada por las células T (perforinas y granzimas), apoptosis (Interacción de Fas y Fas-ligando), o

toxicidad humoralmente mediada junto con nuevos reportes de anticuerpos contra los receptores muscarínicos.²⁵

Sin embargo, el grado de xerostomía en pacientes con SS no puede ser completamente explicado por la extensa destrucción glandular. En evaluaciones de biopsias de pacientes con un largo tiempo con la enfermedad, solo cerca de la mitad de las estructuras acinares fueron destruidas. Se puede deducir que el tejido glandular residual es disfuncional. Basado en modelos con animales y estudios in vitro se observa que la liberación local de citocinas (particularmente IL-1 y TNF- α) inhibe la liberación de acetilcolina por los nervios locales y la respuesta a los neurotransmisores por las células epiteliales.²⁵

El SS es una enfermedad autoinmune donde las glándulas exócrinas son el sitio de una intensa actividad inmunológica.³³

La linfoproliferación y la activación de las células B son comunes y dan lugar a dos importantes mecanismos patogénicos: la producción de anticuerpos circulantes e infiltración linfocítica de las glándulas exócrinas. Ambos procesos pueden contribuir al amplio rango de las manifestaciones clínicas y a la destrucción inmune mediada de las glándulas salivales y lagrimales, resultando en la pérdida de función la cual determina el criterio de definición del síndrome.³³

Aquéllos con la expresión fenotípica SS comprenden queratoconjuntivitis seca y xerostomía. Dolor en articulaciones en el fenómeno de Raynaud y fatiga son las manifestaciones sistémicas más comunes en el SS. Los síntomas secos han sido atribuidos a la infiltración y destrucción de las glándulas salivales y lagrimales por los linfocitos T. La severidad de los síntomas secos, sin embargo, no siempre se relaciona con el grado de la destrucción glandular y pueden producir una disminución en la función de las células ductales y acinares aunado a las acciones de las diferentes citocinas o a una disfunción parasimpática.³³

En un modelo experimental de SS, la disfunción de las glándulas salivales está precedida por infiltración linfocítica de la glándula. Sin embargo, la producción de anticuerpos está relacionada con la función anormal de la glándula, sugiriendo que los anticuerpos son necesarios para la disfunción glandular en este modelo. Ciertamente, autoanticuerpos afines a los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) han sido descritos en el suero de pacientes con SS primario y secundario y en modelos experimentales.³³

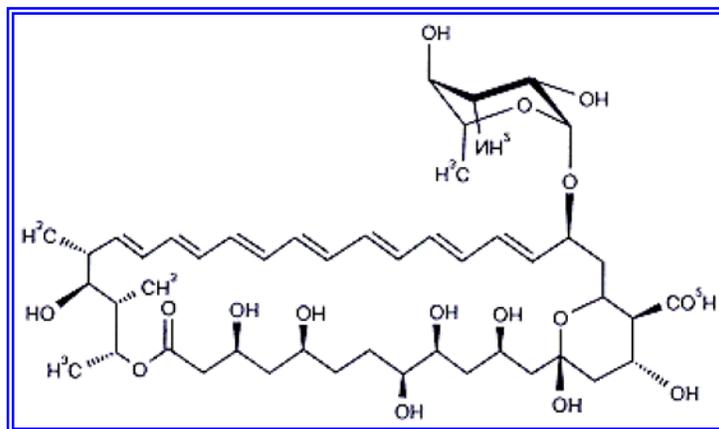
La acetilcolina actúa sobre los receptores muscarínicos del subtipo M₃ principalmente controla la secreción de proteínas exócrinas. Los agonistas colinérgicos estimulan la producción de proteínas por la interacción de la mAChRs sobre las superficies de las membranas basolaterales de las células acinares, y estos receptores son, en parte, responsables de la estimulación de fluidos de electrolitos y productos macromoleculares mediados por la estimulación parasimpática.³³

N. AGENTES ANTIMICÓTICOS

A partir del surgimiento de procesos infecciosos de tipo micótico los investigadores se dieron a la tarea de desarrollar agentes químicos naturales y sintéticos que permitieran la destrucción y/o inhibición del hongo presente en el proceso infectivo, por ello uno de los primeros antimicóticos que surgió fue la griseofulvina, el cual es altamente hepatotóxico y que por lo mismo evitaban en la mayoría de los casos el uso de éste, fue así como han surgido otros más con diferentes aplicaciones y cada vez con mayor efecto pero que al mismo tiempo el mal manejo de los mismos han ocasionado el desarrollo de cepas resistentes a estos fármacos.

➤ ANFOTERICINA B

En 1995, Gold y colaboradores descubrieron la anfotericina B al estudiar una cepa de *Streptomyces nodosu*, un actinomiceto aerobio obtenido del Valle del Río Orinoco en Venezuela.^{8, 34}



ANFOTERICINA B

Figura 7. Tomada de http://www.tdx.cesca.es/TESIS_URV/AVAILABLE/TDX-0329104-143244/TESISJ.Capilla.pdf, que muestra la estructura química de la anfotericina B.³⁵

Antimicótico con propiedades fungistáticas o fungicidas, lo cual depende de las concentraciones alcanzadas en los líquidos orgánicos y de la susceptibilidad de los microorganismos. Es altamente eficaz contra micosis sistémicas producidas

por *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Criptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo*, *Aspergillus fumigatus* y especies de *Candida*.³⁴

El poder antimicótico de la anfotericina B depende cuando menos en parte de su unión a la fracción esterol, y en particular, al ergosterol que está en la membrana de hongos sensibles, lo que se traduce en pérdida de los componentes celulares.

^{34, 36}

Si bien no es muy común el uso de anfotericina B para el tratamiento de las diversas manifestaciones clínicas de candidosis bucal, se encuentran disponibles varias preparaciones para su tratamiento. Mientras que la terapia tópica puede ser útil en el tratamiento correcto de candidosis bucal, puede ser usada como un adjunto en la terapia parenteral en la candidosis secundaria la cual se manifiesta de ambas maneras, tanto sistémica como tópicamente sobre las superficies mucosas.³⁷

El más común y agresivo efecto adverso de la anfotericina B administrada sistémica es la nefrotoxicidad; mientras que también es común que el paciente presente hipocalcemia y anemia leve entre los más importantes. Otro efecto adverso raro incluye reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo anafilaxia, fiebre y dolores de cabeza; también se han reportado manifestaciones como vómito, anorexia, dolor de espalda y tromboflebitis de la extremidad del lado de la inyección.^{37, 38} Es común también encontrar hipotensión, escalofríos, diarrea y dolor estomacal; y dentro de los efectos adversos comunes se presentan trombocitopenia, leucopenia y neuropatía.³⁶

La anfotericina B puede potencializar la nefrotoxicidad de otros agentes como los aminoglucósidos y las ciclosporinas, mientras que la administración concomitante de glucocorticoides puede exacerbar problemas de electrolitos, especialmente hipocalcemia. La mecloretamina y otros agentes anticancerosos pueden potencializar la nefrotoxicidad y los efectos hipotensivos de la anfotericina B.^{37, 38}

Recientemente se ha introducido una fórmula de lípidos de anfotericina B que puede ser utilizada para reducir la nefrotoxicidad de las preparaciones convencionales en candidosis sistémicas. Estas tienen una actividad antimicótica comparable a las preparaciones convencionales. Las fórmulas liposomales de anfotericina B incluye: la anfotericina B en suspensión coloidal, anfotericina B complejo de lípidos y la fórmula original de anfotericina B liposomal.³⁷

En la actualidad las preparaciones disponibles para la administración de anfotericina B incluyen un ungüento, suspensiones y pastillas. Las concentraciones inhibitorias de anfotericina B pueden ser detectadas en saliva después de las dos horas siguientes a la toma de una dosis. La dosis para la administración oral en adultos es de 100 a 200 mg cada seis horas. Las pastillas (10 mg) pueden ser dadas cada 8 horas, como máximo 80mg/día. Para los niños, es recomendado 1 mL de suspensión oral cada 8 horas.³⁷

➤ AZOLES

Otros agentes antimicóticos son los azoles, los cuales se clasifican dentro de dos grupos: imidazoles (que incluyen clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, sulconazol y tioconazol) y triazoles (fluconazol e itraconazol).^{34, 37}

El principal efecto de los imidazoles y triazoles, es la inhibición del esteroil 14- α -desmetilasa en los hongos, que es un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 de microsomas. De este modo los azoles entorpecen la biosíntesis de ergosterol en la membrana citoplásmica permitiendo la acumulación de los 14- α -metilesteroles, los cuales alteran la unión de las cadenas de acilo de los fosfolípidos e impiden la conversión de lanosterol a ergosterol. Todo esto determina cambios en la permeabilidad de la membrana y pérdida de elementos intracelulares esenciales, lo cual explica su acción fungistática.^{34, 36}

MICONAZOL

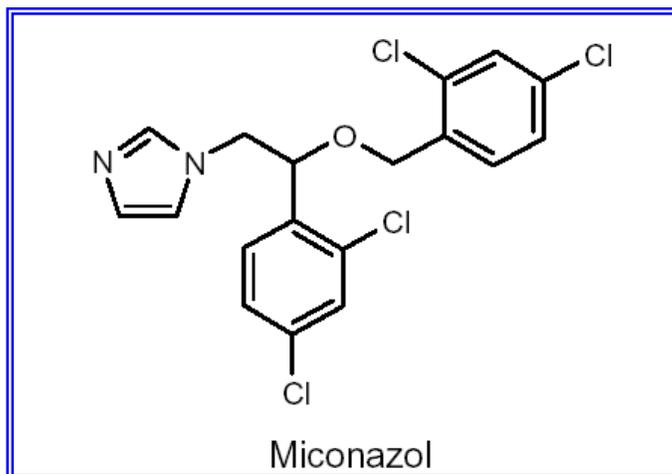


Figura 8. Tomado de Rev Esp Quimioterap, Marzo 2004; Vol 17 (No. 1): 71-78 que muestra la estructura del miconazol.³⁹

Este, como el clotrimazol, tiene un amplio espectro de actividad contra los hongos, incluyendo a *C. albicans*. Es también efectivo contra algunas bacterias grampositivas y con estafilococos y de aquí es útil en el manejo de queilitis angular en la cual se encuentran presentes bacterias e infecciones por hongos. El miconazol puede ser administrado también tópicamente o intravenosamente.^{8, 37}

Es activo contra dermatofitos del género *Trichophyton* y *Epidermophyton*, y levaduras como *Cryptococcus neoformans*, especies del género *Candida*, así como de gran variedad de hongos capaces de producir infecciones sistémicas como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*.³⁶

El miconazol es efectivamente utilizado en todos los tipos de candidosis bucal, incluyendo candidosis crónica mucocutánea. Sin embargo, el uso de miconazol de manera sistémica ha sido ampliamente reemplazado por la disponibilidad de otras drogas menos tóxicas como el ketoconazol y el fluconazol. Los efectos después del uso de miconazol son pocos y no muy comunes. Inflamación y maceración de la piel pueden ocurrir después del uso cutáneo de este. Prurito, inflamación, urticaria, dolor de cabeza y calambres han sido asociados con el uso de

preparaciones vaginales. El síntoma más común después de la aplicación intravenosa es la tromboflebitis. En algunos casos puede presentarse náuseas y raramente anafilaxia y cardiotoxicidad.³⁷

La presentación del miconazol puede ser en tabletas, gel bucal, inyecciones intravenosas, y preparaciones tópicas y óvulos vaginales. El miconazol en crema es muy efectivo en el tratamiento de queilitis angular causada por *Staphylococcus aureus*. Otra ventaja es que la droga puede ser administrada empíricamente cuando el reporte microbiológico no está disponible o cuando la identificación del agente causal no es posible.³⁷

KETOCONAZOL

El ketoconazol oral posee capacidad terapéutica amplia en el tratamiento de diversas micosis superficiales y sistémicas. Su fórmula estructural es la siguiente:

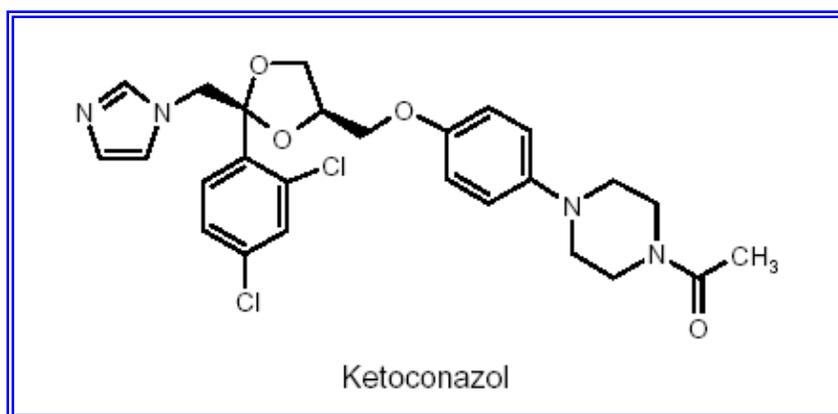


Figura 9. Tomado de Rev Esp Quimioterap, Marzo 2004; Vol 17 (No. 1): 71-78 que muestra la estructura del ketoconazol.³⁹

El ketoconazol es un efectivo agente antimicótico especialmente contra *C. albicans*, no tiene actividad antibacteriana, y se absorbe a través del tracto gastrointestinal a una adecuada cantidad para ser altamente activo⁸.

Es efectivo contra una gran variedad de hongos y levaduras incluyendo *Candida sp.*, y como otros imidazoles, rápidamente se absorbe después de la administración bucal. Ha sido utilizado en el manejo de infecciones bucales, cutáneas, esofágicas y vaginales causadas por *Candida* durante varios años. El ketoconazol no es utilizado como tratamiento de primera elección de candidosis bucal, y su principal indicación es en candidosis bucal secundaria como lo es la candidosis mucocutánea crónica. Sin embargo, los triazoles como el fluconazol se empiezan a utilizar más debido a esto.³⁷

Las reacciones adversas más comunes al ketoconazol son intolerancia gastrointestinal con anorexia, náusea y vómito. En el 4% de individuos que reciben ketoconazol, surge una erupción alérgica y, en 2%, hay prurito sin erupción.³⁶

La hepatotoxicidad no es común, pero generalmente es asintomática con una elevación reversible de transaminasa en suero. Se debe tener cuidado durante el uso de ketoconazol, ya que casos fatales de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad han sido reportados. Pruebas de función hepática deberían ser hechas a los pacientes que reciben terapias prolongadas con ketoconazol y el tratamiento debería ser suspendido conforme se presente el incremento progresivo de los niveles de transaminasa. También es considerado un agente potencialmente teratogénico, Esto es por los efectos en el hígado y en el metabolismo esteroideo, por todo lo anterior no se recomienda como primera línea de tratamiento para infecciones de las mucosas o cutáneas administrado por vía oral.³⁷

Muchas interacciones con drogas han sido vistas con el ketoconazol. Por ejemplo, es capaz de disminuir el metabolismo hepático de antihistamínicos no sedantes como lo es la terfenadina y el astemizole, el cual puede incrementar los niveles de estos y sus metabolitos, y como resultado de esto pueden presentarse arritmias, taquicardias y rara vez la muerte. De manera similar el ketoconazol puede suprimir el metabolismo de la ciclosporina, provocando concentraciones elevadas, acompañada de inmunosupresión profunda y disfunción renal, lo cual puede ser una amenaza para la vida. La absorción de ketoconazol puede ser reducida por antiácidos y por bloqueadores de los receptores H₂ como la cimetidina y la ranitidina.³⁷

La presentación en tabletas, suspensión, y cremas de ketoconazol están disponibles y la crema al 2% puede ser aplicada en las comisuras labiales tres veces al día en la candidosis hiperplásica crónica. Dependiendo de la infección se puede dosificar de 200 a 400 mg de ketoconazol en tabletas una vez al día para el uso sistémico.³⁷

FLUCONAZOL

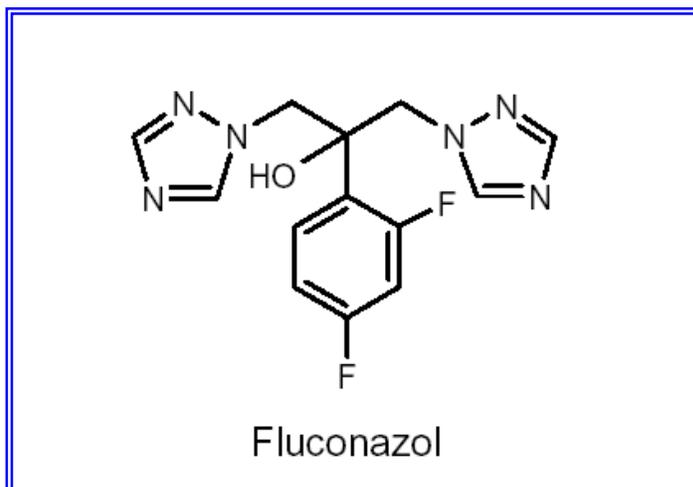


Figura 10. Tomada de Rev Esp Quimioterap, Marzo 2004; Vol 17 (No. 1): 71-78 que muestra la estructura del fluconazol.³⁹

Es un antimicótico triazólico de amplio espectro, eficaz contra numerosas micosis superficiales y profundas, el cual inhibe la enzima lanosterol-14-alfa-desmetilasa, que depende del citocromo P450; al aumentar la producción de 14-alfa-metilesteroles se rompe la unión de las cadenas de acilo de los fosfolípidos e impide la conversión de lanosterol a ergosterol. Todo esto determina cambios en la permeabilidad de la membrana y pérdida de elementos intracelulares esenciales, lo cual explica su acción fungistática. Su espectro antimicótico incluye: *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavatus* y *fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Candida sp.*³⁶

Pertenece al grupo de los triazoles. Tiene un amplio espectro de actividad antimicótico incluyendo *Candida sp.* Es activa contra la mayoría de las fuerzas de *candida albicans*, pero es menos activa contra especies de *Candida no-albicans*, particularmente *C. krusei* y *C. glabrata*, las cuales son resistentes a la droga.³⁷

El fluconazol es también administrado por vía oral o intravenosa y se absorbe adecuadamente después de la administración bucal. Lo que distingue al fluconazol de muchos otros azoles es su excelente absorción por el tracto gastrointestinal con una muy prolongada vida media en el suero que es de 27-37 horas. También

se diferencia de otros azoles antimicóticos en proteína débilmente ligada al suero. Esto ayuda en su excelente penetración a otros sitios del cuerpo.³⁷

La administración de 50 a 100 mg de fluconazol al día es eficaz para combatir la candidosis bucofaríngea. La candidosis esofágica reacciona con 100 a 200 mg/día, y esta misma dosis se ha utilizado también para disminuir la candiduria en individuos de alto riesgo. Una sola dosis de 150 mg es eficaz en la candidosis vaginal. El fluconazol no constituye un fármaco eficaz en la candidosis profunda en pacientes intensamente neutropénicos. Con base en la resistencia in vitro. Cabe señalar que *Candida krusei* no muestra respuesta al fluconazol.³⁴

La alta absorción sistémica del fluconazol ha sido útil en el tratamiento de candidosis bucal en pacientes infectados por VIH y es ahora considerada la droga de elección para candidosis en pacientes enfermos de VIH. Y se ha demostrado que el fluconazol semanal (200 mg) es seguro y efectivo en la prevención de candidosis bucofaríngea, y este régimen tiene un papel útil en el manejo de pacientes infectados de VIH quienes están en riesgo de tener candidosis mucosa recurrente. En pacientes con *Candida* asociada a estomatitis protésica, el fluconazol es efectivo, especialmente cuando es administrada solo con un antiséptico como la clorhexidina. Sin embargo, los polienos y los no azoles, pudieran ser el primer tratamiento de elección para estas condiciones.³⁷

El fluconazol es bien tolerado y los efectos pueden ser náusea, dolor de cabeza, molestia gastrointestinal y abdominal. Puede causar elevación de las enzimas hepáticas y erupción alérgica. Ictericia y pruebas de disfunción hepática anormal fueron vistas en algunos pacientes tratados con fluconazol en candidosis bucal relacionada a VIH.³⁷

El fluconazol está disponible en cápsulas y fórmula intravenosa. Para adultos, la dosis bucal e intravenosa es 100mg/día durante 7 a 14 días en el tratamiento de candidosis bucofaríngea, mientras que para la candidosis esofágica la dosis es de 100mg/día durante dos semanas o más.³⁷

ITRACONAZOL

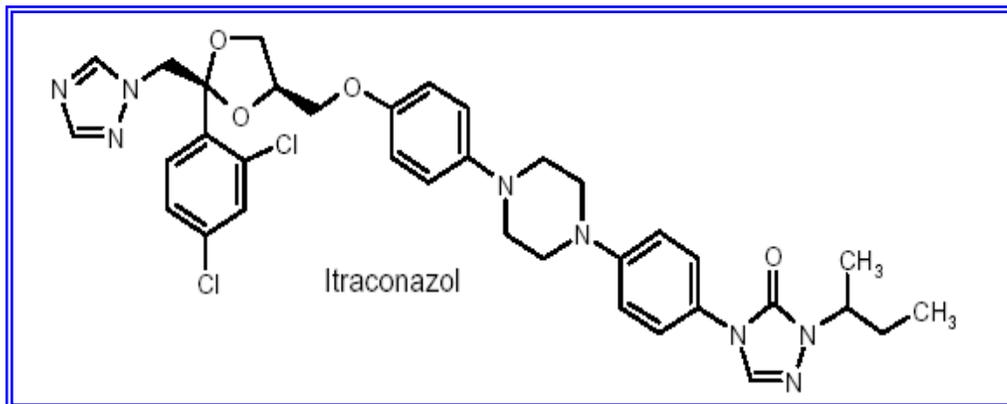


Figura 11. Tomada de Rev Esp Quimioterap, Marzo 2004; Vol 17 (No. 1): 71-78 que muestra la estructura del itraconazol.³⁹

Antimicótico triazólico sintético, estructuralmente relacionado con el ketoconazol, pero con un espectro de actividad más amplio y menor número de reacciones adversas. Interfiere con la actividad del citocromo P-450, que es necesario para la desmetilación del 14-alfametilsteroles a ergosterol. Por este mecanismo, el ergosterol, que es el esteroles más importante de la membrana celular de los hongos, sufre depleción, acción que daña a la membrana celular, y se trastornan sus funciones y permeabilidad. Se absorbe rápido a través de la mucosa gastrointestinal cuando se administra con los alimentos, y al igual que su metabolito activo, se une extensamente a las proteínas plasmáticas (90%). Se metaboliza en el hígado, donde se forman diversos productos, incluyendo el hidroxitraconazol, que también tiene actividad antimicótica. Sus metabolitos se eliminan en la orina y en las heces.³⁶

Es una droga lipofílica que es bien absorbida después de la administración oral y tiene un amplio espectro de actividad, incluyendo *Candida* sp. Es efectiva en varias micosis superficiales, como candidosis bucal tanto causada por *C. albicans* como por *C. krusei* y *C. glabrata*. Debido a que estas son resistentes al fluconazol, el itraconazol es una alternativa en el manejo de pacientes con *Candida* resistente al fluconazol.³⁷

En la actualidad se prefiere al itraconazol que al ketoconazol para tratar histoplasmosis no meníngea. Es eficaz en la esporotricosis cutánea en sujetos que no toleran los yoduros. El itraconazol puede utilizarse para tratar candidosis bucofaríngea, esofágica o vaginal y también onicomycosis, tiña resistente a griseofulvina y tiña versicolor extensa.³⁴

Generalmente el itraconazol es bien tolerado, aunque han sido reportados problemas gastrointestinales, dolor de cabeza y vértigos.³⁷

El itraconazol está disponible en cápsulas y solución bucal. La dosis en el adulto es de 100 mg/día durante dos semanas en la candidosis bucofaríngea. La solución puede ser de mayor ventaja porque puede ser más fácil de deglutir para aquellos pacientes con candidosis bucofaríngea grave.³⁷

➤ FLUCITOSINA

La flucitosina es una pirimidina fluorada que guarda relación con el fluorouracilo y la floxuridina. Es una 5-fluorocitosina y su fórmula es la siguiente:

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA FLUCITOSINA

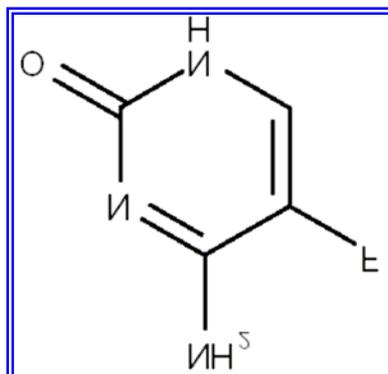


Figura12. Tomada de: http://www.tdx.cesca.es/TESIS_URV/AVAILABLE/TDX-0329104-143244/TESISJ.Capilla.pdf Que muestra la estructura de la 5-fluorocitosina.³⁵

La flucitosina posee actividad útil en seres humanos contra *Criptococcus neoformans*, especies de *Candida*, *C. glabrata* y los agentes causales de la cromomicosis.³⁴

Todos los hongos sensibles son capaces de desaminar la flucitosina hasta dar 5-fluorouracilo, que es un potente antimetabolito. Este último producto es metabolizado en primer término hasta dar ácido 5-fluorouridílico por acción de la uridinmonofosfato pirofosforilasa (UMP). Ocurrido lo anterior, se le incorpora DNA (por medio de la síntesis de 5-fluorouridintrifosfato) o es metabolizado hasta generar ácido 5-fluorodesoxiuridílico, que es un inhibidor potente de la timidilato sintetasa. La síntesis de DNA se anula como resultado de esta última reacción. Las células de mamíferos no transforman la flucitosina en fluorouracilo, y este hecho crucial para la acción selectiva de este compuesto.³⁴

La flucitosina se absorbe en forma completa y rápida en vías gastrointestinales; se distribuye muy ampliamente en el cuerpo, y su volumen de distribución es similar al del agua corporal total. El fármaco apenas si se liga a las proteínas plasmáticas. La concentración plasmática máxima en individuos con función renal normal es de 70 a 80 µg/ml, lo que se logra una a dos horas después de administrar una dosis de 37.5 mg/kg de peso. En promedio, 80% de una dosis particular se excreta sin modificaciones por la orina. La vida media del fármaco es de tres a seis horas en sujetos normales, pero en insuficiencia renal puede prolongarse a 200 horas. La flucitosina aparece en LCR en concentración de 65 a 90% de la que aparece simultáneamente en plasma.³⁴

La flucitosina se ingiere a dosis de 100 a 150 mg/kg/día en cuatro fracciones, que se proporcionan a intervalos de seis horas. Se utiliza más bien en combinación con anfotericina B. la flucitosina puede ser útil en el tratamiento de infecciones de vías urinarias por *Candida*, pero no lo es si hay una onda en la vejiga. La administración concomitante de anfotericina B (0.3 mg/kg/día) y de fluocitosina (100 a 150 mg/kg/día) constituye una terapéutica eficaz contra la meningitis por *Criptococcus* y en la causada por *Candida*.³⁴

La flucitosina puede deprimir la función de la médula ósea y hacer que surja leucopenia y trombocitopenia; los pacientes muestran mayor predisposición a la complicación mencionada si tienen un cuadro hematológico anormal oculto; si reciben radiación o fármacos que dañan la médula ósea, o si presentan el antecedente de haber sido tratados con ellos. También se observan otros efectos adversos como erupciones, náusea, vómito, diarrea y enterocolitis intensa.³⁴

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La candidosis es la enfermedad de origen micótico más común que se presenta en la cavidad bucal tanto de pacientes con algún compromiso del sistema inmunológico, como en pacientes cuya respuesta inmune es la adecuada; lo anterior es atribuido a que algunas especies del género *Candida* pueden pasar a ser un oportunista a patógeno, cambio que se ve relacionado a alguna alteración en la respuesta inmunológica; y asociado a la presencia de lesiones según el grado de la infección. Lo anterior es aplicado a diferentes especies de *Candida* que tradicionalmente poseen esa capacidad o por otras que adquieren la capacidad patogénica.

El comportamiento de *Candida* en diferentes estados de inmunodepresión varía en relación a las manifestaciones clínicas y su comportamiento biológico, no encontrándose reporte en la literatura del tipo de especie del género *Candida*, que predomina o esta presente en las lesiones candidósicas de la mucosa bucal de pacientes con diagnóstico de SS. Ello repercute en la eficacia de la terapia química, la cual se suministra indistinta a la especie y susceptibilidad de la misma ante los diferentes tipos de antimicóticos con los que en la actualidad se cuenta. Adicional a este fenómeno, la indiferencia que en ocasiones por parte del paciente se tiene para terminar el cuadro farmacéutico en dosis y tiempo, han creado resistencia por parte de ciertas cepas a los fármacos, haciendo inefectivos el uso de ellos.

Los pacientes con SS si bien no son los únicos con presencia de candidosis bucal, aunque se ven afectados en un mayor grado, debido al aumento en el número de los factores predisponentes para la manifestación del hongo. Uno de ellos es la medicación por corticoesteroides con la disminución propia de la respuesta del sistema inmunológico, lo cual conlleva a un menor control en la división celular del microorganismo; otro, es la xerostomía propia por la enfermedad, la cual involucra

la disminución del flujo salival, a lo que se suma la disminución de autoclisis y disminución en el pH bucal debido a la ausencia de la capacidad amortiguadora “buffer”, propia de la saliva, así como el mantenimiento del balance ecológico y reparación de tejidos blandos.

IV. JUSTIFICACIÓN

Al tipificar la especie de *Candida* podemos conocer las especies involucradas en la candidosis bucal de pacientes con SS, que a su vez permitirá establecer la susceptibilidad a diversos antimicóticos, lo que se traducirá en una elección terapéutica más certera.

Lo anterior permitirá evitar el uso indiscriminado de los antimicóticos ya que se establecerá el grado de resistencia a cada uno y por lo tanto evitaremos un mal manejo farmacológico y con esto se podrá prevenir el surgimiento de nuevas cepas resistentes.

V. HIPÓTESIS

Ho₁: *Candida albicans* no es la especie predominante en pacientes con Síndrome de Sjögren.

Ha₁: *Candida albicans* es la especie predominante en pacientes con Síndrome de Sjögren.

Ho₂: *Candida albicans* no posee mayor susceptibilidad a los antimicóticos que otras especies de *Candida*.

Ha₂: *Candida albicans* posee mayor susceptibilidad a los antimicóticos que otras especies de *Candida*.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar las especies de *Candida* y determinar su susceptibilidad a diversos antimicóticos, en pacientes con síndrome de Sjögren previamente diagnosticado.

Objetivos específicos

- Aislar e identificar *Candida* de la mucosa bucal de candidosis de pacientes con Síndrome de Sjögren.
- Identificar las especies del género *Candida* aisladas de la mucosa bucal de pacientes con síndrome de Sjögren por medio de ID 32C Aux[®]
- Determinar la sensibilidad a seis antimicóticos de las especies del género *Candida* aisladas de la mucosa bucal de pacientes con síndrome de Sjögren por medio de Fungitest[®].

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con SS detectados dentro del servicio de estomatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Clínica de Recepción, Evaluación y Diagnóstico de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM. Todas las muestras fueron procesadas dentro del Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo la supervisión del QFB EBC Jesús Reséndiz Sánchez.

DISEÑO:

Transversal

POBLACIÓN

De 2450 personas que acudieron al servicio de estomatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y a la Clínica de Recepción, Evaluación y Diagnóstico de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM en el periodo de septiembre del 2003 a septiembre del 2004 se incluyeron 8 pacientes con Síndrome de Sjögren diagnosticados en el departamento de medicina interna del hospital general Dr. Manuel Gea González, con o sin manifestaciones clínicas de candidosis bucal.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Pacientes con síndrome de Sjögren.
- Sexo y edad del paciente.
- Citología exfoliativa de la mucosa bucal.
- Prueba de tubo germinativo.
- Prueba de clamidioconidias.
- Tipificación de cepas de *Candida*, obtenida de pacientes con síndrome de Sjögren.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Presencia de candidosis (blastoconidias y pseudomicelios).
- Especies de *Candida*.
- Sensibilidad de las diferentes especies a diversos antimicóticos por medio de Fungitest[®].

CRITERIOS.

CRITERIO DE INCLUSIÓN

- Pacientes previamente diagnosticados con Síndrome de Sjögren que se presentaron al servicio de Medicina interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, con o sin lesión sugestiva de candidosis bucal.
- Muestras obtenidas de la citología exfoliativa de mucosa bucal.
- Pacientes con SS que deseen participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cepas de *Candida* que no presentaron pseudomicelios y/o blastoconidias (examen directo negativo).

MÉTODO DE CONTROL

Se llevó un control de los pacientes con su registro e información relacionada a la enfermedad en una hoja de captura de datos.

Se usó una bitácora reportando los resultados de los procedimientos realizados a las muestras con la finalidad de facilitar la correlación de datos y una mejor interpretación de resultados.

MATERIAL:

Abate lenguas de madera

Culturetes estériles

Guantes de látex

Cubre bocas

Cajas de portaobjetos de 0.25 x 75 mm

Cajas de cubreobjetos 0.22 x 40 mm

Asa de siembra bacteriológica

Cajas de petri desechables

Gasas de 10 x 10 cm

Tubos de ensayo de 13 x 100 mm con tapón rosca

Tubos de ensayo de 13 x 100 mm

Aplicadores de madera

Pipeta serológica

Pipeta Pasteur con bulbo

Micropipetas de 20, 100 y 200 microlitros

Puntas para micropipeta

Cinta adhesiva (diurex)

Bitácora

Equipo

Mechero de bunsen.

Encendedor.

Microscopio óptico

Microcentrifuga.

Incubadora.

Balanza granataria.

Gradilla.

Autoclave.

Matraz Erlen Mayer de 1,000 ml

Mini API® (Biomérieux)

Reactivos preparados en el laboratorio

Solución KOH al 20%

Solución salina isotónica

Suero humano fresco estéril

Caldo sabouraud

Agar dextrosa (Sabouraud)

Harina de arroz

Agua inyectable

Reactivos comerciales

ID 32C Aux[®]

Fungitest[®]

MÉTODOLÓGÍA:

El método empleado en cada una de las muestras fue sistematizado. Con el propósito en primer plano de su identificación tanto, microscópicamente, así como de sus caracteres en ciertas condiciones específicas con la finalidad de detallar al microorganismo. Por ultimo se hizo la determinación de la especie para llevar como paso fundamental la determinación de cepas resistentes.

Los pasos realizados para cada una de las muestras fueron:

1. Toma de la muestra raspando la lesión.
2. Examen directo con KOH (hidróxido de potasio al 20%).
3. Sembrar en medio de Sabouraud.
4. Purificación de cepas (resiembra en medio de Sabouraud placa por estría cruzada).
5. Resembrar en Sabouraud tubo (para manejar el cepario).
6. Identificación de especie:
 - A) Prueba de tubo germinativo (en suero sanguíneo humano).
 - B) Prueba de clamidoconidias (en medio de harina de arroz).
 - C) Determinación de especie por el método de ID 32C AUX.
7. Determinación de sensibilidad antimicótica, por el método de FUNGITEST.

1. TOMA DE MUESTRA

La toma de la muestra se obtuvo de la lesión que presentó el paciente. Se realizó con un culturrete, y con un abatelenguas, haciendo un raspado de la mucosa afectada, la muestra obtenida con el abatelenguas se depositó en un portaobjetos el cual se transportó dentro de una caja de petri, la muestra obtenida en el culturrete se empleó para realizar la siembra en medio selectivo y la identificación de la especie.

2. -EXAMEN DIRECTO

- 1.-Colocar la muestra sobre un portaobjetos.
- 2.-Adicionar una gota de KOH al 20%.
- 3.-Colocar un cubreobjetos.
- 4.-Calentar sobre el mechero a ebullición.
- 5.-Enfriar y observar al microscopio a 40x.

RESULTADOS:

Blastoconidias: células ovales a esféricas de 2 a 4 μm de diámetro (semejan semillas de sandía).

Seudomicelios: Formas alargadas, septadas de 1 a 2 μm de diámetro y de 8 a 15 μm de longitud.

INTERPRETACIÓN:

Observación de abundantes blastoconidias y pseudomicelios: Se reportaron como candidosis.

3. -CULTIVOS

- 1.-Colocar la muestra en placas de Sabouraud.
- 2.-Estriar para obtener colonias aisladas.
- 3.-Incubar a 37° C de 24 a 48 hrs.

4. PURIFICACIÓN:

Resembrar las diferentes colonias en placas de Sabouraud por estría cruzada.

5. CEPARIO:

Las colonias crecidas en Sabouraud fueron resembradas en tubo de Sabouraud agar inclinado con tapón de rosca, se colocaron en una gradilla e incubaron a temperatura de 37°C de 24 a 48 horas.

Se refrigeraron a una temperatura de 4°C debidamente rotuladas.

6. IDENTIFICACIÓN DE ESPECIE

A) Formación del tubo germinativo

- 1.-Colocar 0.5ml de suero humano fresco en tubos de 13 x 100 estériles.
- 2.-Tomar con una asa bacteriológica una colonia característica y resuspenderla en suero.
- 3.-Incubar a 37°C por 3hrs.
4. -Resuspender la muestra.
- 5.-Colocar una gota entre el cubre y el portaobjeto.
- 6.-Observar al microscopio a 40 X.

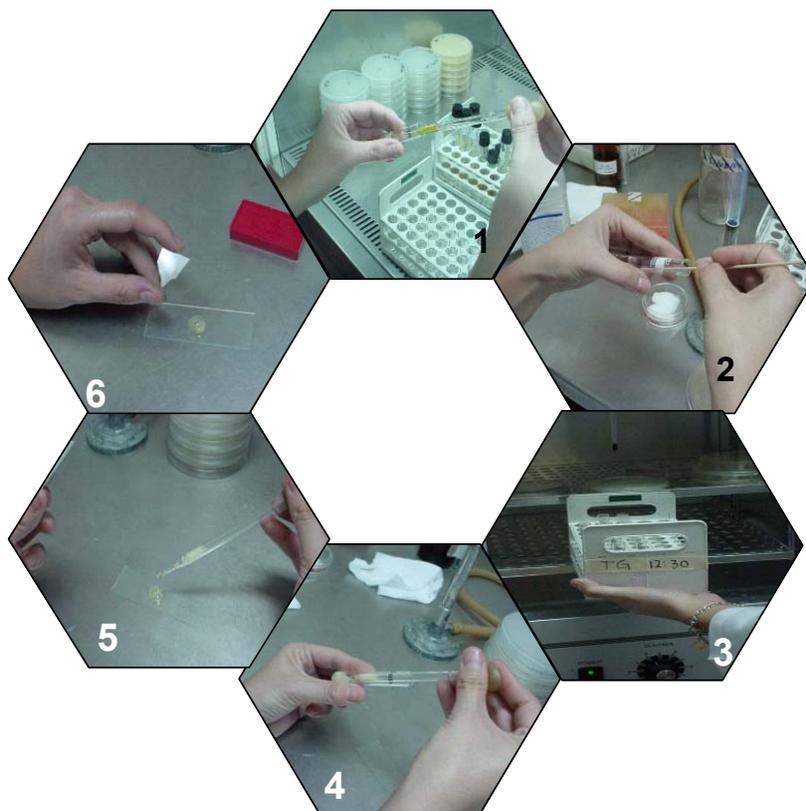


Figura 13. Muestra procedimiento (Fuente directa)

HALLAZGOS.

Estructura alargada de 0.5 a 1µl 5-15µ longitud → Tubo germinativo

INTERPRETACIÓN

Candida albicans: → Presencia de tubo germinativo.

Candida sp: → Presencia solo de blastoconidias. .

La formación del tubo germinativo es presuntiva de *C. albicans*, aunque puede haber falsos positivos ya que después del tiempo marcado todas las especies de *Candida* pueden formarlo, por lo que deberemos realizar más pruebas para poder purificar nuestra cepa a *Candida*.

B) Formación de clamidoconidia

- 1.-Tomar una colonia característica con una asa bacteriológica
- 2.-Inocular en el medio de harina de arroz en estría cruzada
- 3.-Incubar a temperatura ambiente de 48 a 72 hrs.
- 4.-Colocar sobre el medio un cubreobjeto.
- 5.-Colocar la caja de cultivo sobre la platina del microscopio.
- 6.-Observar a 40 X; solamente sobre la superficie del cubreobjeto.

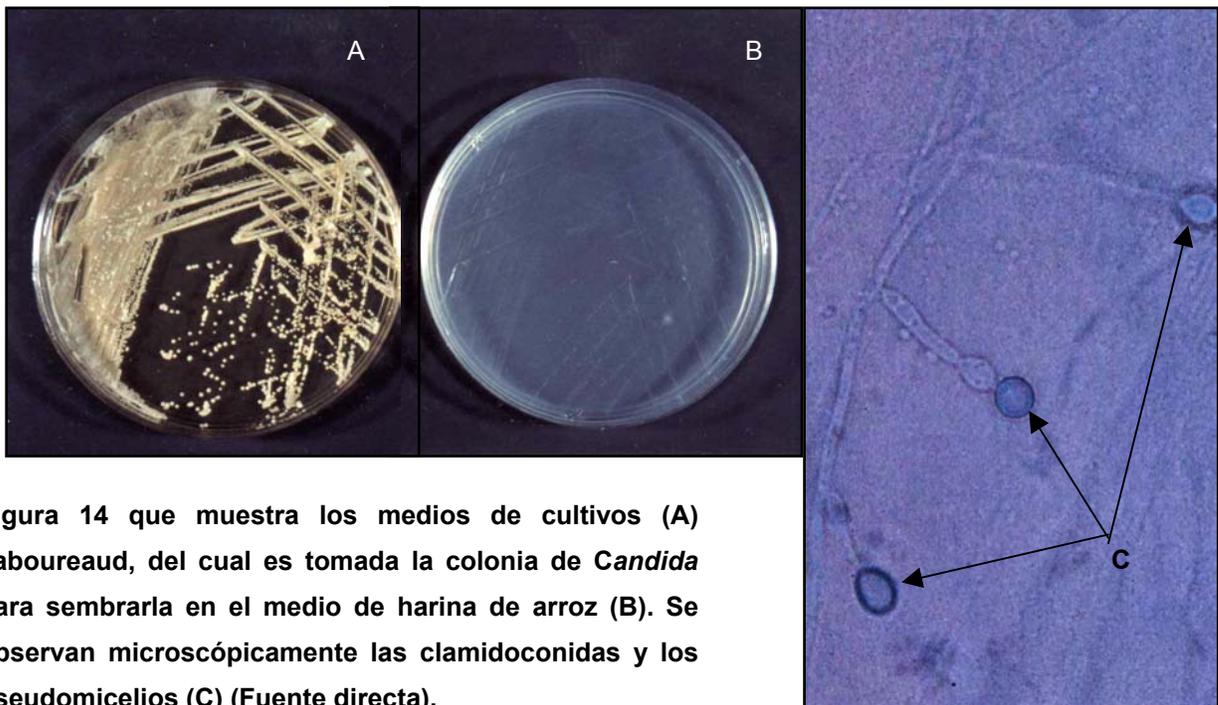


Figura 14 que muestra los medios de cultivos (A) saboureaud, del cual es tomada la colonia de *Candida* para sembrarla en el medio de harina de arroz (B). Se observan microscópicamente las clamidoconidias y los pseudomicelios (C) (Fuente directa).

Candida albicans: → Presencia de pseudomicelios más clamidoconidias de 10-12 micras, intercalares o terminales.

Candida sp. : → Presencia solo de blastoconidias y pseudomicelios.

TABLA 5	TUBO GERMINATIVO	CLAMIDOCONIDIA
<i>Candida albicans</i>	+	+
<i>Candida sp.</i>	+/-	-

C) Prueba de identificación de género y especie (ID 32C aux[®])

PROCEDIMIENTO

1. De un medio de cultivo de *Candida*, puro, de 24 a 48 hrs. de incubación, tomar una asada.
2. Con las colonias tomadas, preparar en 2 ml de agua estéril una suspensión de turbidez al 2 de Mac Farland.
3. Con una pipeta, tomar 250µl de la suspensión y colocarlos en el medio ID 32C[®], y homogeneizar la solución.
4. Tomar de la suspensión 135µl y llenar cada cúpula de la galería con esta cantidad.
5. Cerrar la galería con su tapa
6. Incubar a temperatura ambiente de 24 a 48 hrs.
7. Hacer la lectura de la galería (automática con MiniAPI[®])

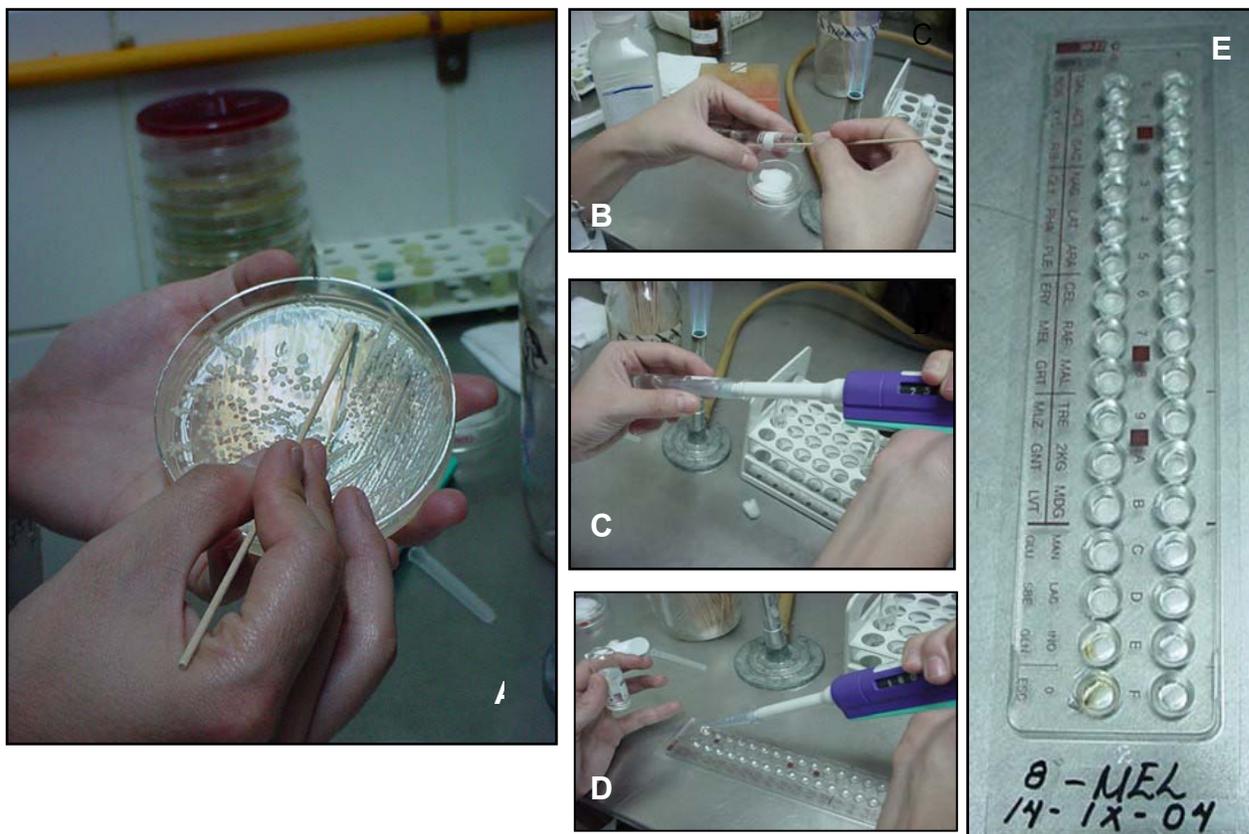


Figura 15. Se muestra el procedimiento para realizar la prueba de fermentación de carbohidratos. A) Medio de cultivo puro del cual es tomada la colonia de *Candida*; B) preparación de la suspensión al 2 de Mac Farland C) Se toman 250 μ l de la suspensión y se diluyen en el medio proporcionado por ID 32 C®; D) Se llena cada una de las cúpulas de la galería y se incuba por 24 a 48 horas a temperatura ambiente. E) Se muestra la galería ya incubada. (Fuente directa)

7. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD (FUNGITEST®)

PROCEDIMIENTO:

1. Utilizar una pipeta y tomar dos colonias de un cultivo puro y fresco de *Candida*, que sean características y aisladas.
2. Introducir estas colonias en agua destilada estéril para obtener un primer inóculo calibrado con un equivalente de opacidad al no. 1 de Mac Farland.
3. Con una pipeta calibrada, se toman 100 μ l de este inóculo y se diluyen en 1.9 ml de agua destilada estéril.
4. Se inoculan 20 μ l de la dilución obtenida en el medio de suspensión incluido en el estuche de Fungitest®.
5. Con una pipeta calibrada se distribuyen 100 μ l de la suspensión en cada pocillo de la microplaca.

6. Resuspender.
7. Cubrir la microplaca con película adhesiva transparente.
8. Incubar a 37°C durante 48 hrs.

INTERPRETACIÓN

Sólo se examinará la placa cuando los pocillos del control positivo (T+) sean de color rosa.

Se observará cualquier cambio de color en los pocillos que contienen el agente antimicótico, en comparación con los pocillos negativos de control (de color azul).

Se interpretará de acuerdo con el color de los 2 pocillos de cada agente antimicótico:

- ⊕ **Azul-Azul** ≈ ausencia de crecimiento: cepa inhibida por el antimicótico in vitro, la cepa es sensible (S).
- ⊕ **Rosa-Azul** ≈ crecimiento lento: cepa con sensibilidad intermedia (SI).
- ⊕ **Rosa-Rosa** ≈ crecimiento: cepa no inhibida por el agente antimicótico in vitro, la cepa no es sensible (NS)



Figura 16. Se muestra el sistema para determinar la sensibilidad a los antimicóticos, compuesto por un medio de suspensión y una microplaca que contiene 6 antimicóticos a dos diferentes concentraciones (forma en que la proporciona el proveedor; fuente directa).



Figura 17. Se muestra una placa con resultados de fungitest. Obsérvese que los pocillos de color azul refieren que la cepa es sensible, mientras que los pocillos de color rosa refieren que la cepa no es sensible al antimicótico. (Fuente directa)

VIII. RESULTADOS

Se detectaron ocho personas (0.33%) del género femenino entre los 47 y 76 años de edad con un diagnóstico de Síndrome de Sjögren, confirmado dentro del Servicio de Medicina Interna.

Las manifestaciones que presentaron estas pacientes fueron diversas, tres de las 8 (37.5%) tenían SS primario, las cinco pacientes restantes (62.5%) con SS secundario quienes presentaban artritis reumatoide una de ellas con antecedentes de gonartrosis bilateral (Tabla 6).

A las ocho pacientes se les realizó examen directo, siete de las ocho pacientes (87.5%) tenían otra enfermedad. De ellas, cinco (62.5%) presentaban alguna cardiopatía, una de las cinco anteriores también padecía diabetes mellitus. Una de las pacientes además del SS secundario mostraba además osteoporosis (Tabla 6).

De todas las pacientes incluídas en este estudio, solo dos se encontraban sometidas a terapia con corticoesteroides, una con meticorten y la otra con prednisona. (Tabla 6)

Tabla 6. Descripción de las condiciones generales de los pacientes con SS que participaron en este estudio.

NÚMERO	EDAD	GÉNERO	CLASIFICACIÓN DE SS	OTRAS ENFERMEDADES	TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO PREVIO
1	76	F	SECUNDARIO (AR)	HTA, SX CREST	PREDNISONA	Clorhidrato de diltiazem, ranitidina. Colchicina	NINGUNO
2	49	F	SECUNDARIO (AR)	GONARTROSIS BILATERAL	NINGUNO	Sulfasalazina, piroxicam, ibuprofeno, ketorolaco y tramadol, metrotexate	NINGUNO
3	57	F	PRIMARIO	ARRITMIA CARDIACA	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO
4	47	F	SECUNDARIO (AR)	NO PRESENTE	NINGUNO	Ac. Poliacrílico, sulfato de condroitin, hialuronato de Na, aprotinina, pilocarpina, rofecoxib	NINGUNO
5	66	F	SECUNDARIO (AR)	OSTEOPOROSIS	NINGUNO	Calciferol	NINGUNO
6	58	F	PRIMARIO	DIABETES, HTA	NINGUNO	Glibenclamida	NISTATINA
7	65	F	SECUNDARIO (AR)	INFARTO CARDIACO	PREDNISONA	Atenolol, clortalidona, ranitidina, naproxeno	NINGUNO
8	63	F	PRIMARIO	HTA, SOPLO CARDIACO	NINGUNO	Captopril, eritomicina	NINGUNO

A todas las pacientes revisadas y diagnosticadas con SS, se les preguntó respecto a los tratamientos aplicados a lo largo de su padecimiento, a lo que solo una refirió haber estado bajo tratamiento antimicótico previo al inicio de este estudio (12.5%), dicho tratamiento consistió en una terapia con nistatina sin establecer el tiempo de evolución del mismo (Tabla 6).

A la revisión clínica bucal, se encontró que en tres de las pacientes (37.5%) no existía evidencia de lesión en la mucosa bucal. Mientras que en cinco (62.5%), se

observó algún tipo de lesión en la mucosa bucal, principalmente en el paladar (80%), el 20% afectaba la zona del carrillo izquierdo a nivel de los molares inferiores (tabla 7). La lengua en la mayoría de los pacientes estaba depapilada, con candidosis eritematosa y pseudomembranosa en algunas de ellas (Fig. 18)



Fig. 18. Paciente femenino de 63 años de edad con candidosis pseudomembranosa y atrófica aguda, se observa la lengua depapilada, con glosodinia y glosopirosis. (Fuente directa)



Figura 19. Paciente con SS en donde se observa la mucosa del paladar duro con candidosis eritematosa, las placas abarcan todo el paladar y llegan al reborde alveolar. (Fuente directa)

Por otra parte una de las pacientes era edéntula y no portaba dentadura, pero se encontraba la mucosa del paladar eritematosa, con lesiones sugestivas a candidosis atrófica crónica (Figura 19).

Tabla 7. Descripción de la localización y características de las lesiones en los pacientes con Síndrome de Sjögren

LESIONES BUCALES PRESENTES EN PACIENTES CON SS			
PACIENTE	PRESENCIA DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN
1	SÍ	PALADAR	lesión eritematosa múltiple
2	SÍ	PALADAR	lesión eritematosa con área blanquecina
3	NO		
4	NO		
5	SÍ	PALADAR	lesión en paladar en zona de anteriores, son placas blanquecinas, múltiples de 2 a 3 mm. de diámetro aproximadamente. No se desprenden y están delimitadas por un halo eritematoso
6	SÍ	CARRILLO IZQUIERDO	placa blanco-grisácea, que no se desprende, de un centímetro de diámetro a nivel de molares inferiores izquierdos
7	NO		
8	SÍ	PALADAR	lesión eritematosa múltiple, que abarca todo el paladar duro, de bordes mal definidos

Al realizar el examen directo, se encontró que 7 (87.5%) de las ocho pacientes padecían candidosis bucal (87.5%) esto como resultado positivo al examen directo con KOH (Figura 20 y 21) y sólo una de ellas (12.5%) dio negativo a dicha prueba. Por lo cual esta paciente fue excluida del estudio, ya que no presentó la forma patógena del hongo y además presentó estructuras de origen bacteriano (Tabla 8).

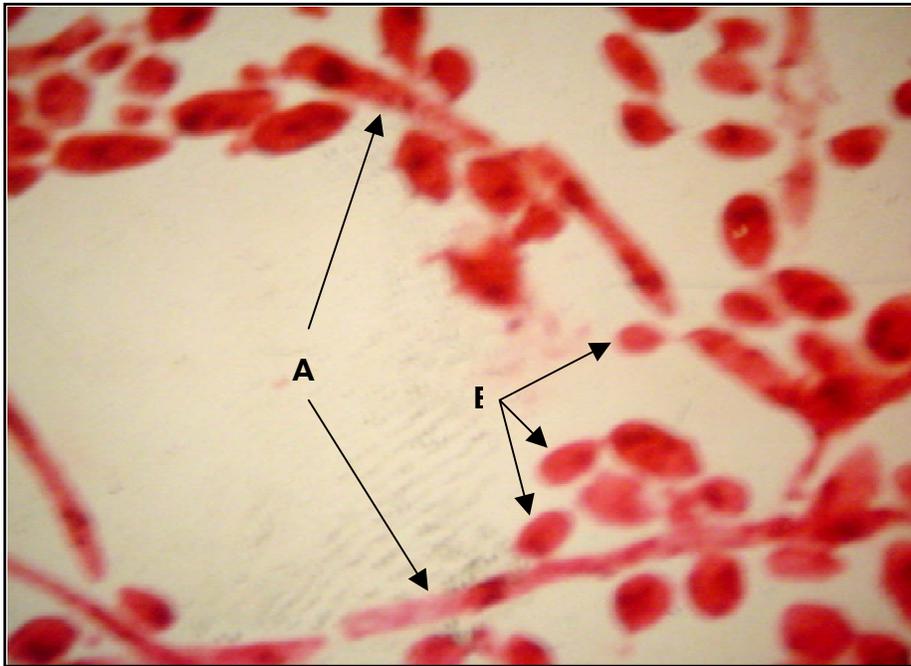


Figura 20. En esta fotografía vista al microscopio a un objetivo de 40x, se observan los seudomicelios (A) y las blastoconidias (B) típicos del género *Candida*. (Fuente directa)



Figura 21. La fotografía muestra blastoconidias y seudomicelios teñidos con Gram para su mejor observación en el microscopio a un objetivo de 100x. (Fuente directa)

De las siete pacientes incluidas en el estudio, tres (42.8%) dieron positivo a la prueba de formación de clamidoconidias y cuatro arrojaron un resultado negativo (57.2%; Tabla 8, Figura 22)

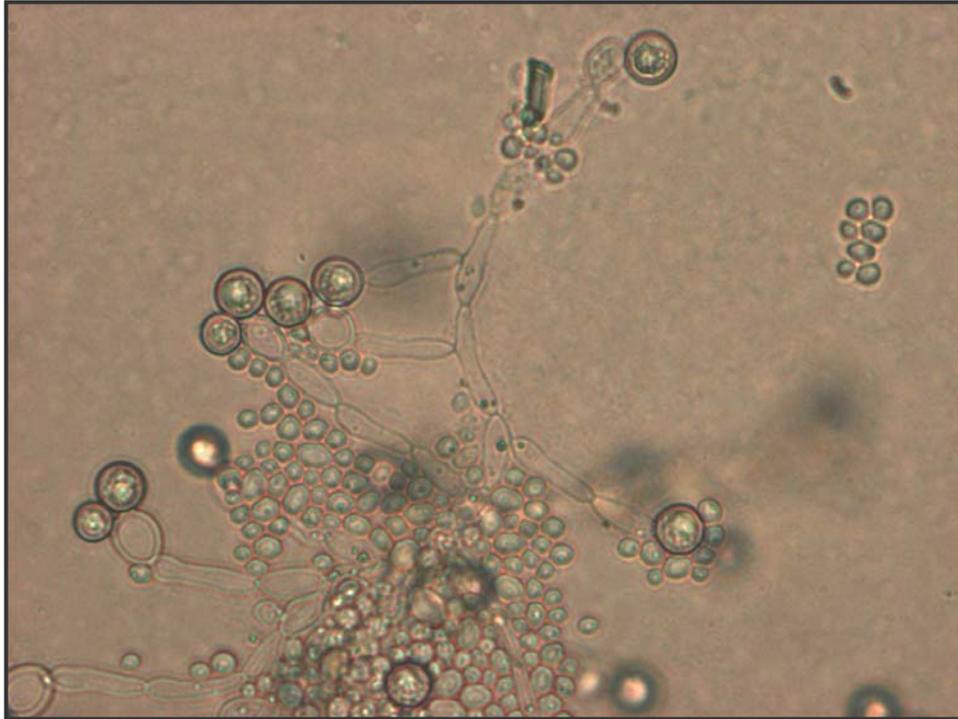


Figura 22. En esta fotografía microscópica se observan las clamidoconidias obtenidas de una cepa de una paciente con SS. Esto sugiere que se trata de una cepa de *C. albicans*. (Fuente directa)

A la prueba de formación de tubo germinativo (TG), los resultados, a pesar de esperarse similares a los de la formación de clamidoconidias, fueron diferentes. Se encontró que esta prueba fue más específica, ya que las 2 cepas que dieron negativo a dicho examen (28.6%) resultaron ser *Candida sp.*, como más tarde se comprobó. Mientras que las cinco cepas que arrojaron un resultado positivo (71.4%) fueron *C. albicans*, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura en relación a los resultados que se deben de obtener en una prueba de tubo germinativo (Tabla 8; Fig.23).

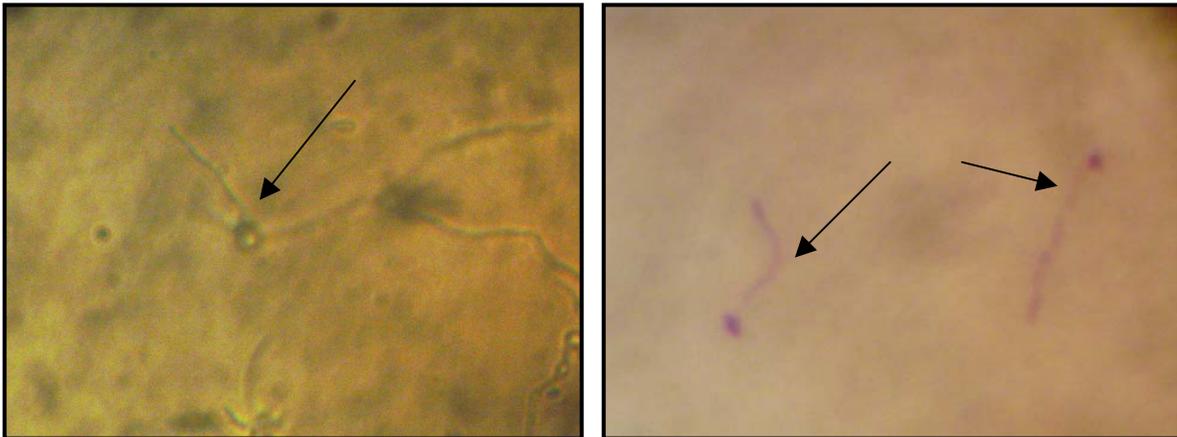


Figura 23. Se observan los tubos germinativos, los cuales son estructuras alargadas que miden hasta 15 μ de longitud y que generalmente son producidas por *C. albicans* (fuente directa).

Las cepas fueron sometidas a un sistema de identificación de levaduras (ID 32 C) el cual es un método muy confiable para la identificación de especie. En esta prueba se encontró que cinco cepas eran *C. albicans* (71.4%) y 2 eran *C. tropicalis* (28.6%; Tabla 8, Figura 24).

Figura 24. Se muestra la galería de una de las cepas montadas en ID 32 C, la cual fue identificada como *C. tropicalis* por este sistema. (Fuente directa)

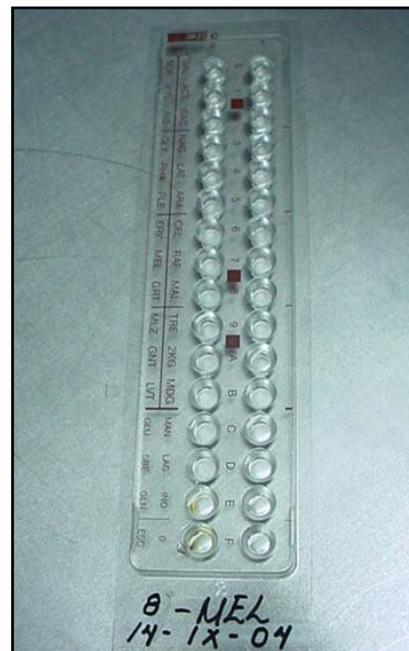


Tabla 8. Resultados de cada una de las pruebas para determinar la especie del género *Candida*.

NÚMERO	PRESENCIA DE LESIÓN	EXAMEN DIRECTO	PRUEBA DE CLAMIDOCONIDIA	PRUEBA DE TUBO GERMINATIVO	IDENTIFICACIÓN POR ID 32 C
1	SÍ	NEGATIVO	NO REALIZADA	NO REALIZADA	NO REALIZADA
2	SÍ	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVA	<i>C. Albicans</i>
3	NO	POSITIVO	NEGATIVA	POSITIVA	<i>C. Albicans</i>
4	NO	POSITIVO	NEGATIVA	POSITIVA	<i>C. Albicans</i>
5	SÍ	POSITIVO	NEGATIVA	NEGATIVA	<i>C. Tropicalis</i>
6	SÍ	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVA	<i>C. albicans</i>
7	NO	POSITIVO	POSITIVA	POSITIVA	<i>C. albicans</i>
8	SÍ	POSITIVO	NEGATIVA	NEGATIVA	<i>C. tropicalis</i>

Las siete cepas causantes de candidosis también fueron sometidas a una prueba que determina la sensibilidad a los agentes antimicóticos (Fungitest®). Se determinó la sensibilidad a seis agentes antimicóticos como son la anfotericina B, 5-fluorcitosina, miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Todas las cepas (100%) fueron sensibles (S) a la 5-fluorcitosina, anfotericina B y al fluconazol (Tabla 9).

Mientras que una de las cepas identificada como *C. albicans* mostró sensibilidad intermedia (SI) al ketoconazol (14.3%) y las otras fueron sensibles (85.7%).

Las 2 cepas de *C. tropicalis* mostraron un patrón de comportamiento muy similar al itraconazol, ya que ambas resultaron tener una sensibilidad intermedia a dicho agente antimicótico, mientras que todas las cepas de *C. albicans* fueron sensibles (Tabla 9).

Las 5 cepas identificadas como *C. albicans* fueron sensibles al miconazol, mientras que las dos cepas de *C. tropicalis* mostraron poca o nula sensibilidad, ya que una resultó tener sensibilidad intermedia y la otra no fue sensible (NS; Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de la prueba de sensibilidad antimicótica de las cepas.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE SENSIBILIDAD ANTIMICÓTICA						
CEPA	5FC	AB	MCZ	KET	ITRA	FLUC
2	S	S	S	S	S	S
3	S	S	S	SI	S	S
4	S	S	S	S	S	S
5	S	S	SI	S	SI	S
6	S	S	S	S	S	S
7	S	S	S	S	S	S
8	S	S	NS	S	SI	S

IX. DISCUSIÓN

En la literatura y en estudios previos se reporta que *Candida sp* es un comensal normal de la cavidad bucal, Hernández y Daniels (1989) reportaron que diversas especies del género *Candida* se encuentran como parte de la microbiota bucal de personas adultas sanas y que esta levadura se presenta en el 40% de estos mismos.^{4, 30} Mientras tanto, en otros estudios los resultados varían considerablemente, MacFarlane y Samaranayake dan una tasa por arriba del 71% mientras que Arendorf y Walker⁴⁰ encontraron muy bajas cantidades de *C. albicans* y una prevalencia del 17% en personas sanas. Wright, Clark y Hardie reportaron una prevalencia de 34% en estudios similares a los mencionados.³⁰

Es generalmente aceptado que la composición de la microbiota bucal es controlada por interacciones complejas entre los mismos microorganismos, los tejidos del hospedero, la acción mecánica de lavado y la actividad antimicrobiana de la saliva.³ Si alguno de estos factores se encuentra fuertemente alterado, se podrían esperar cambios notables en la microbiota bucal, lo cual nos hace entender el porqué muchos estudios, como este, hechos en pacientes con SS difiere ampliamente en sus reportes sobre *Candida* bucal comparado con los estudios de este tipo realizados en personas sanas³

Mac Farlane y Mason⁴ encontraron que *C. albicans* tenía una mayor frecuencia y un mayor número en la microbiota bucal de pacientes con SS comparado con individuos sanos. Tapper Jones y colaboradores observaron una prevalencia notablemente más alta de *C. albicans* en 16 pacientes con SS que en su grupo control, y una relación inversa entre la relación de *Candida* y la tasa de fluido salival³¹, en tanto Radfar y colaboradores también encontraron la misma relación en un estudio para este tipo de pacientes.²⁶ Los resultados de este estudio descriptivo sugieren que los pacientes con SS presentan un mayor porcentaje de *Candida* que los observados en personas adultas sanas y también reportan

niveles más altos que los sugeridos en investigaciones hechas en pacientes con SS. En este estudio se observó una prevalencia de *Candidosis* bucal en 7 de 8 pacientes (87.5%) lo cual difiere en un 20% con lo reportado por Soto-Rojas y colaboradores²³ y Tapper-Jones y su grupo de trabajo³¹ al realizar su estudio con pacientes de SS, quienes mencionan una tasa de prevalencia de 74 a 68% respectivamente.

En este estudio los pacientes que participaron, presentaron diversas características clínicas, en general todos ellos tenían xerostomía en diferentes grados, a diferencia de otros estudios en los que esta condición no se encontraba de manera tan prevalente.^{4, 26} Hoy sabemos que la xerostomía es un factor casi determinante para la aparición de candidosis bucal ya que debido a esta condición la acción mecánica de lavado de la saliva se encuentra severamente disminuida o ausente en pacientes con SS, además en la saliva se encuentran presentes sustancias antimicóticas que hace aún más difícil la aparición de candidosis bucal, y esto aunado a que el pH bucal varía directamente con los niveles de flujo salival, nos explica el porqué en la variación del resultado de este estudio en relación con otros. Es importante hacer notar que en el estudio se tomaron en cuenta dos pacientes que clínicamente no presentaban lesión, pero en el examen directo con KOH resultó positivo, esto nos indica que no necesariamente se tiene que presentar una candidosis clínica, esto es un indicativo del grado de autoinmunidad que presentan los pacientes con el Síndrome. También se observó que las pruebas de identificación que se llevaron a cabo no son del todo confiable, la mayoría de los estudios reportados concuerdan con los resultados que en este estudio se obtuvieron, siendo la prueba de tubo germinal la más sensible, en tanto que la prueba de clamidoconidia resulta no ser tan específica, esto es debido a que en el estudio se encontraron 3 cepas positivas y 4 negativas. De las tres cepas positivas fueron *Candida albicans*, en tanto que de las 4 cepas negativas, 2 fueron *Candida albicans* y 2 correspondieron a *Candida tropicalis*, esto pone en duda la confiabilidad de la prueba cuando en la literatura se maneja que es la más confiable. Para poder corroborar los resultados obtenidos fue que se realizó la

prueba de identificación con ID 32C dando 5 cepas de *C albicans* y 2 de *C. tropicalis*, esta prueba se considera la más confiable. En la prueba de sensibilidad a los antimicóticos se han reportados casos de resistencia a los antimicóticos en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida ^{41, 42, 43}, así como también en pacientes normales, pero no existen reportes de la sensibilidad y/o resistencia de las cepas en pacientes con Síndrome de Sjögren. Un aspecto importante que se debe tomar en cuenta es que en los resultados de sensibilidad existen cepas con susceptibilidad intermedia en 2 casos al itraconazol y una al miconazol correspondiendo a *C tropicalis* y 1 cepa resistente al miconazol también correspondiendo a una de las dos cepas de *Candida tropicalis*, esto permitiría pensar que estos pacientes por su inmunodepresión frecuentemente estarían siendo tratadas con antimicóticos lo que repercutiría en la sensibilidad intermedia o la resistencia de estas cepas a los antimicóticos, situación que no se presentó dado que solo una paciente de las siete reportó tratamiento antimicótico previo. Esto obliga, dadas las características de las pacientes, realizar otro estudio en el cual se incluya un mayor número de pacientes con Síndrome de Sjögren.

X. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de este estudio se concluye que:

- *C.albicans* es la especie predominante en pacientes con SS, siendo *C. tropicalis* la segunda especie más patógena.
- La prevalencia de candidosis bucal en pacientes con SS de este estudio es muy alta.
- Los pacientes presentan formas subclínicas de candidosis bucal, por esto y la alta prevalencia de la enfermedad, se debe siempre considerar como posible condición en pacientes con SS.
- La incidencia de candidosis bucal en pacientes con SS es directamente proporcional al grado de xerostomía.
- La prueba de tubo germinativo arrojó resultados más certeros que la prueba de clamidoconidia, de acuerdo a ID 32 C®.
- La 5-fluorocitosina, anfotericina B y fluconazol son los antimicóticos más seguros en el tratamiento de candidosis bucal, ya que tanto las cepas de *C. albicans* como las de *Candida* sp. son totalmente sensibles.
- El ketoconazol no es un antimicótico de primera elección ya que algunas cepas de *C. albicans* no son totalmente sensibles. Por lo contrario, las cepas de *C. tropicalis* son totalmente sensibles.
- El miconazol no es un tratamiento de primera elección cuando se tratan cepas de *Candida* sp.

- El tratamiento con itraconazol es efectivo cuando se tratan cepas de *C. albicans* y no para otras especies.
- Todo paciente con SS que se presenta a la consulta odontológica debe ser individuo candidato a presentar candidosis bucal.
- No siempre se presentó manifestación clínica indicativa de candidosis (candidosis subclínica), por lo cual se debe realizar un frotis y su examen directo para determinar la presencia o ausencia de la enfermedad.
- Los métodos de tipificación más seguros y comerciales son aquellos en donde se toma en cuenta sus patrones de asimilación de carbohidratos.
- La respuesta a los antimicóticos por parte de las diversas especies debe tomarse en cuenta como base para la aplicación de una terapia farmacológica certera, que disminuya la formación de resistencia por parte del microorganismo.
- Por último, se debe recordar que ciertas cepas muestran diferente sensibilidad a diversos antimicóticos por lo cual es necesario recetar el antimicótico más adecuado para las diversas especies de *Candida* que pueden ser causantes de *Candidosis* bucal.
- La prevalencia de candidosis bucal en pacientes con SS de este estudio es muy alta en comparación con estudios similares hechos en este tipo de pacientes. Lo cual promueve el desarrollo de estudios posteriores ya que se cuenta con poco conocimiento acerca de este tema, principalmente en este país.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12 (3): 454-500.
2. Senet JM. Risk factors and physiopathology of candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:6-13.
3. MacFarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjögren's syndrome. *J Clin Path*, 1974; 27, 416-419.
4. Hernandez YL, Daniels TE. Oral Candidosis in Sjögren's syndrome: Prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 324-9.
5. Sánchez I, Ramírez T, Truffin E. Micosis: su importancia y diagnóstico actuales. *Medicentro* 2002 6(1). www.imbiomed.com.mx
6. www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy⁶.
7. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 2ª edición. Editorial Mandez Editores. México, 2000.
8. Samaranayake L, MacFarlane W. *Oral Candidosis* 2nd edition Edit. Wright Great Britain, 1990.
9. Aguirre UM. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 17-21.
10. Delgado W, Aguirre J. Las micosis orales en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 14-22.
11. López MR, Méndez TJ, Hernández HF, Castañón OR. *Micología médica: Procedimiento para el diagnóstico de laboratorio*. 1ª ed. Edit Trillas México 1995
12. José P. Diagnóstico microbiológico de las micosis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:25-29.
13. Swinne D, Raes-Wuytack C, Van Looveren K, Desmet P. Comparative evaluation of Fungitest[®], Neo/Sensitabs[®] and M27T/NCCLS broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans* *Mycoses* 42, 231-237 (1999)

14. Soll D. et al. Developmental and molecular biology of switching in *Candida albicans*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 194-201
15. Lynch D. *Oral Candidiasis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 189-93
16. Challacombe S. Immunologic aspects of oral candidosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 202-10.
17. Samaranayake AT, Samaranayake LP, Reichart PA, et al. A proposal for reclassification of Oral Candidosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 111-112
18. Ishikawa G, Waldrom CA. Color Atlas of oral pathology E. U. 1987.
19. Diagnosis of Sjögren Syndrome. The Lancet Volume 340; Issue 8812, 18 July 1992, pages 150-151) 1
20. <http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/journal/1997/vo2../wh309/aguirre>.
21. Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. The Lancet, vol 324; Issue 8405, 29 September 1984, Pages 730-731.
22. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. J Clin Invent 1975; 55: 1067-1073.
23. Soto-Rojas A, Kraus A. the oral side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and treatment. Archives of Medical Research 33(2002) 95-106.
24. Ijaz A., Ray J., Cullen R. J., Shortridge R. Bilateral and multicystic major salivary gland disease: a rare presentation of primary Sjögren's syndrome. The journal of laryngology and Otology. December 1998, Vol. 112, pp. 1196-1198.
25. <http://www.medscape.com/Medscape/Rheumatology/TreatmentUpdate/2000/tu01/public/toc-tu01.html>
26. Radfar L, Shea Y, Fischer SH, Sankar V, Leakman RA, Baum BJ, Pillemer SR Fungal load candidiasis in Sjögren's syndrome Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2003; 96: 3 283-287

27. Tapinos N.I., Polihronis M., Tzioufas A. G., Moutsopoulos H. M. Sjögren's Syndrome. *Rheuma Derm* 1999; pp. 127-133
28. <http://www.visualsunlimited.com/browse/vu164/vu164500.html>
29. Fox RI. Clinical features, pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheum*. 1996; 8: 438-445.
30. <http://www.medscape.com/medquest7ENT/1998/v78.n01/ent7801.04.rhod/ent7801.04rhod-01.html>
31. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome
32. Kalk W et al. Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:131-7
33. Berra A, Sterin-Borda L, Barman S, Borda E. Role of Salivary IgA in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Clinical Immunology*. July 2002 104;(1): 49-57
34. Goodman GA. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana 1996, Vol II: pp 1247-1262.
35. http://www.tdx.cesca.es/TESIS_URV/AVAILABLE/TDX-0329104-143244/TESISJ.Capilla.pdf
36. Rodolfo RC. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 3ª ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana, México, 1999; pp 66-67
37. Samaranayake P, Cheung L, Samaranayake. Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. *Dermatology Therapy*, vol 15, 2002, 251-269
38. Lesse AJ. Antifungal agents. In: Smith CM, Reynard A, eds. *Essentials of pharmacology*: Philadelphia: WB Saunders, 1995:404-411
39. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo 2004; Vol 17 (No. 1): 71-78
40. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 1-10
41. Kelly SL, Lamb DC, Kelly DL, Manning NJ, Loeffler J, Hebart H, Schumacher U, Einsele H. Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol $\Delta^{5,6}$ -desaturation. *FEBS Letters* 400 (1997) 80-82

42. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1587 (2002) 240-248
43. Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelman E, Trautmann M, emergente of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2092-2098.