



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y SU RELACIÓN CON
INFECCIONES FÚNGICAS DE LA MUCOSA ORAL EN
PACIENTES GERIÁTRICOS.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

MARÍA ESTELÍ MARTÍNEZ ELICEA

TUTORA: Mtra. ISABEL MARTÍNEZ SANABRIA

ASESORA: Mtra. LILA ARELÍ DOMÍNGUEZ SANDOVAL



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.

AGRADECIMIENTOS:

Dicen que todos los caminos llevan a Roma, mi camino también, pero no ha sido lineal, agradezco profundamente a mis padres, José Martínez Espino y Rosa María Elicea Solís, por nunca quitar el dedo del renglón hasta el día de hoy y jamás negarme su apoyo, en las buenas, no tan buenas, malas y muy malas.

Gracias, mamá por ser mi hombro para llorar y el abrazo que reconforta, gracias, papá por ser mi fortaleza y entereza.

A mi hija por ayudarme a encontrar el centro, retomar mi vocación y darle el sentido a mi vida.

Infinitas gracias a mi mentora y guía en la odontología, mi marrina Xochitl.

A mi tía Ale por darme mis ojos y su mano siempre que la he necesitado.

En la vida Dios nos da a los abuelos, para ser nuestro espejo en el deber ser, gracias abu Inda y a mi welito.

También a veces somos afortunados, y Dios nos da hermanas, a mi me dio dos, mi LusiMaria y mi Chochilina que me mantienen con los pies en el piso y las alas listas para volar bien alto.

A la Señora Gloria Corrales por todo su apoyo en este tramo.

No puede haber hija, sin su padre, gracias, Leo, por ser un gran papá para Constanza y apoyo para mí.

Gracias a la vida que me puso en manos de la Mtra. Isabel Martínez Sanabria y de la Mtra. Lila Areli Domínguez Sandoval, gracias por su mentoría, por contestar cada duda, por darle vida a este trabajo y por sus enseñanzas y porras.

Y, por último, a mi Facultad de Odontología, orgullosamente UNAM, gracias, por tanto.

Esto no habría sido posible sin ustedes, a Dios gracias por ponerles en mi camino.

DEDICATORIA:

Abuelito, este trabajo fue un gran desafío, pero fue posible porque me llevaste de la mano en todo momento y nunca me soltaste, igual que lo hiciste en vida y va con dedicatoria especial para ti.

A Don Alberto Martínez Pérez, Hijo, Esposo, Padre, Abuelo y Bisabuelo, el más amado.

Que su luz siga brillando para nosotros desde lo más alto.

Te amo welis, ya no se preocupe, lo logramos.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivo	3
Hipótesis	3
Justificación	4
1.- Sistema Inmunológico.	
1.1 Generalidades y tipos de respuesta inmunológica.....	5
1.2 Respuesta inmunológica en mucosa oral.....	21
1.3 Cambios en los mecanismos de la respuesta inmunológica en pacientes de la tercera edad.....	27
1.4 Inmunosenescencia.....	29
2.- Microorganismos fúngicos de cavidad oral	32
2.1 Géneros y especies patógenas.....	34
2.2 Mecanismos inmunológicos ante diferentes micosis orales.	39
2.3 Enfermedades micóticas orales en pacientes geriátricos (as) y sus manifestaciones clínicas.....	55
3.- Manejo odontológico de micosis oral en pacientes geriátricos	79
3.1 Diagnóstico	80
3.2 Plan de Tratamiento y pronóstico	82
3.3 Protocolo de atención enfocado en pacientes geriátricos con lesiones orales de origen micótico.	86
Discusión	88
Conclusiones	89
Glosario	91
Bibliografía	95

INTRODUCCIÓN:

En la actualidad una de las habilidades al egresar de la profesión de Odontología es el desarrollo del conocimiento teórico y práctico para el diagnóstico correcto en pacientes, tomando en cuenta los padecimientos sistémicos, además de las alteraciones de tejidos duros y blandos por lo cual la valoración y revisión de todos los tejidos es importante en la exploración física, ya que algunas enfermedades de alta **morbilidad** pudieran diagnosticarse de forma oportuna desde cavidad oral, con la posibilidad de hacer una remisión en etapas tempranas de las enfermedades. La mayoría de las lesiones que se encuentran en la cavidad oral se presentan asociadas a factores etiológicos de origen bacteriano, viral o micótico. En el caso de las infecciones fúngicas que podemos encontrar en la cavidad oral, como en la encía, la lengua, los labios y los carrillos, encontramos a las especies de *Candida spp* como las más prevalentes.

En pacientes geriátricos, el sistema inmunológico experimenta alteraciones a nivel celular, molecular y funcional, lo que puede predisponer a una mayor susceptibilidad a infecciones, una menor capacidad de respuesta a vacunas y un aumento en la prevalencia de enfermedades autoinmunes y cánceres. Comprender los mecanismos subyacentes de este deterioro inmunológico es crucial para abordar de manera efectiva la salud y el bienestar de esta población cada vez más relevante en el ámbito de la atención médica.

El envejecimiento, como proceso fisiológico inevitable, involucra una serie de cambios complejos en diversos sistemas del organismo, incluido el sistema inmunológico. Las modificaciones que se dan durante esta etapa se conocen como “**inmunosenescencia**”. Esta condición se define como el deterioro

progresivo de la capacidad que tiene el sistema inmunológico para responder de manera efectiva a estímulos externos, como **patógenos, antígenos y alérgenos.**

En esta revisión, se abordarán los principales cambios inmunológicos asociados al envejecimiento, reconociendo los cambios de la respuesta inmunológica de pacientes geriátricos/as y la vulnerabilidad que van adquiriendo de forma gradual a infecciones fúngicas en los tejidos de cavidad oral; así como describir las alteraciones de la mucosa que generan lesiones relacionadas a infecciones recurrentes principalmente fúngicas, con un fuerte componente sistémico asociado; el conocimiento de estas enfermedades y la comprensión de los procesos inmunológicos involucrados permiten la elección de una correcta ruta clínica para el manejo del paciente de forma integral del paciente así como el diseño de un plan de tratamiento correcto en favor de la recuperación de la función de los tejidos, la rehabilitación de los mismos ,el control de las infecciones asociadas y la limitación del daño causado por los microorganismos asociados y la falta de una respuesta inmunológica competente debido al proceso de envejecimiento.

OBJETIVO:

Reconocer la respuesta inmunológica y su relación con infecciones fúngicas de la mucosa oral en pacientes geriátricos.

Pregunta de investigación: ¿Por qué la **memoria inmunológica** en pacientes geriátricos se ve disminuida ante infecciones micóticas?

HIPÓTESIS: La inmunosenescencia es un factor determinante en la recidiva de enfermedades micóticas en **gerodontología**.

JUSTIFICACIÓN.

Con el envejecimiento de la población, se observa un aumento en la prevalencia de estas infecciones, ya que los pacientes de la tercera edad son más susceptibles ya que tienen sistemas inmunológicos debilitados debido a condiciones sistémicas preexistentes. Esta vulnerabilidad hace que las infecciones micóticas en este grupo de pacientes puedan llevar a complicaciones graves, resaltando la necesidad de una comprensión profunda para prevenir resultados adversos.

Además, el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones en la población geriátrica presentan desafíos únicos, incluyendo la presentación atípica de síntomas y la polifarmacia característica de esta edad. Una investigación enfocada en pacientes geriátricos puede ofrecer estrategias más efectivas y seguras para el manejo de estas enfermedades orales.

Mejorar el tratamiento y manejo de las infecciones micóticas en los adultos mayores no solo ayuda a prevenir complicaciones serias, sino que también mejora significativamente su calidad de vida, reduciendo el dolor y la incomodidad. Además, al centrarse en este grupo de edad, la investigación puede proporcionar información específica y relevante para su atención, algo que a menudo falta en estudios que se centran en poblaciones más jóvenes o en adultos de mediana edad.

1.-Sistema Inmunológico:

1.1 Generalidades y tipos de respuesta Inmunológica.

Las superficies epiteliales de nuestros tejidos mucosos –tracto intestinal, respiratorio, reproductivo y urinario- representan la mayor parte de la superficie total del cuerpo, mientras que la piel sólo cuenta con 2 metros cuadrados. Cada una de estas superficies alberga comunidades de microorganismos, que incluyen bacterias, virus, protozoos y hongos. En conjunto, estos microorganismos se conocen como nuestro **microbioma** comensal ⁽¹⁾

Estos microorganismos son parte funcional del cuerpo, aunque su modificación puede llegar a infecciones.

Históricamente, la inmunidad ha sido fundamental en la defensa del cuerpo humano contra enfermedades, particularmente las infecciosas. El sistema inmunológico consta de células y moléculas especializadas, y es responsable de reaccionar ante sustancias extrañas, incluyendo microorganismos infecciosos y elementos no infecciosos para proteger al cuerpo de cualquier invasión. Aunque esencial en la defensa contra agentes patógenos, en ocasiones la falta de regulación puede causar daño tisular y enfermedad. El sistema inmunológico está organizado en órganos linfoides y vasos linfáticos. Los órganos linfoides primarios, como la médula ósea y el timo, son el sitio de generación y desarrollo de células implicadas en la **inmunidad**. Por otro lado, los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, son críticos para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa. El desarrollo del sistema inmunológico humano comienza desde las etapas embrionarias, con las células hematopoyéticas dando origen a las células leucocitarias, o glóbulos blancos, esenciales en la respuesta inmunológica. Estos leucocitos derivan de dos líneas celulares principales: la mieloide y la linfoide. ⁽²⁾

A partir de la línea mieloide se generan las células polimorfonucleadas, como neutrófilos, basófilos y eosinófilos, y

células mononucleadas como monocitos y macrófagos. Las células provenientes de la segunda línea linfoide son los linfocitos B, linfocitos T, células NK, linfocitos NKT, así como células linfoides innatas (1)

Por su acción hay dos tipos de inmunidad en la defensa del cuerpo: la innata y la adaptativa. (Véase Fig.1 y Fig. 2) La inmunidad innata es la primera línea de defensa, actuando rápidamente mediante elementos celulares y moléculas preexistentes. Los receptores de la inmunidad innata reconocen patrones moleculares asociados a microbios (**MAMPs** y **PAMPs**) y patrones moleculares asociados a daño (**DAMPs**), mientras que los receptores de los linfocitos son (**TCR** y **BCR**) se expresan en células efectoras específicas mientras que las células plasmáticas secretan **anticuerpos** altamente específicos. La respuesta innata responde de manera inicial a infecciones repetidas a través las barreras físicas y químicas con células fagocíticas, células dendríticas, linfocitos NK y proteínas como el sistema del complemento. En contraste, la inmunidad adaptativa requiere que se activen células linfoides tras la exposición a microorganismos, se caracteriza por su especificidad y memoria, fortaleciéndose con cada nueva exposición al mismo antígeno. Sus principales componentes son los linfocitos T y B y los anticuerpos, y su función se centra en reconocer y responder a antígenos específicos. (2)

La respuesta inmunológica adaptativa se caracteriza por cinco atributos esenciales: **especificidad**, **diversidad**, **tolerancia**, **memoria inmunológica** y **división del trabajo**. La especificidad y diversidad permiten al sistema inmunológico distinguir entre lo propio y lo ajeno, lo que es crucial para una respuesta eficaz. La tolerancia implica la habilidad del sistema para ignorar las células propias y evitar respuestas autoinmunes, lograda mediante la selección de linfocitos T y B. La memoria inmunológica permite una respuesta más rápida y eficiente en encuentros subsecuentes con

patógenos conocidos, y es la base del éxito de las vacunas. La división del trabajo se refiere a la especialización en la eliminación de patógenos de acuerdo con su localización. (1)

La activación y regulación de la respuesta inmunológica permiten prevenir enfermedades derivadas de una respuesta inmunológica prolongada. Tras eliminar el patógeno, se inician procesos antiinflamatorios para reducir la población de leucocitos y facilitar la reparación tisular. (1)

La inmunidad se activa de diferentes maneras: 1.- De forma natural a través de infecciones (inmunidad activa natural), 2.- Mediante vacunación (inmunidad activa artificial), o de manera pasiva (denominados así porque no hay gasto de energía en su inicio), ya sea por transferencia de anticuerpos maternos (inmunidad pasiva natural) 3.- Por administración de Inmunoglobulinas específicas (inmunidad pasiva artificial), como en los sueros anti-veneno. (1)

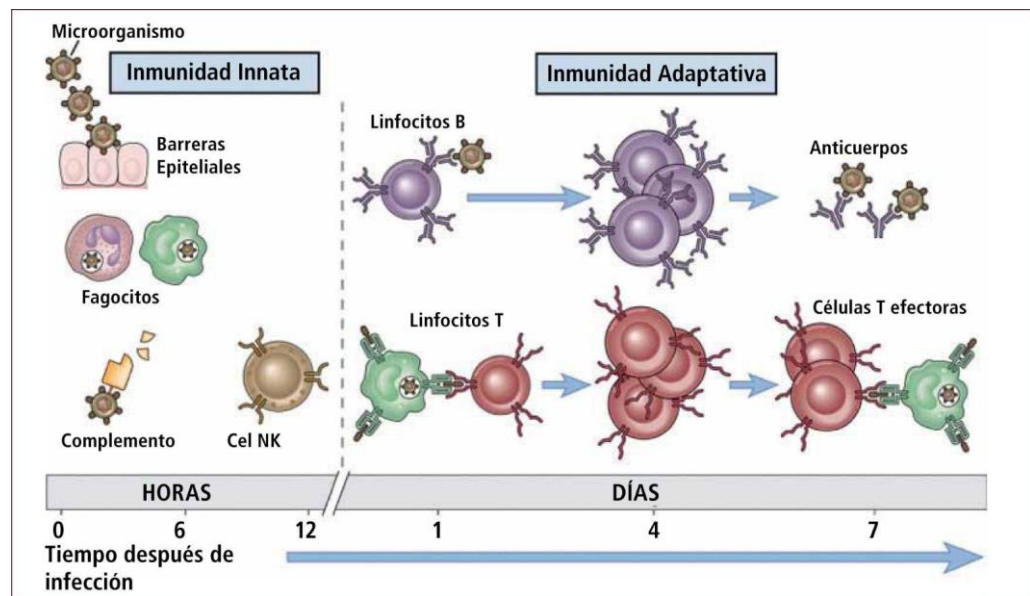


Fig. 1 Se enfatiza el tiempo que tarda en dar inicio la respuesta inmunológica adaptativa comparativamente con la respuesta inmunológica innata. <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmunologico-S0716864012703358>

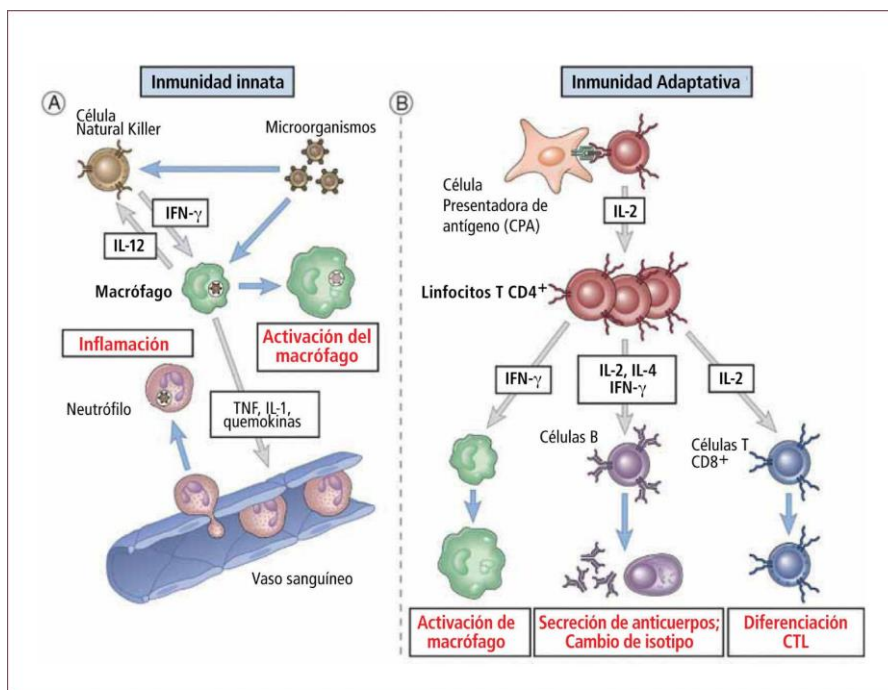


Fig. 2 Tipos de respuesta inmunológico y las cascadas que se activan en cada una. <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmunologico-S0716864012703358>

RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA:

La respuesta inmunitaria innata es la defensa primaria del cuerpo contra agentes infecciosos. Se activa rápidamente para reconocer y combatir patógenos mediante la liberación de **citocinas** y **quimioquinas**, que intensifican la respuesta. Esta defensa se presenta en barreras como la piel y las mucosas, que actúan físicamente para separar al organismo del entorno externo. Además, estas barreras tienen componentes químicos, como los péptidos antimicrobianos, que pueden neutralizar diversos microorganismos.

La microbiota residente que son microorganismos beneficiosos en la piel y mucosas, que contribuyen a la defensa, limitando el espacio para los invasores patógenos. La composición de la microbiota varía según factores como los ambientales, la dieta, el uso de antibióticos y la exposición a radiaciones.

Cuando estas barreras físicas se rompen, por ejemplo, por una infección o un trauma, se desencadena una respuesta más intensa. Los leucocitos residentes, como los mastocitos, células dendríticas y macrófagos se activan y liberan moléculas químicas que desencadenan una respuesta inflamatoria para delimitar la zona de infección.

Estos leucocitos poseen receptores especializados para distinguir entre elementos propios del cuerpo y elementos extraños. Estos receptores, conocidos como **PRR**, reconocen patrones moleculares presentes en una variedad de microorganismos. Los diferentes tipos de células inmunes (Véase Tabla 1), como neutrófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos B y células dendríticas tienen distintos tipos de estos receptores para actuar y generar una respuesta específica.

Al identificar **PAMP**'s, las células de la inmunidad innata inician diversas funciones para eliminar rápidamente a los patógenos o contener la infección, preparando el terreno para la respuesta inmunitaria adaptativa. Liberan una variedad de sustancias, como citocinas y quimioquinas, que amplifican la respuesta atrayendo la llegada de más células que actúan dentro del foco inflamatorio.

Por último, algunas de estas sustancias tienen efectos directos sobre los agentes invasores como los interferones que pueden detener la replicación viral, mientras que moléculas como el factor de necrosis tumoral promueven la **apoptosis** en células transformadas, previniendo la formación de tumores.

Tabla 1. Células efectoras de la respuesta inmunológica innata:

Célula	Función Principal
Macrófagos	- Fagocitan patógenos y células muertas. Presentan antígenos a las células T. Secretan citoquinas para regular la respuesta inmunológica. Participan en la reparación tisular.
Neutrófilos	- Fagocitan y destruyen patógenos, especialmente bacterias. Participan en la formación de pus. Pueden liberar sustancias tóxicas para eliminar patógenos.
Eosinófilos	- Participan en la respuesta contra parásitos. Participan en respuestas alérgicas. Liberan sustancias tóxicas para destruir patógenos.
Basófilos y Mastocitos	- Liberan histamina y otras sustancias en respuesta a infecciones y alergias, contribuyendo a la inflamación y las respuestas alérgicas.
Células Dendríticas	- Capturan y presentan antígenos a las células T para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa. Secretan citoquinas para regular la respuesta inmunológica.
Células NK (Natural Killer)	- Destruyen células infectadas por virus y células cancerosas directamente. Secretan citoquinas para regular la respuesta inmunológica.
Células Epiteliales	- Forman barreras físicas contra patógenos. Secretan antimicrobianos y citoquinas en respuesta a infecciones.
Monocitos	- Circulan en la sangre y se diferencian en macrófagos o células dendríticas una vez que ingresan a los tejidos. Participan en la fagocitosis y la presentación de antígenos.

Tabla 1. Células presentes en la respuesta inmunológica. Autoría propia con texto modificado de los siguientes autores. (4)

RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA HUMORAL:

Dentro de la respuesta inmune innata, varios mecanismos y moléculas actúan para prevenir o limitar la entrada de microorganismos y otros agentes extraños en el cuerpo. La piel y las mucosas secretan enzimas como la lisozima y la lactoferrina, que afectan negativamente la supervivencia de estos microorganismos. Además, elementos como los péptidos antimicrobianos (AMP) y el sistema del complemento desempeñan un papel clave en la eliminación de microorganismos, aunque de manera no específica.

Los péptidos antimicrobianos o AMP son cruciales en las barreras físicas para eliminar patógenos y atraer leucocitos hacia el sitio de invasión. Estos AMP son producidos por células como epiteliales, neutrófilos, macrófagos y otros leucocitos, y están presentes de manera constante en la piel y mucosas. Su producción aumenta durante la respuesta inflamatoria. Las β -defensinas y las catelicidinas son dos tipos de AMP en la piel con conocida actividad antimicrobiana, mientras que las α -defensinas y las lectinas tipo C son más comunes en el intestino.

Las β -defensinas son pequeños AMP de 2 a 3 kDa con una estructura anfipática que les permite insertarse en las membranas celulares, creando poros y eliminando bacterias grampositivas, gramnegativas y otros parásitos. Las catelicidinas, como la LL37 producida abundantemente por los queratinocitos durante la inflamación, tienen una función similar; además de causar daño directo a los organismos, atraen a neutrófilos, mastocitos, monocitos y linfocitos T al sitio de infección.

Las α -defensinas, abundantes en el intestino, son similares en función y estructura a las β -defensinas, pero se diferencian en la posición de los enlaces disulfuro en sus cadenas. Por otro lado, las lectinas tipo C pueden unirse a residuos de glucano en las paredes

celulares de bacterias grampositivas, facilitando su reconocimiento y eliminación.

Sistema del Complemento: “Proteínas solubles presentes en el suero, la linfa y el líquido intersticial” ⁽¹⁾ que se producen en el hígado en respuesta a una infección. (Véase fig. 3) Inactivan las bacterias y los virus, aumentan la actividad de los fagocitos, que son células que destruyen las bacterias y los virus, estimulan la producción de anticuerpos y dan protección a los tejidos al inhibir la coagulación sanguínea, reducir la inflamación y estimular la reparación de los tejidos. ⁽⁴⁾

Las principales funciones del sistema de complemento:

Lisis de Microorganismos: El sistema de complemento puede unirse a la superficie de ciertos microorganismos, como bacterias, y formar un complejo de ataque que perfora y destruye la membrana de estos microorganismos. Esto se conoce como "lisis bacteriana" y es una forma importante de defensa contra infecciones bacterianas. ⁽³⁾

Opsonización: Las proteínas del sistema de complemento pueden recubrir la superficie de microorganismos, facilitando su reconocimiento y fagocitosis por parte de células del sistema inmunológico, como los macrófagos y los neutrófilos. Esto mejora la eficiencia de la eliminación de los patógenos. ⁽³⁾

Estimulación de la Respuesta Inmunológica Adaptativa: El sistema de complemento puede actuar como un puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Puede potenciar la activación y proliferación de células del sistema inmunológico adaptativo, como los linfocitos T y B. Ayuda a eliminar complejos inmunológicos formados por antígenos (sustancias extrañas que activan el sistema inmunológico) y anticuerpos. Esto es importante en enfermedades autoinmunes y otras condiciones donde estos complejos pueden acumularse y causar daño. ⁽³⁾

Inflamación: Algunas proteínas del sistema de complemento pueden estimular respuestas inflamatorias, como el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la atracción de células inflamatorias hacia el sitio de infección o lesión. ⁽³⁾

El sistema de complemento se activa de varias maneras (véase fig. 2) pero hay 3 principales vías de activación, “las tres vías involucran la formación de un conjunto enzimático denominado C3 convertasa y C5 convertasa, que pueden llevar a la producción de complejo de ataque de membrana o MAC y a la liberación de anafilatoxinas y opsoninas” ⁽¹⁾

Vía Clásica: Esta vía se activa cuando los anticuerpos se unen a un antígeno. Esto puede ocurrir durante una respuesta inmunológica adaptativa, cuando los linfocitos B producen anticuerpos específicos para un patógeno. ⁽³⁾

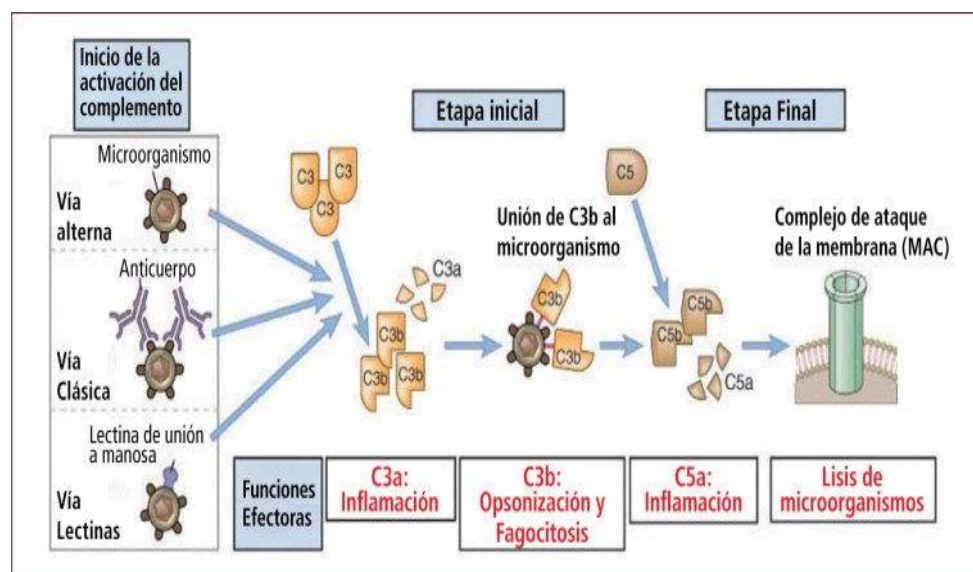


Fig. 3. Vías de activación del sistema del complemento.

<https://www.researchgate.net/publication/272995253/figure/fig5/AS:267812149133321@1440862800137/Vias-de-activacion-del-complemento.png>

Vía Alterna: Esta vía es activada directamente por la presencia de microorganismos, independientemente de los anticuerpos. Es una vía más rápida y menos específica. ⁽³⁾

Además, existe una tercera vía llamada "vía de las lectinas", que es una variante de la vía clásica y es activada por la unión de ciertas

proteínas (lectinas) a carbohidratos en la superficie de microorganismos. (3)

“El sistema inmunológico es capaz de reconocer moléculas propias y no propias mediante el proceso de presentación de antígeno” (Véase Fig. 4). (1)

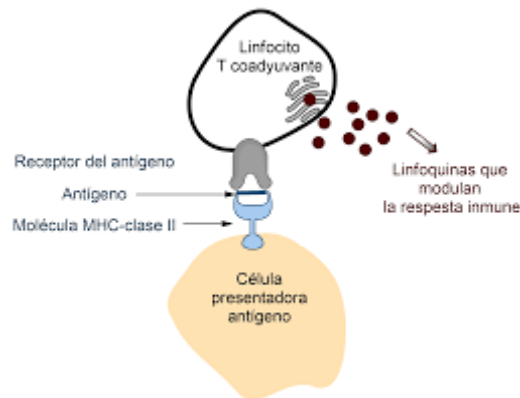


Fig. 4 Célula presentadora de antígeno a un linfocito y la cascada que activa. data:image/png;base64,iVBORw0KGgoAAAANSUHEUgAAAP4AAADGCAMAAADFYc2jAAABWVBM VEX/////4rEAAACenp5QAACmyvDR0dH/4Kv/4a//5bP/6r

Este proceso comienza con las células presentadoras de antígenos (PAM), (véase fig. 4) como las células dendríticas, macrófagos y ciertos tipos de linfocitos B, que capturan antígenos a través de fagocitosis o endocitosis. Una vez capturado, el antígeno se procesa en fragmentos más pequeños dentro de la PAM'S. (3)

Estos fragmentos de antígenos se unen a las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) dentro de la PAM'S. En humanos, estas moléculas son conocidas como antígenos leucocitarios humanos (HLA). Hay dos tipos principales de MHC: el MHC Clase I, presente en casi todas las células nucleadas y que presenta antígenos a las células T CD8+ (células T citotóxicas), y el MHC Clase II, encontrado principalmente en las PAM'S y que presenta antígenos a las células T CD4+ (células T auxiliares).

La PAM'S exhibe el complejo antígeno-MHC en su superficie, donde puede ser reconocido por los receptores de células T (TCR) en las células T específicas. Para que la activación sea efectiva, se requieren señales adicionales de coestimulación entre la PAM'S y la célula T, como la interacción entre B7 y CD28. La activación de las células T conlleva consecuencias significativas: las células T CD8+ se convierten en células T citotóxicas capaces de destruir directamente células infectadas, mientras que las células T CD4+ se diferencian en varias subpoblaciones, como Th1, Th2, Th17, o células T reguladoras, para ayudar a orquestar la respuesta inmune.

Esta activación desencadena la respuesta inmunológica, en la cual las células T activadas pueden destruir células infectadas o ayudar a otras células inmunológicas. En la inmunidad humoral, las células T auxiliares activadas asisten a las células B en la producción de anticuerpos específicos contra el antígeno. Tras la eliminación del antígeno, algunas células T y B se convierten en células de memoria, proporcionando una respuesta más rápida y eficaz en futuras exposiciones al mismo antígeno. Este sistema no solo es crucial para defenderse contra infecciones y enfermedades, sino que también juega un papel importante en la eficacia de las vacunas, que funcionan al presentar antígenos seguros al sistema inmune. Sin embargo, puede estar implicado en trastornos autoinmunes si hay una presentación anormal de antígenos, y se están desarrollando terapias para potenciar la respuesta inmune contra el cáncer mediante la mejora de la presentación de antígenos tumorales a las células T.

Si la respuesta inmunitaria innata no es suficiente para eliminar el patógeno, se activa la respuesta inmunitaria adaptativa. La respuesta inmunitaria adaptativa es más específica que la respuesta inmunitaria innata y se dirige a un patógeno específico.

(2,4)

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA:

La respuesta adaptativa es más lenta que la respuesta innata, pero es más específica y eficaz. Una propiedad distintiva de la respuesta inmunológica adaptativa es su habilidad para crear memoria inmunológica. Esto significa que, ante una segunda exposición al mismo antígeno, se produce una respuesta rápida y muy específica. Se activa después de que el organismo ha sido expuesto a un agente patógeno y está mediada por los linfocitos B y T (véase tabla 2). Dentro de la inmunidad adaptativa, existen a su vez dos tipos de respuesta: La humoral y la Celular.

Celular: Tenemos que es mediada principalmente por los Linfocitos T, actúa de manera eficiente contra virus gracias a los Linfocitos T citotóxicos y contra células anómalas (como las células cancerosas). ⁽³⁾

Humoral: Mediada por los linfocitos B y células plasmáticas, genera anticuerpos que circulan en el torrente sanguíneo y pueden neutralizar patógenos extracelulares, como bacterias y toxinas, los anticuerpos se unen a los antígenos del patógeno, marcándoles para su destrucción. ⁽³⁾

La respuesta inmunológica adaptativa es una compleja serie de eventos y está altamente especializada, se caracteriza por su capacidad para reconocer, recordar y responder de manera específica a antígenos particulares. ^(2,4)

TABLA 2. Tipos de Linfocitos y su mecanismo de acción.

Tipo de Linfocito	Descripción	Función Principal	Respuesta Inmunológica
Linfocitos T	Células que maduran en el timo y son esenciales para la inmunidad celular.	Identificar y destruir células infectadas por virus y células cancerosas. - Regular la actividad de otras células inmunológicas.	Respuesta inmunológica celular.
Linfocitos B	Células que maduran en la médula ósea y son responsables de la producción de anticuerpos.	Producir anticuerpos que neutralizan patógenos y detoxinas. - Presentar antígenos a los linfocitos T para facilitar su activación.	Respuesta inmunológica humoral.
Células NK (Natural Killer)	Células que pueden atacar y destruir células infectadas o cancerosas sin necesidad de activación previa.	Destruir células infectadas por virus y células cancerosas de manera directa. - Liberar citoquinas para potenciar la respuesta inmunológica.	Inmunidad innata y celular.
Linfocitos T Helper	Subtipo de linfocitos T que ayuda	Secretar citoquinas para	Activación y regulación de

(CD4+)	activar otros linfocitos y células inmunológicas.	activar linfocitos citotóxicos macrófagos. - Coordinar la respuesta inmunológico-adaptativa.	la respuesta inmunológico-adaptativa.
Linfocitos T Citotóxicos (CD8+)	Subtipo de linfocitos T que pueden destruir células infectadas por virus y células cancerosas.	- Reconocer y matar células infectadas por virus y células cancerosas.	Inmunidad celular.
Linfocitos T Reguladores	Subtipo de linfocitos T involucrados en la prevención de respuestas inmunológicas y la regulación de la intensidad de la respuesta inmunológico.	- Suprimir la actividad de otros linfocitos para prevenir respuestas auto inmunológicas y controlar la respuesta inmunológica.	Regulación y mantenimiento de la tolerancia inmunológica.

Tabla 2. Tipos de Linfocitos y su mecanismo de acción. Autoría propia con texto modificado de (4)

El proceso de la respuesta inmunológica adaptativa se divide en dos fases:

Fase Activadora:

Linfocitos T:

Reconocimiento del Antígeno: Los linfocitos T se activan cuando los receptores de antígeno (TCR) en su superficie reconocen específicamente un péptido antigénico presentado por una célula presentadora de antígeno (PAM'S). Esta presentación ocurre a través de moléculas MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) en la superficie de la PAM'S.

Coestimulación: Junto con la presentación de antígeno, se requiere una señal de coestimulación. Esta señal se proporciona a través de moléculas de coestimulación en la superficie de la PAM'S y sus receptores correspondientes en el linfocito T.

Activación y Proliferación: Una vez activados, los linfocitos T comienzan a proliferar (dividirse) y se diferencian en subpoblaciones especializadas. Los linfocitos T CD4+ pueden diferenciarse en linfocitos T colaboradores (Th1, Th2, Th17, etc.), mientras que los linfocitos T CD8+ se convierten en células citotóxicas. ⁽⁴⁾

Linfocitos B:

Reconocimiento y Captura del Antígeno: Los linfocitos B se activan cuando los receptores de superficie de inmunoglobulinas (anticuerpos) en su membrana reconocen directamente el antígeno o cuando capturan fragmentos de antígenos en forma de péptidos o proteínas. ⁽²⁾

Presentación a Linfocitos T Colaboradores: Los linfocitos B presentan el antígeno procesado en su superficie a linfocitos T colaboradores CD4+. Esto refuerza la activación del linfocito B y facilita su diferenciación. ⁽²⁾

Activación y Proliferación: Los linfocitos B activados comienzan a proliferar y se diferencian en células plasmáticas. Estas células

plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos específicos para el antígeno. ⁽²⁾

Fase Efectora:

Linfocitos T:

Respuesta de Linfocitos T CD4+:

Th1: Liberan citocinas como el interferón-gamma (IFN- γ), que activa a los macrófagos y promueve la respuesta celular.

Th2: Estimulan la respuesta humoral al liberar citocinas como la interleucina-4 (IL-4), que activa linfocitos B y promueve la producción de anticuerpos.

Respuesta de Linfocitos T CD8+: Se diferencian en células citotóxicas que pueden matar células infectadas por patógenos, como virus. ⁽⁴⁾

Células Plasmáticas: Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos específicos para el antígeno. Estos anticuerpos circulan en el cuerpo y se unen a los antígenos, neutralizándolos o marcándolos para su destrucción por otros componentes del sistema inmunológico. ⁽⁴⁾

Células de Memoria B: Algunos linfocitos B se diferencian en células de memoria B que persisten en el organismo. Estas células tienen una vida prolongada y proporcionan una respuesta inmunológico más rápida y efectiva en caso de una futura exposición al mismo antígeno.

La respuesta inmunitaria es un proceso complejo que es esencial para la salud humana. Una respuesta inmunitaria adecuada ayuda a proteger el cuerpo de las infecciones y de las enfermedades. ⁽⁴⁾

1.2 RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN MUCOSA ORAL.

“La mucosa oral es la barrera inmunológica con mayor exposición a diversos antígenos provenientes del medio ambiente ya que es la entrada principal al tracto gastrointestinal y a su vez actúa como filtro de la microbiota intestinal.” ⁽⁵⁾ Su anatomía y fisiología están adaptadas para llevar a cabo diversas funciones esenciales en la digestión, fonación y protección del organismo contra agentes ajenos a este. ⁽⁵⁾

La mucosa oral alberga una diversidad de células inmunitarias que provienen en su mayoría de linfocitos, junto con algunas de origen mieloide. ⁽⁵⁾ Este conjunto de células incluye los linfocitos asociados a la mucosa (MALT), linfocitos intraepiteliales (IEL), linfocitos de la lámina propia, células linfoides innatas (ILC), células con similitud a las células M, células Treg con el marcador Foxp3, células dendríticas (DC), macrófagos, monocitos, células de Langerhans (LC), linfocitos NK, linfocitos iNKT (linfocitos asesinos naturales invariantes) y linfocitos de memoria. ⁽⁶⁾ Estas células desempeñan un papel fundamental en la regulación de la función inmunitaria de esta barrera, tanto a través de mecanismos que dependen del microbiota oral como de aquellos que son independientes de ella. ⁽⁵⁾

La mucosa oral es una barrera física que actúa contra los agentes dañinos que puedan ingresar a esta y se conforma por una capa húmeda y rosada que recubre la cavidad bucal y que se compone de 2 capas. (Véase fig. 5)

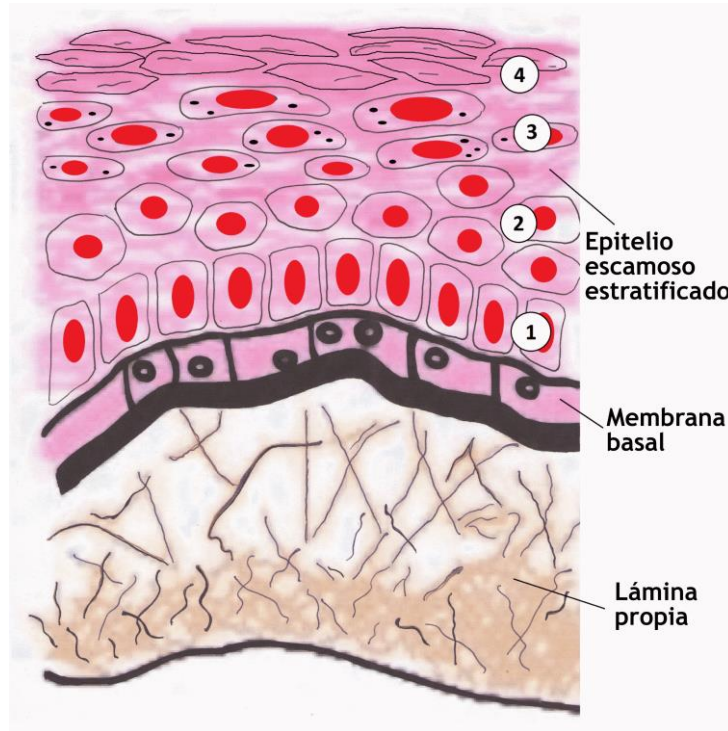


FIG. 5 Mucosa oral y sus capas. <https://acortar.link/kFL9dF>

Epitelio Oral: Es la capa más externa y está en contacto directo con el ambiente oral. Está compuesto principalmente por células epiteliales queratinizadas o no queratinizadas, dependiendo de la ubicación (por ejemplo, la mucosa de las encías es queratinizada mientras que la de la lengua no lo es).

Lámina Propia: Esta capa subyacente al epitelio está compuesta principalmente por tejido conectivo. Contiene vasos sanguíneos, fibras nerviosas, glándulas salivales menores y células inmunológicas como los linfocitos y macrófagos. ⁽⁶⁾

El epitelio oral, especialmente en áreas queratinizadas, proporcionan una superficie resistente y relativamente impermeable.

Además, la presencia de microorganismos beneficiosos en la zona compite con potenciales patógenos y ayuda a mantener el equilibrio. ⁽⁶⁾

Flujo Salival y su Papel en la Inmunidad:

Las glándulas salivales juegan un papel crucial en la mucosa oral al secretar saliva. Esta contiene enzimas como la amilasa salival, que inicia la digestión de carbohidratos, así como lípidos antimicrobianos y proteínas que ayudan a mantener la homeostasis en la cavidad oral y tiene una serie de funciones, entre las que se encuentran la lubricación, la digestión, la limpieza y la protección contra posibles infecciones. Otra de las cualidades del flujo salival, es la presencia de enzimas, una de ellas, la lisozima, es la enzima salival más importante para la defensa contra los hongos. La lisozima es capaz de romper las paredes celulares de los hongos, lo que los mata.⁽⁷⁾

En la boca, se produce un interesante mecanismo de defensa a través de la interacción entre el ácido láctico y diversas proteínas. El ácido láctico, generado por las bacterias hospederas de la boca, juega un papel crucial al mantener un ambiente ácido. Este ambiente ácido es fundamental para limitar el crecimiento de hongos y otras bacterias, contribuyendo así a la salud oral.⁽⁸⁾

En paralelo, las proteínas defensinas, que se liberan en la saliva en respuesta a infecciones o inflamaciones, actúan eficazmente contra una amplia gama de bacterias y hongos. Estas defensinas, que incluyen variantes como las α -defensinas, β -defensinas y θ -defensinas, tienen la capacidad de matar bacterias a través de varios mecanismos. Estos mecanismos incluyen la perforación de la pared celular bacteriana, la inactivación de enzimas bacterianas y la activación del sistema inmunitario, lo que demuestra su rol vital en la protección contra patógenos. ^(7,8)

Además, en cavidad oral podemos encontrar inmunoglobulinas, (véase tabla 3) que actúan como anticuerpos locales. Estas inmunoglobulinas son esenciales para neutralizar patógenos, incluyendo hongos, y así ayudan a mantener la salud bucal. Por lo

tanto, la combinación de ácido láctico, defensinas e inmunoglobulinas en la saliva forma un sistema de defensa integral y sofisticado que protege eficazmente la boca contra una variedad de agentes patógenos. ⁽⁷⁾

Tabla 3. Inmunoglobulinas presentes en cavidad oral.

Inmunoglobulina	Función en la Respuesta Inmunológica
IgA	Protección de mucosas, previene la colonización de patógenos
IgM	Participa en la aglutinación y lisis de patógenos
IgG	Neutralización de patógenos, opsonización, activación del complemento

Tabla 3. Inmunoglobulinas presentes en cavidad oral. Autoría propia con texto modificado de ⁽⁷⁾

Las inmunoglobulinas son proteínas que producen las células del sistema inmunitario para combatir infecciones. La saliva contiene principalmente IgA, que se une a los microorganismos y los bloquea de la adhesión a las células epiteliales. Existen dos tipos principales de IgA:

IgA secretora (sIgA): La sIgA es la forma predominante de IgA en las secreciones mucosas. La sIgA se une a las células epiteliales de las superficies mucosas y forma una capa protectora que ayuda a proteger contra las infecciones. ⁽⁷⁾

IgA sérica: La IgA sérica es la forma de IgA que se encuentra en la sangre. La IgA sérica puede unirse a los microorganismos y neutralizarlos, y también puede estimular la respuesta inmunológica. ⁽⁷⁾

La respuesta inmunológica innata desempeña un papel crucial en la defensa contra las infecciones fúngicas en la mucosa oral. Esta primera línea de defensa está compuesta por una serie de componentes celulares y moleculares que actúan de manera inmediata tras la exposición a patógenos.

Células Fagocíticas: Neutrófilos y Macrófagos

Los neutrófilos, abundantes en la circulación sanguínea, son células fagocíticas que migran hacia el sitio de infección en respuesta a señales quimiotácticas liberadas por microorganismos fúngicos y células del huésped. Una vez en el lugar de la infección, los neutrófilos fagocitan y destruyen los hongos mediante la liberación de enzimas lisosómicas y la formación de radicales libres de oxígeno.

Por otro lado, los macrófagos son células fagocíticas presentes en tejidos y mucosas, incluida la mucosa oral. Estas células desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunológica innata al reconocer y fagocitar hongos, liberando citocinas y presentando antígenos a células del sistema inmunológico adaptativo.

Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs)

Los PRRs son moléculas de reconocimiento que se encuentran en la superficie de células del sistema inmunológico innato, como los macrófagos. Los más relevantes en la mucosa oral son los receptores tipo Toll (TLRs) y los receptores tipo lectina (CLR). Estos PRRs reconocen patrones moleculares asociados a los hongos (PAMPs) presentes en la superficie de los patógenos. (4,8) La activación de los PRRs desencadena una cascada de señalización intracelular que culmina en la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1 β , IL-6), promoviendo la inflamación y la activación de otras células inmunológicas. (4)

La respuesta inmunológica innata en la mucosa oral contra infecciones fúngicas es un sistema altamente eficiente y dinámico.

La interacción entre células fagocíticas, péptidos antimicrobianos y receptores de reconocimiento de patrones garantiza una respuesta inmediata ante la presencia de hongos patógenos. ⁽⁴⁾

Esta primera línea de defensa proporciona el tiempo necesario para que la respuesta inmunológica adaptativa se active y desarrolle una respuesta específica y duradera contra patógenos. ⁽⁸⁾

La respuesta inmunológica adaptativa en la mucosa oral involucra la identificación y activación de linfocitos T y B específicos para el antígeno. Estos linfocitos coordinan la eliminación del patógeno a través de respuestas inmunológicas celulares y humorales. Después de la exposición inicial a un patógeno en la mucosa oral, se desarrolla una memoria inmunológica. Si el mismo patógeno vuelve a entrar, la respuesta será más rápida y efectiva. ⁽⁹⁾

1.3 Cambios en los mecanismos de la respuesta inmunológica en pacientes de la tercera edad.

El proceso de envejecimiento es una etapa natural que se caracteriza por una serie de transformaciones tanto físicas como mentales. Estas modificaciones también repercuten en el sistema inmunológico, el cual tiene la responsabilidad de resguardar el organismo contra las infecciones. ⁽¹⁰⁾

“Durante el proceso de envejecimiento, se ha observado una reducción en la proporción de células B vírgenes, además de una respuesta de anticuerpos menos eficiente por parte de las células B activadas. La colaboración entre las células B y las células T se reduce, y el reconocimiento de lo propio y lo ajeno se ve afectado”.⁽¹⁰⁾

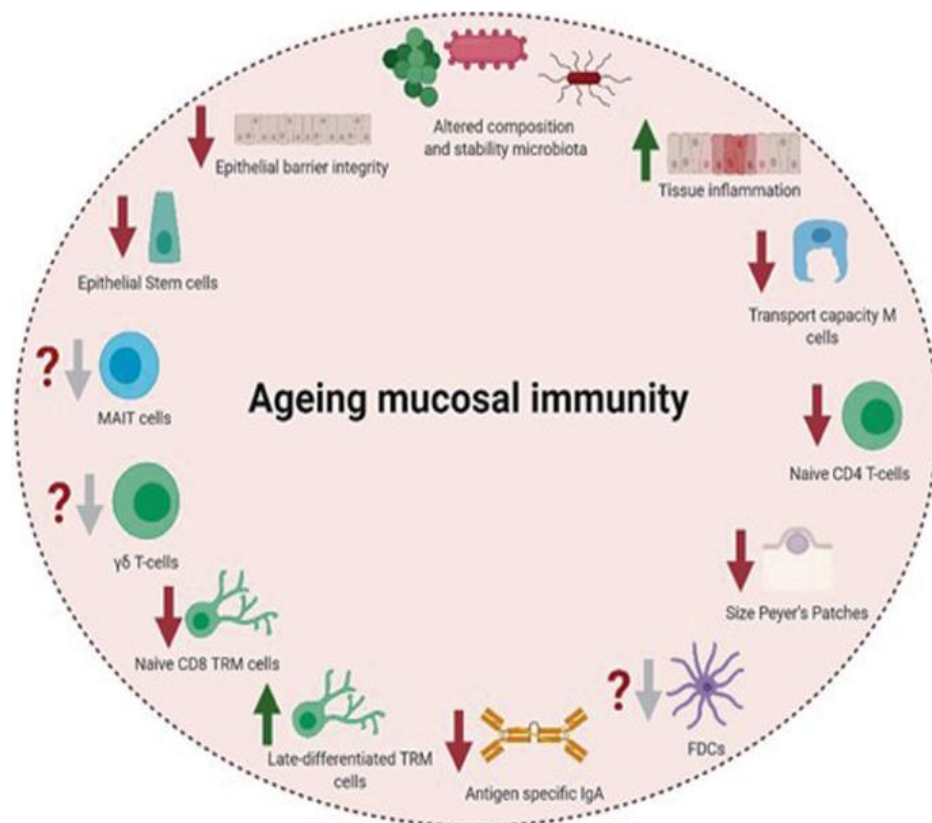


Fig. 6. Cambios que se presentan a nivel celular durante el envejecimiento.

https://doi.org/10.1007/978-3-030-87532-9_6

En los sujetos de edad avanzada, el sistema inmunológico se vuelve más propenso a las infecciones ya que se presentan disminuciones en la producción y proliferación de células pertenecientes a la inmunidad del ser humano. ⁽¹¹⁾

Al haber una involución crónica del timo, este comienza a producir una menor cantidad de Linfocitos T naive, y en contra parte, un aumento en la producción de células de memoria, esto genera que no haya una respuesta correcta ante nuevos antígenos, agregado a la disminución de la capacidad de autorrenovación de células madre hematopoyéticas en la médula ósea, contribuyen a la pérdida del buen funcionamiento de los factores inmunitarios. ⁽¹¹⁾

En cuanto a las CPA, estas no disminuyen en su producción, pero si presentan dificultad para atravesar las barreras tisulares, lo que provoca una acumulación de éstas en la sangre periférica, impidiendo que las CPA alcancen los sitios donde tiene lugar la presentación antigénica. ⁽¹⁰⁾

1.4 INMUNOSENESCENCIA.

La inmunosenescencia es un fenómeno complejo asociado con el envejecimiento del sistema inmunitario, impactando tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Este proceso lleva a cambios significativos en la respuesta inmunitaria del organismo, influyendo en la salud general, especialmente en la población de edad avanzada. (véase fig. 7 y 8)

El sistema inmunitario se compone de la inmunidad innata y adaptativa, ambas crucialmente afectadas por la inmunosenescencia. La inmunidad innata, que nacemos con ella, ofrece una respuesta inespecífica pero rápida a los patógenos, utilizando células como los macrófagos y neutrófilos que fagocitan los microbios y secretan mediadores inflamatorios. A pesar de su capacidad para mantener cierto nivel de actividad con la edad, la inmunidad innata experimenta una disminución en su eficacia debido a la reducción de la capacidad quimiotáctica y fagocítica de sus células, afectando negativamente su habilidad para controlar infecciones.

Por otro lado, la inmunidad adaptativa, mediada por linfocitos B y T, se caracteriza por su capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos. Sin embargo, la inmunosenescencia lleva a una disminución en la diversidad y cantidad de linfocitos vírgenes, limitando la respuesta del cuerpo a nuevos patógenos. Los linfocitos B, que se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos tras la exposición a antígenos, también ven reducida su eficacia con la edad. De manera similar, los linfocitos T sufren una disminución significativa, particularmente los linfocitos T CD8, lo cual impacta de manera más notable en la respuesta inmunitaria contra virus.

La inmunosenescencia se caracteriza por dos rasgos principales: la reducción en la cantidad y diversidad de linfocitos T vírgenes, y un incremento sostenido de la inflamación crónica. Esta última actúa acelerando diversas patologías crónicas relacionadas con la edad, como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. El aumento de la inflamación se debe en parte a la persistencia de infecciones virales crónicas y alteraciones endocrinas, así como a cambios en la mucosa gastro-intestinal que afectan el control de la microbiota.

Las consecuencias clínicas de la inmunosenescencia son significativas, incluyendo un aumento en la susceptibilidad a infecciones, particularmente respiratorias y urinarias, y una disminución en la eficacia de la vacunación. Además, hay una predisposición elevada al desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer debido a la disminución de la inmunovigilancia mediada por linfocitos T.

Para contrarrestar los efectos de la inmunosenescencia, se han explorado diversas intervenciones. Estas incluyen estrategias para aumentar la actividad telomerasa en linfocitos, reemplazar linfocitos T senescentes y mejorar las respuestas a las vacunas en adultos mayores a través de ajustes en los protocolos de vacunación. Además, se sugieren intervenciones de estilo de vida, como la restricción calórica y el ejercicio físico, para mitigar los efectos de la inmunosenescencia. Estas estrategias no solo buscan prolongar la longevidad, sino también mejorar la calidad de vida durante el envejecimiento, manteniendo el sistema inmunitario en condiciones óptimas para proteger contra infecciones y enfermedades relacionadas con la edad.

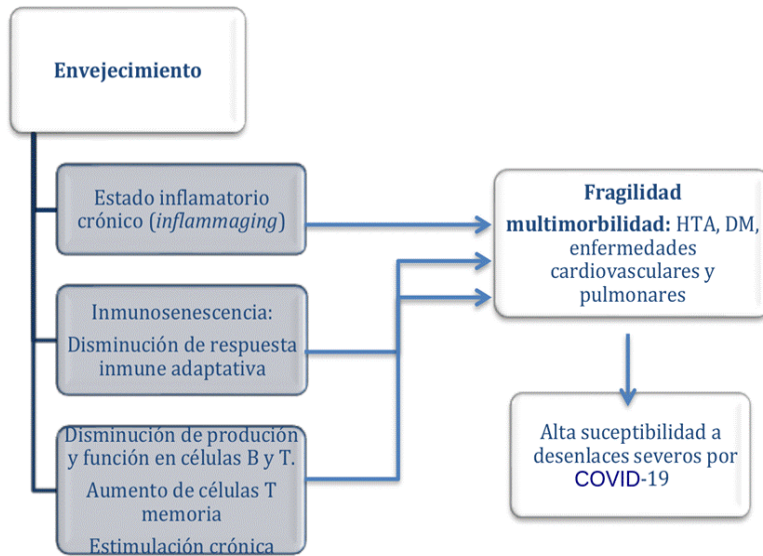


Fig. 7 Envejecimiento y sus repercusiones en la respuesta inmunológica.

<https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/665/914/3961>

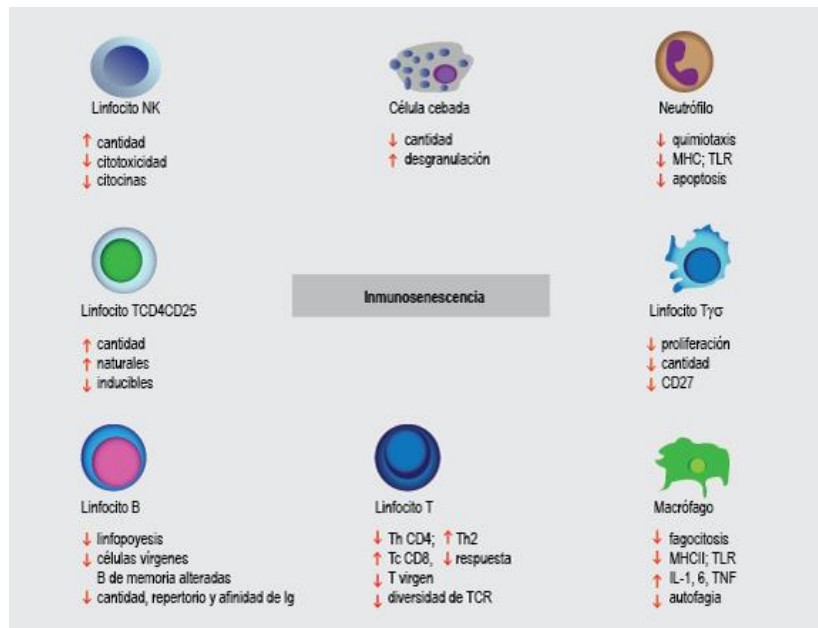


Fig. 8. Manifestaciones a nivel celular en el envejecimiento.

<https://goo.su/eczccUW>

2.- Microorganismos fúngicos de cavidad oral.

Los microorganismos fúngicos constituyen un grupo variado de organismos que se caracterizan por ser **eucariotas**, **heterótrofos** y obtener nutrientes a través de la absorción osmótica. Pueden ser saprofitos, alimentándose de materia orgánica en descomposición, o parásitos, obteniendo nutrientes de un organismo hospedero y causando infecciones. (21)

Existen dos principales categorías de hongos: los filamentosos, que son organismos multicelulares que crecen en forma de filamentos conocidos como hifas, y las levaduras, que son unicelulares y pueden adoptar formas tanto de levadura como de estructuras filamentosas. (véase fig. 9)

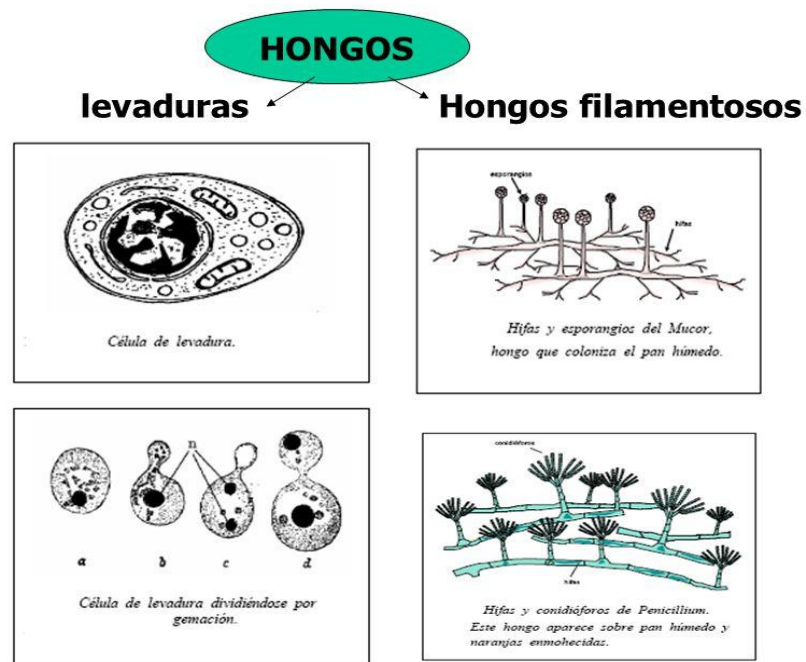


Fig. 9. Las diferentes formas que presentan los hongos, <https://slideplayer.es/slide/3458854/12/images/19/HONGOS+levaduras+Hongos+filamentosos.jpg>

Los hongos desempeñan un papel fundamental en el ecosistema al contribuir a la descomposición de materia orgánica y al enriquecimiento del suelo con nutrientes. Además, tienen

aplicaciones importantes en la producción de alimentos, bebidas, medicamentos y diversos productos industriales. ⁽¹⁷⁾

Algunos ejemplos de hongos incluyen *Penicillium spp*, *Aspergillus spp*, *Rhizopus spp* y *Mucor spp* dentro del grupo de los hongos filamentosos, así como *Candida spp*, *Saccharomyces spp* y *Malassezia spp* en el grupo de los hongos levaduriformes.

Los hongos son organismos vitales con funciones tanto beneficiosas como potencialmente perjudiciales para los seres humanos. Comprender sus características y variedades es esencial para identificarlos y tomar medidas adecuadas para prevenir posibles infecciones. ⁽²¹⁾

La cavidad oral alberga una variedad de especies fúngicas de manera normal. Estos hongos coexisten con otras bacterias y microorganismos en un equilibrio que es esencial para la salud bucal.

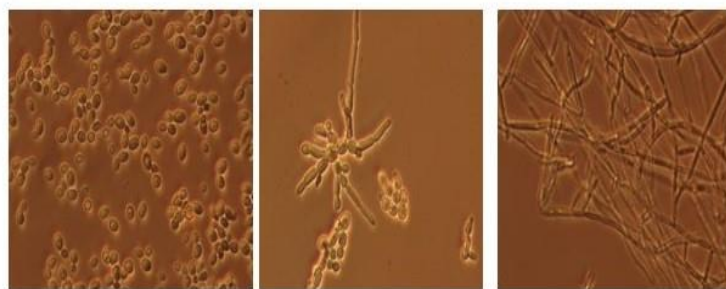
2.1 Géneros y especies patógenas.

Candida spp: Este género es el más abundante en la cavidad oral. Las especies de *Candida* que se encuentran con mayor frecuencia incluyen *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*.⁽²²⁾

1. ***Candida albicans*** - Es el hongo más comúnmente encontrado en la cavidad oral. Bajo condiciones normales, no causa infecciones, pero puede convertirse en patógeno oportunista en situaciones de desequilibrio inmunológico o cambios en el ambiente oral. ⁽²⁴⁾

Presenta tres formas morfológicas distintas: levadura, pseudohifa e hifas filamentosas. (Ver Imagen 1)

La transición entre estas formas está influenciada por factores ambientales y controlada por una red genética compleja. Se cree que las hifas son las más virulentas, ya que en esta forma se expresan toxinas como la **candidalisina**, recientemente identificada. Esta toxina daña las células del epitelio, facilitando la penetración de *C. albicans* en los tejidos y el establecimiento de la infección.



1. Levadura

2. Pseudohifa

3. Hifa

Imagen. 1” Las

tres formas morfológicas de *Candida albicans*.

<https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/pathogens-disease/candida-albicans>

“Las levaduras ⁽¹⁾ son células pequeñas y redondas que se dividen mediante la división celular convencional, mientras que las hifas verdaderas ⁽³⁾ son células alargadas que no

se separan tras la división celular y están separadas por septos especializados que permiten el paso del citoplasma y otros componentes entre compartimentos. En cuanto a las pseudohifas ⁽²⁾ son “hifas” menos alargadas, más constreñidas en los septos que las hifas verdaderas.”

2. ***Cándida glabrata*** (véase imagen 2) - Es una especie de *Candida* menos común en la cavidad oral que puede ser relevante en casos de infecciones fúngicas resistentes a tratamientos. ⁽²⁵⁾
3. ***Cándida tropicalis*** - Otra especie de *Candida* que puede estar presente en la cavidad oral y puede causar infecciones, especialmente en personas inmunocomprometidas. ⁽²⁵⁾
4. ***Cándida parapsilosis*** - Aunque menos común que otras especies, puede encontrarse en la cavidad oral y puede ser importante en infecciones fúngicas en neonatos y personas inmunocomprometidas. ⁽²⁵⁾
5. ***Cándida krusei*** - Es menos común en microbiota normal de la boca y puede estar asociada con infecciones fúngicas, especialmente en individuos inmunocomprometidos. ⁽²⁵⁾

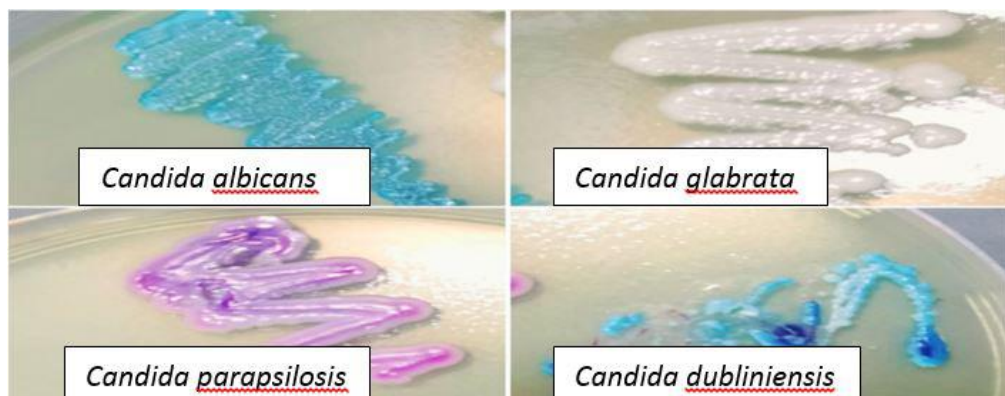


Imagen 2. *Candida* spp. Cultivo en CHROM agar (CaC) (24 h / 37 °C)
<https://goo.su/47HgA>

- ***Malassezia spp.***

Este género es un hongo levaduriforme que se encuentra en la piel y el cuero cabelludo. (Ver Imagen 3.)

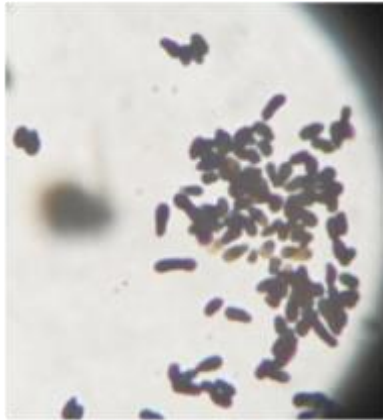


Imagen 3 Forma levaduriforme de *Malassezia* vista al microscopio
<https://i0.wp.com/norissalcedo.com/wp-content/uploads/2016/07/Nueva-imagen-22.png?resize=192%2C209>

También puede encontrarse en la cavidad oral, especialmente en personas con enfermedad periodontal.

- ***Rhodotorula spp.*** se clasifica en el reino Fungi, el filo *Basidiomycota*, la clase *Tremellomycetes*, el orden *Sporidiobolales* y la familia *Sporidiobolaceae*, es un hongo levaduriforme que se encuentra en la cavidad oral y en la piel. ⁽²¹⁾ (véase imagen 4)

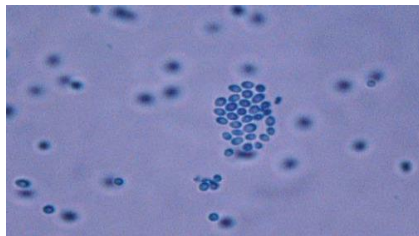


Imagen 4. Azul de algodón Lactofenol, 40x. Se observan los blastoconidios de *Rhodotorula mucilaginosa* ovals y elongadas. (Bonifaz, 2012)

<https://goo.su/08Q7e>

- ***Geotrichum spp:*** (véase imagen 5) Es un género de hongos presentes en el entorno, alimentos y tracto gastrointestinal humano. Aunque son parte normal del microbiota, en personas con sistema inmunológico débil pueden causar infecciones. Las especies principales son *Geotrichum candidum* y *Geotrichum capitatum*. La primera puede provocar diversas infecciones, mientras que la segunda afecta piel y mucosas. Se clasifican en el reino Fungi y producen enzimas como la **lipasa**. Las infecciones suelen ser leves y se resuelven sin tratamiento, pero en casos de inmunodeficiencia pueden ser graves y requerir antifúngicos. ⁽²¹⁾



- Imagen 5. Azul de algodón Lactofenol, 40x. Se observan numerosos arthroconidios, hialinos, rectangulares

<https://goo.su/aExEM3A>

- ***Saccharomyces cerevisiae*** – (véase imagen 6) Es una levadura que puede encontrarse en la boca, aunque con menos frecuencia que las especies de **Candida**. Por lo general, se considera no patógena. ⁽²¹⁾

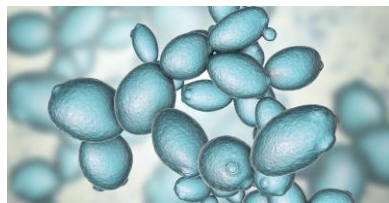


Imagen 6 *Saccharomyces cerevisiae* levadura, 3D illustration <https://goo.su/Pgz2y5>

- ***Aspergillus spp:*** (véase imagen. 7) Algunas especies de *Aspergillus*, como *Aspergillus niger*, pueden encontrarse en la boca, aunque no son componentes normales de la microbiota oral. En situaciones de inmunocompromiso, estas especies pueden causar infecciones. ⁽³⁹⁾



Imagen. 7 Colonia grisácea de *A. clavatus*, de aspecto granulosa-pulverulenta. crecimiento ilimitado. (Bonifaz, 2012) <https://goo.su/k6sV>

- ***Cryptococcus neoformans*** – (véase imagen 8) Aunque menos común, en situaciones de inmunosupresión, esta especie puede encontrarse en la cavidad oral y ser patógena. ⁽³⁶⁾

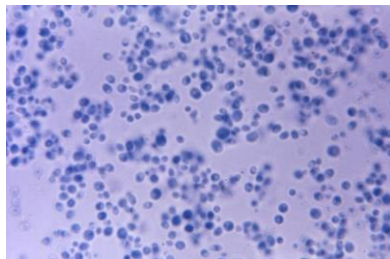


Imagen 8. “Esta fotomicrografía revela parte de la morfología ultraestructural exhibida por la forma de levadura de un hongo del género *Cryptococcus*. El *Cryptococcus* encapsulado, una especie de aspecto similar a la levadura, es un hongo dimórfico, lo que significa que puede alternar entre una fase de levadura y una fase de hifa, dependiendo de las condiciones ambientales”. <https://goo.su/D>

2.2 Mecanismos inmunológicos ante micosis oral.

La forma en que nuestro sistema inmunológico responde a diferentes especies micóticas puede variar. Esto depende del tipo de organismo y del lugar en el cuerpo donde ocurre la infección. Por ejemplo, *Candida Spp*, el tipo de forma que el hongo adopta (como levadura, pseudohifas o hifas) puede influir en cómo responde nuestro cuerpo. Mientras las levaduras y esporas son normalmente fagocitadas de manera eficiente, las hifas, por su mayor tamaño, son más difíciles de ingerir.

Los microorganismos fúngicos son una parte de la microbiota residente oral, pero bajo ciertas condiciones, como una disminución de la inmunorespuesta o uso prolongado de ciertos medicamentos que **inmunosuprimen**, condicionan a que los hongos se vuelvan patógenos. Esto asociado a diversos factores ambientales que favorezcan el proceso como iatropatogenias en rehabilitación oral y/o dental, el uso de antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados, la no prescripción de **probióticos** y **prebióticos**, uso indiscriminado de antiinflamatorios y/o colutorios deshidratantes de la mucosa entre otros. Todo esto condiciona un entorno propicio para la colonización de los microorganismos fúngicos.

Entre otros factores que impactan en el desarrollo de infecciones micóticas:

El empleo de **corticosteroides** puede tener un impacto en los leucocitos polimorfonucleares (PMN), los macrófagos y la actividad de las células T. La quimioterapia altera la función y disminuye la cantidad de leucocitos, úlceras en el tracto gastrointestinal, lo que favorece la proliferación de estos. La inserción de catéteres interrumpe la integridad de los tejidos corporales y proporciona un sustrato para la colonización intravascular. Esto hace que los microorganismos sean más resistentes a los antibióticos y antifúngicos. Finalmente, los trasplantes de órganos o médula ósea

integran todos estos factores iatrogénicos, potenciando la susceptibilidad a infecciones micóticas. ⁽⁶⁾

Los hongos patógenos han desarrollado maneras de evadir nuestras defensas. Algunos incluso se han convertido en parásitos intracelulares, sobreviviendo dentro de nuestras células fagocíticas y utilizando este mecanismo para evitar ser destruidos y para propagarse por todo el cuerpo. Es importante destacar que la respuesta inmunológica es un sistema complejo en el que diferentes componentes trabajan juntos y donde nuestras defensas naturales interactúan con los mecanismos patógenos de los hongos. ⁽³⁰⁾ Nuestro cuerpo tiene formas de defenderse contra diferentes tipos de estos microorganismos. Ciertas células como los neutrófilos, macrófagos y monocitos son cruciales para combatir estas infecciones. Tras una infección, los fagocitos que ya están en los órganos afectados intentan eliminar a los hongos. Además, se reclutan más células efectoras como los neutrófilos y monocitos a través de señales inflamatorias. Estos liberan sustancias que dañan o eliminan los hongos. ⁽³⁰⁾ Las células dendríticas desempeñan un papel importante en activar nuestras defensas naturales contra una variedad de microorganismos. Estas células capturan y procesan sustancias extrañas, activan a otras células y viajan hacia los ganglios linfáticos para iniciar respuestas inmunológicas. Son esenciales para luchar contra hongos como *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y *C. albicans*.

Es crucial para nuestro cuerpo elegir el tipo correcto de respuesta inmunológico ante una infección fúngica. Esto depende de cómo se desarrollen las células T CD4+. Un tipo de respuesta, conocida como Th1, se favorece cuando hay ciertas señales químicas y otras, como Th2, se mantienen a raya. Esto influye en cuán susceptible o resistente somos ante infecciones fúngicas.⁽⁸⁾ La forma en que las células T CD4+ se desarrollan en las vías de células T-helper (Th) tipo 1 (Th1) o tipo 2 (Th2) y cómo generan

respuestas Th específicas, es un factor crucial para determinar si el organismo será susceptible o resistente a infecciones fúngicas invasivas. La formación de respuestas Th1 está influenciada por la interacción de citoquinas como el interferón (INF)- γ , la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la IL-12, mientras que hay poca presencia de citoquinas Th2 como la IL-4 y la IL-10. La predominancia de citoquinas tipo Th1 sobre las Th2 se relaciona con la protección contra diversas enfermedades fúngicas. Sin embargo, dentro de este marco existen matices en la producción de citoquinas en términos de cantidad y tiempo, así como en el desarrollo final de las respuestas de las células T, y también desempeña un papel la regulación de la inmunidad para prevenir lesiones autoinmunes.⁽⁹⁾ La estructura celular del hongo brinda una protección física que lo hace resistente a ciertas defensas del huésped, como la destrucción mediada por el complemento. El sistema inmunológico innato ha evolucionado para reconocer y responder a partes de estas estructuras, a través de receptores como los de β -glucano, manosa y tipo Toll (TLRs). Por ejemplo, en la superficie de las células fagocíticas se encuentran los TLRs, que identifican patrones moleculares comunes presentes en productos microbianos, incluyendo los de origen fúngico. Estos receptores se componen de una parte que se encuentra fuera de la célula y que distingue los productos microbianos, y una parte interna que envía señales a proteínas adaptadoras dentro de la célula. Una de estas adaptadoras, llamada MyD88, inicia una serie de señales que conduce a la producción de moléculas que matan microbios y de citoquinas. El papel de los diferentes receptores, como TLR2, TLR4 y TLR9, en la activación de MyD88, varía dependiendo del tipo de hongo que cause la infección y del lugar donde esta ocurra. Los receptores específicos activan funciones antifúngicas de manera distinta, lo que puede resultar en respuestas y niveles de susceptibilidad a la infección diferentes.⁽¹⁰⁾

Aspergillus.

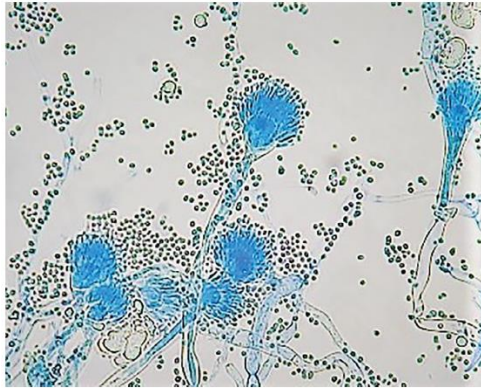


Figura 2. *Aspergillus fumigatus sensu lato*, microcultivo con azul de lactofenol (40 X).

Imagen. 9 *Aspergillus fumigatus* en tinción de azul con lactofenol a 40x en el microscopio.

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000100012

Las especies de *Aspergillus spp* (véase Imagen 9) son mohos comunes y ampliamente distribuidos por todo el mundo. La exposición ocurre principalmente cuando se inhalan esporas suspendidas en el aire, llegando a los pulmones o senos nasales. Una vez inhaladas, las esporas llegan a áreas distantes de los pulmones debido a su pequeño tamaño. El tipo de *Aspergillus* que más comúnmente causa infecciones es *A. fumigatus*, seguido por *A. flavus* y *A. niger*. En individuos sanos, encontrar *Aspergillus* suele indicar colonización y no necesariamente una infección. Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis varían según la condición del huésped. En personas con alergias o respuestas de hipersensibilidad, el hongo puede desencadenar reacciones alérgicas como rinitis, asma y otras condiciones respiratorias. En pacientes con lesiones pulmonares, la colonización de *Aspergillus* puede llevar a la formación de **aspergilomas**. Por último, en pacientes inmunocomprometidos puede desarrollarse una forma más grave de infección invasiva por *Aspergillus*⁽¹¹⁾

Cuando las **conidias** de *Aspergillus* son inhaladas y logran evadir las defensas mucociliares del tracto respiratorio, son mayormente

fagocitadas por macrófagos y células dendríticas. Estas células desempeñan un papel esencial tanto como efectores antifúngicos como activadores de la respuesta inmunológica inicial. Los macrófagos residentes y aquellos derivados de monocitos son los encargados de ingerir y destruir las conidias, evitando así su transformación en la forma invasiva conocida como hifa. Una vez que las conidias son reconocidas y adheridas, se forman prolongaciones celulares dependientes de **actina** que capturan e internalizan las partículas fúngicas. La hinchazón de las conidias dentro del macrófago parece ser un paso crucial para la eliminación del hongo. Los fagosomas que contienen *Aspergillus* maduran al fusionarse con compartimentos endocíticos, y la eliminación de las conidias avanza con la acidificación del fagolisosoma. La producción de intermediarios oxidantes reactivos en los macrófagos alveolares es esencial para la eliminación de las conidias, aunque también intervienen mecanismos de eliminación no oxidativa.

Por otro lado, la respuesta humoral desempeña un papel importante en la defensa contra *Aspergillus*. Las conidias en distintos estados (reposo, germinación y hifas) activan el sistema de complemento, causando la deposición de componentes del complemento en la superficie del hongo. Las conidias en reposo activan la vía alternativa del complemento y estimulan la migración de neutrófilos. A medida que el hongo se desarrolla hacia formas más avanzadas, como conidias hinchadas y hifas, la vía clásica del complemento adquiere una importancia creciente. En el líquido alveolar, las proteínas surfactantes A (SP-A) y D (SP-D) mejoran la quimiotaxis, unión, fagocitosis y eliminación oxidativa. Además, estas proteínas pueden aglutinar las conidias de *Aspergillus*, inmovilizando al patógeno.

Aunque los factores humorales son cruciales en experimentos de laboratorio, la mayoría de los pacientes con aspergilosis invasiva

(IA) presentan una disfunción fagocítica como factor predisponente, en lugar de defectos en la inmunidad humoral. En resumen, la respuesta inmunológica contra *Aspergillus* implica una coordinación compleja entre defensas celulares y factores humorales, donde los macrófagos y células dendríticas juegan un papel central en la defensa inicial, mientras que los componentes del complemento y las proteínas surfactantes A y D también desempeñan un papel importante en la respuesta inmunológica. ⁽¹²⁾

CANDIDA SPP:

Existen más de 150 tipos de especies en el género *Candida*, sin embargo, solo unas pocas se reconocen como agentes patógenos para los humanos. Las cepas más frecuentes que provocan infecciones son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. (Véase Imagen 10)

Las especies de *Candida*, especialmente *Candida albicans*, se establecen en el tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, vagina y piel. El paso de la colonización a la infección está determinado por factores del huésped y del propio microorganismo.

Los principales elementos de la respuesta inmunológica contra *Candida spp.* son:

Inmunidad innata, que involucra a los neutrófilos y monocitos, los cuales reconocen las levaduras, hifas y pseudohifas a través de receptores como los TLR y los betaglucanos, desencadenando una respuesta que lleva a la destrucción de los microorganismos mediante mecanismos oxidativos y no oxidativos.

Activación del sistema de complemento a través de las vías clásica, alterna y de la lectina, facilitando la fagocitosis de los microorganismos, en parte gracias a la proteína MBL.

Fagocitosis de las esporas por células dendríticas que inducen una respuesta celular Th1, mientras que las hifas provocan una respuesta de linfocitos Th2. Las células NK estimulan la actividad "anti-Candida" en los fagocitos al sintetizar IFN-g.

Los factores que más predisponen a la infección por *Candida spp.* incluyen tercera edad, diabetes mellitus, deficiencias nutricionales, el uso prolongado de antibióticos e inmunosupresión, especialmente de tipo celular. La inmunidad celular es el mecanismo más relevante para prevenir la candidiasis en el tracto gastrointestinal; por ejemplo, en pacientes con infección por VIH, la aparición de candidiasis orofaríngea se relaciona con bajos recuentos de linfocitos T CD4. ⁽¹³⁾

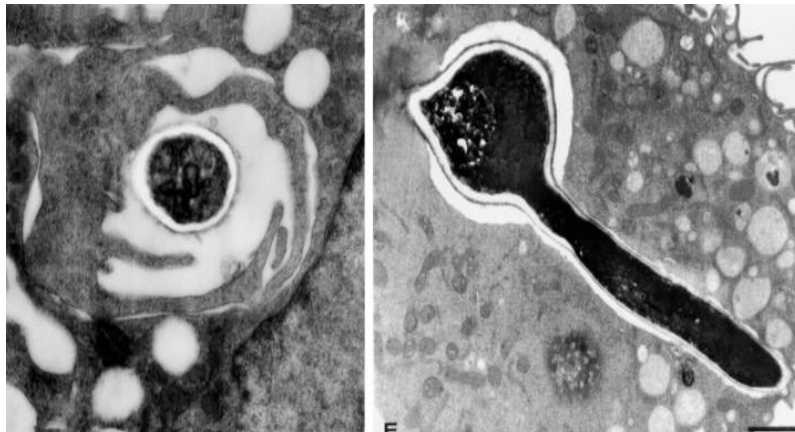


Imagen 10. Micrografía electrónica de transmisión que demuestra la fagocitosis de morfotipos de levadura (panel izquierdo) e hifas (panel derecho) de *C. albicans* por células dendríticas. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05397.x>

Cryptococcus neoformans:

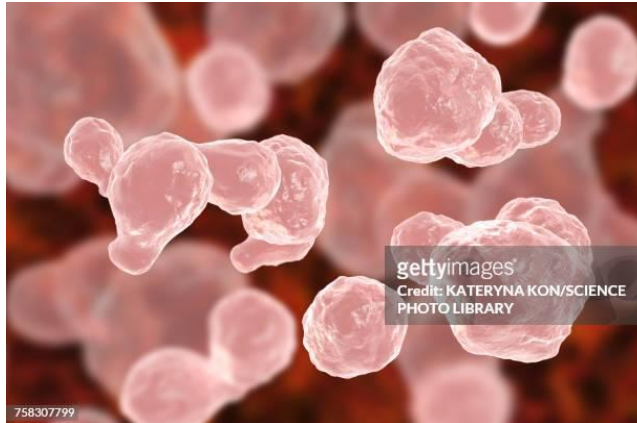


Imagen 11. Vista de la morfología de *Cryptococcus neoformans*
<https://goo.su/5UNVC0>

La criptococosis es una infección causada por el hongo *Cryptococcus Neoformans* (véase Imagen 11) que se encuentra en el medio ambiente. La infección se adquiere por inhalación del hongo y, en la mayoría de los casos, afecta los pulmones. Sin embargo, el hongo también puede diseminarse a otras partes del cuerpo.

Es una enfermedad oportunista, lo que significa que se presenta en personas con un sistema inmunológico debilitado. Las personas con VIH/SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades autoinmunes o que están tomando ciertos medicamentos tienen un mayor riesgo de contraer criptococosis.

Los síntomas de la criptococosis varían según la parte del cuerpo afectada. La infección pulmonar puede causar tos, fiebre, dolor en el pecho y dificultad para respirar. La infección diseminada puede causar síntomas como meningitis, confusión, convulsiones, visión borrosa y dolor de cabeza. ⁽¹⁴⁾

La inmunidad mediada por células (IMC) es esencial para prevenir la propagación de la criptococosis. Ambas subpoblaciones de linfocitos (CD4+ y CD8+) desempeñan un papel importante en la eliminación de la levadura cuando está localizada. La efectividad

de la IMC se basa en dos funciones clave: la proliferación de linfocitos y la liberación de citoquinas, que ayudan a neutralizar o eliminar a los microorganismos. La respuesta inmunológica específica está determinada por un conjunto de citoquinas producidas por las células T CD4+ (Th). Las Th1 producen IFN-g e IL-2, que impulsan la respuesta inmunológico celular al activar las células T y estimular los fagocitos del huésped, mientras que las Th2 producen IL-4 e IL-10, que inhiben la función de los macrófagos. La IL-4 también estimula las células B que producen anticuerpos. Una respuesta equilibrada de Th parece ser crucial para resolver con éxito la infección. Por lo tanto, es fundamental que una persona cuente con un sistema inmunológico competente capaz de eliminar cualquier agente extraño que entre en el cuerpo humano. ⁽¹⁵⁾

ZIGOMICETOS:

Las Zigomicosis son infecciones causadas por hongos de la clase Zigomicetos, específicamente del orden Mucorales, que posee seis familias de interés clínico, (*Mucoraceae*, *Cunninghamellaceae*, *Saksenaeaceae*, *Syncephalastraceae*, *Mortierellaceae* y *Thamniaceae*). Las infecciones por Mucorales, conocidas como Mucormicosis, pueden afectar diversas áreas del cuerpo, incluyendo el tracto respiratorio, la piel y otros órganos. Entre las manifestaciones más comunes se incluyen infecciones rinocerebrales, pulmonares, gastrointestinales, cutáneas y diseminadas.



Imagen 12 Fotografía al microscopio del hongo *Rhizopus oryzae*
<https://goo.su/hzUdF>

El hongo *Rhizopus oryzae* (véase Imagen 12.) es el más común de los Mucorales, seguido por *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans* y *Rhizomucor pusillus*.⁽¹²⁾

Poco después de la inhalación de estos microorganismos, son recibidos por los macrófagos bronco-alveolares, estas células se adhieren a las esporas fúngicas y las ingieren para evitar que germinen. En entornos de laboratorio, se ha observado que la presencia de suero es necesaria para que los macrófagos ejerzan su función fungicida. La eliminación de los hongos en el interior de los macrófagos se lleva a cabo mediante mecanismos que implican la generación de sustancias oxidativas. Sin embargo, en individuos con diabetes y aquellos que reciben tratamientos con corticosteroides, la capacidad de los macrófagos para prevenir la germinación se ve comprometida. En el caso de pacientes diabéticos, ciertos elementos en el suero dificultan la adhesión de los macrófagos a las esporas, lo que a su vez favorece la germinación del hongo. Esto resalta la influencia significativa de los estados de salud específicos en la respuesta inmunológica frente a estas infecciones fúngicas.

Aunque los macrófagos no pueden eliminar por completo las hifas de los hongos, siguen siendo capaces de dañarlas mediante mecanismos que operan fuera de las células. Además, los neutrófilos, otro tipo de glóbulo blanco, desempeñan un papel fundamental al adherirse y extenderse sobre las superficies de las hifas, similar a lo que hacen cuando se encuentran con el hongo *Aspergillus*. En este proceso, la eliminación del hongo implica tanto mecanismos oxidativos como no oxidativos, lo que subraya la complejidad y diversidad de la respuesta inmunitaria ante estos patógenos. ⁽¹⁶⁾

Histoplasma capsulatum (Véase imagen 13) es un hongo patógeno que puede causar la enfermedad pulmonar histoplasmosis, y en ocasiones puede afectar otros órganos. La lucha del cuerpo humano contra esta infección implica varios componentes del sistema inmunológico.



Imagen 13. Micrografía de Cultivo de *Histoplasma Capsulatum*
<https://goo.su/5v7ez>

Cuando *Histoplasma capsulatum* invade el organismo, las células inmunológicas innatas como los macrófagos y los neutrófilos tratan de eliminar el hongo mediante procesos de fagocitosis. El hongo, sin embargo, ha desarrollado estrategias para sobrevivir y multiplicarse dentro de los macrófagos. Las células inmunitarias

detectan la presencia del hongo gracias a los receptores de reconocimiento de patrones, lo que desencadena una serie de señales que culminan en una respuesta inflamatoria, movilizand así a más células inmunitarias hacia el sitio de infección y liberando moléculas señalizadoras proinflamatorias.

En cuanto a la respuesta inmunológica adaptativa, las células T desempeñan un papel vital, en especial las células T helper 1, que producen la citocina IFN- γ para potenciar la capacidad de los macrófagos de erradicar el hongo. Adicionalmente, el organismo intenta contener la infección formando granulomas, que son estructuras encapsuladas que aíslan al patógeno. Aunque se produce una respuesta de anticuerpos, su efectividad en la protección contra la histoplasmosis todavía no se comprende completamente.

El estado inmunológico del individuo afectado también influye en el curso de la enfermedad, siendo las personas con sistemas inmunológicos comprometidos más susceptibles a formas graves de la histoplasmosis. Aquellas personas que han tenido contacto previo con el hongo pueden haber desarrollado una memoria inmunológica que les brinda cierta protección contra infecciones futuras.

Histoplasma capsulatum, por su parte, ha evolucionado para evadir la respuesta inmunológico, complicando así el control efectivo de la infección y, en algunos casos, haciendo necesario el uso de tratamientos antifúngicos, especialmente en individuos con sistemas inmunológicos debilitados o en casos de enfermedad diseminada. ⁽¹⁸⁾

BLASTOMICOSIS.

Biology of Blastomycosis

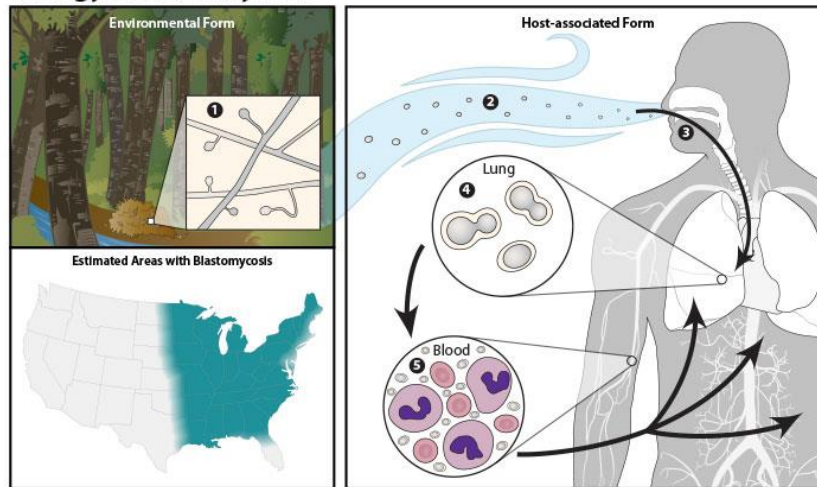


Fig. 10 Blastomycosis y su vía de entrada. <https://goo.su/GveWDj>

La blastomycosis es una afección pulmonar que se origina tras inhalar esporas del hongo dimorfo ***Blastomyces dermatitidis***. (véase Figura 10) Al ser inhaladas, estas esporas se transforman en levaduras invasivas de gran tamaño en los pulmones, y tienen la capacidad de quedarse en esa zona o distribuirse a través del torrente sanguíneo hacia distintos órganos del cuerpo, tales como la piel, la próstata, los testículos, los riñones, las vértebras, los tejidos subcutáneos, el cerebro, las membranas mucosas de la boca o nariz, la tiroides, los ganglios linfáticos y la médula ósea. El hongo causante, *Blastomyces dermatitidis*, se localiza en el suelo y en madera en proceso de descomposición, particularmente en áreas húmedas con vegetación descomponiéndose. La reacción típica del huésped frente a la infección por *B. dermatitidis* se manifiesta como una respuesta inflamatoria combinada, en la que se presentan agrupaciones de leucocitos polimorfonucleares y granulomas, que usualmente no son caseificantes, acompañados de histiocitos epiteloideos y células gigantes, principalmente de la variedad cuerpo extraño. En las fases iniciales de la infección, los leucocitos polimorfonucleares son las células predominantes y es

común hallar fácilmente los organismos. Con la formación de granulomas, la presencia de los organismos tiende a reducirse. En el caso de personas con sistemas inmunológicos comprometidos, se observa una abundante presencia de organismos en el tejido, con escasa o ninguna inflamación alrededor, mientras que en personas inmunocompetentes que experimentan una enfermedad de progresión rápida y fatal, la respuesta inflamatoria puede estar compuesta únicamente por neutrófilos. La afectación de la piel y las superficies mucosas se distingue por una hiperplasia pseudoepiteliomatosa destacada que, desde el punto de vista histológico, puede asemejarse al carcinoma de células escamosas, acompañada de la formación de microabscesos. ⁽¹²⁾

La Paracoccidioidomicosis (PCM) es una enfermedad fúngica sistémica originada por microorganismos termodimórficos del género *Paracoccidioides*. (véase imagen 14)



Imagen 14 Género *Paracoccidioides* y su morfología <https://goo.su/mlb7zAu>

Esta condición es nativa de América del Sur y Central, aunque se han identificado casos importados en América del Norte, Europa, África y Asia. El hongo vive en el suelo como un saprofito; tradicionalmente, la infección en humanos se da mediante las actividades agrícolas. Así, las modificaciones socioeconómicas recientes en América Latina, como es la disminución de la labor humana en la agricultura, han afectado directamente la epidemiología de la PCM.

Si bien la mortalidad asociada a la PCM es reducida, la morbilidad se incrementa considerablemente cuando las secuelas de su forma crónica se manifiestan en cerca del 50% de los pacientes, incluso con tratamiento. La ausencia de una detección clínica temprana con frecuencia conduce a una demora en el tratamiento. ⁽¹³⁾ La infección por PCM se contrae al respirar propágulos fúngicos presentes en el entorno, aunque solo entre el 1% y el 2% de las personas infectadas mostrará síntomas clínicos en su vida. Los que no presentan síntomas tienen la capacidad de controlar la replicación del hongo mediante una fuerte respuesta inmunológica

de tipo Th-1, la cual se caracteriza por la emisión de citocinas que activan a los macrófagos y las células TCD4+ y TCD8+, generando granulomas compactos. A esta fase se le denomina infección por PCM. De los individuos que pasan de tener la infección a manifestar la enfermedad, entre el 5% y el 25% exhiben una forma clínica aguda o subaguda de la PCM, en la que los patrones de respuesta inmunológico Th-2 y Th-9 activan a los linfocitos B, que a su vez producen altas concentraciones de IgA, IgE e IgG4 específicas del antígeno. El restante 75% al 95% de los casos transitará desde la etapa latente hasta la forma crónica de la enfermedad, usualmente tras alcanzar la cuarta década de vida.

La manifestación de la PCM crónica es gradual, y puede aparecer años después de la exposición a *Paracoccidioides*, especialmente cuando el paciente ya reside en zonas urbanas o fuera de las áreas endémicas. Principalmente afecta los pulmones, las membranas mucosas, la piel y, en ocasiones, los sistemas adrenal y nervioso central. En cerca del 90% de los pacientes, la manifestación principal de la PCM crónica es en los pulmones, presentando síntomas como tos, dificultad para respirar y expectoración de esputo. Un reciente estudio en un hospital brasileño reveló que el 59.6% de los pacientes con PCM presentaban lesiones orales ulceradas granulomatosas. Dichas lesiones orales pueden ser la primera manifestación física visible notada por el paciente, facilitando un diagnóstico temprano. No obstante, aun con tratamiento adecuado, los pacientes pueden desarrollar una forma residual de la PCM, a causa de la fibrosis en los órganos afectados. ⁽¹³⁾

2.3 Infecciones micóticas en el paciente geriátrico y sus manifestaciones clínicas.

Candidiasis Oral: La candidiasis oral, también conocida como candidiasis oral, es una infección causada por el crecimiento de colonias de *Cándida* que penetran en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped están comprometidas. Esta afección es común en adultos de edad avanzada, aunque la incidencia exacta es desconocida. Se sabe que ciertas situaciones, como la presencia de prótesis mucosoportadas, **xerostomía** o patologías asociadas, pueden aumentar la prevalencia de esta infección en personas mayores.

Los tipos clínicos más característicos incluyen la forma pseudomembranosa y la eritematosa (que puede afectar el paladar y la lengua). La evolución de la infección puede ser aguda o crónica dependiendo de la persistencia de los factores predisponentes. Además, es común que se presenten otros problemas bucales asociados, como estomatitis protética, queilitis angular, glositis romboidal y lengua vellosa.

Candidiasis pseudomembranosa. (véase imagen 15)



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

Imagen 15 https://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v31n3/original4_fig_1.jpg

Características de la Candidiasis Pseudomembranosa.

Característica	Descripción
Población Afectada	Lactantes, ancianos debilitados, personas mayores post tratamiento con antibióticos/corticoides, pacientes con enfermedades malignas o alteraciones inmunitarias.
Presentación	Aguda (menos de 15 días de evolución) o Crónica (persistente debido a factores predisponentes).
Síntomas en la Mucosa	Placas blanquecinas o amarillentas, suaves y cremosas, presentes en cualquier área de la mucosa bucal.
Apariencia de las Lesiones	Se asemejan a copos de nieve o coágulos de leche y pueden ser eliminadas por fricción, revelando mucosa normal o ligeramente enrojecida.
Diagnóstico	Presencia de micelios en muestras citológicas, diferencia de leucoplasia o líquen plano.
Sintomatología en Ancianos	Lesiones blancas intercaladas con áreas de mucosa eritematosa.

Síntomas Generales	Leve sintomatología que puede incluir pérdida del gusto, sabor desagradable en la boca y sensación de ardor o dolor.
Agente Causante	Principalmente <i>Candida albicans</i> .

Tabla 4. Candidiasis Pseudomembranosa. Autoría propia con texto modificado de (25)

Las manifestaciones clínicas en los(las) pacientes geriátricos, puede incluir los siguientes signos y síntomas (véase tabla

TABLA 5 Manifestaciones clínicas en pacientes geriátricos.

Signos y Síntomas	Descripción en Paciente Geriátrico
Placas Pseudomembranosas	Manchas blancas o placas cremosas en la mucosa oral que pueden desprenderse al rasparlas.
Eritema Subyacente	Enrojecimiento o inflamación de la mucosa debajo de las placas que puede ser doloroso.
Dolor e incomodidad	Sensación de ardor o dolor, especialmente durante la ingestión de alimentos ácidos o picantes.
Alteraciones del Gusto	Posible pérdida del gusto o alteraciones gustativas.
Dificultad para Comer	Dificultades en la masticación y deglución debido al dolor o a

	la sensación de tener la boca pastosa.
Sequedad Bucal	Sensación de boca seca que puede ser debida a la infección o a un flujo salival reducido.
Halitosis	Mal aliento que puede estar asociado con la infección.
Queilitis Angular	Grietas o fisuras en las comisuras de los labios, que pueden estar infectadas por la levadura.
Sensación de Boca Pastosa	Sensación de tener un recubrimiento espeso o pastoso en la boca.
Malestar General	En casos severos o no tratados, puede haber malestar general o fiebre baja.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas. Autoría propia con texto modificado de (26)

Candidiasis Eritematosa Aguda:

La candidiasis eritematosa aguda (véase imagen 16) es una forma de infección fúngica oral causada por la levadura *Candida*, y en pacientes geriátricos, puede presentar un cuadro clínico particular debido a factores como la inmunosenescencia, la presencia de prótesis dentales, y condiciones sistémicas subyacentes. A continuación, se describe el cuadro clínico típico de la candidiasis eritematosa aguda en el paciente geriátrico. (Véase tabla 6)



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

Img 16. https://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v31n3/original4_fig_1.jpg

Tabla 6. Manifestaciones sistémicas en lengua.

T	
Síntomas en el Dorso Lingual	Depapilación de la mucosa lingual y dolor al ingerir alimentos ácidos, picantes o calientes.
Dolor	Es la única variedad de candidiasis bucal que produce auténtico dolor.
Denominación Específica	"Lengua dolorosa antibiótica", relacionada con el uso de antibióticos de amplio espectro o de larga duración (especialmente amoxicilina con ácido clavulánico).(15)

Tabla 6. Cuadro clínico en adultos mayores con candidiasis eritematosa aguda. Autoría propia con texto modificado de (33)

Glositis/ Palatitis Candidiasica Eritematosa Crónica.

Se presenta principalmente de dos formas (véase Imagen 17 y 18): como una inflamación crónica del paladar (palatitis) y de la lengua (glositis), ambas asociadas a infecciones por Cándida. (Véase tabla 7)

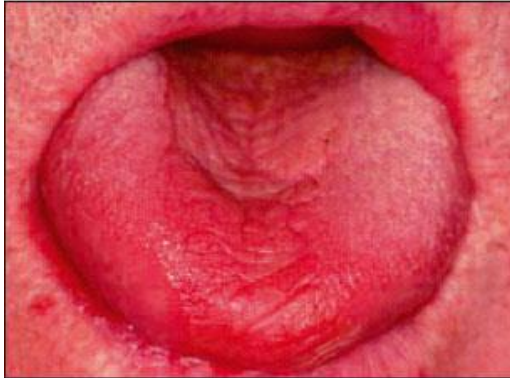


Fig. 4. Glositis candidiásica eritematosa crónica.

Imagen 17. Paciente con Glositis candidiásica crónica.

https://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v31n3/original4_fig_1.jpg



Fig. 3. Candidiasis eritematosa crónica del paladar.

Imagen 18 Paciente que presenta Candidiasis eritematosa en la zona del paladar

https://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v31n3/original4_fig_1.jpg

Tabla 7. Manifestaciones clínicas de palatitis y glositis en pacientes adultos mayores.

Tipo	Condiciones Asociadas	Síntomas Clínicos	Notas Adicionales
Palatitis candidiásica eritematosa crónica	Inmunosupresión, infección por VIH, EPOC, asma, uso de aerosoles	Mucosa palatina enrojecida, atrofia mucosa, alteraciones del gusto, mal sabor de boca	Asintomático, no común motivo de consulta
Glositis candidiásica eritematosa crónica	Xerostomía, asociación con palatitis candidiásica eritematosa crónica	Áreas lisas rojizas en la lengua, pérdida de papilas filiformes, alteración del gusto, posible escozor	Síntomas escasos, puede presentar patrón en espejo

Tabla 7. **Glositis Candidiásica Eritematosa Crónica.** Autoría propia con texto modificado de (33)

Candidiasis hiperplásica crónica:



Figura 1. Lesión exofítica de grandes dimensiones en cara ventro-lateral de lengua izquierda.
Figure 1. Large exophytic lesion on the left ventro-lateral side of the tongue

Imagen 19. <https://scielo.isciii.es/img/revistas/maxi/v28n3/191fg1.jpg>

También conocida como leucoplasia candidiásica, es una variante infrecuente de la candidiasis. Se distingue por placas blancas resistentes al raspado, que tienden a persistir y comúnmente se ubican en las mucosas yugales, particularmente en la zona detrás de las comisuras de la boca, así como en la lengua, labios y paladar. (véase imagen 19) Estas lesiones a menudo aparecen de forma simétrica y tienen una forma triangular con la base hacia el frente de la boca y el vértice hacia atrás. Se identifican dos variantes clínicas: una homogénea, que aparece como una mancha blanca, plana, uniforme y generalmente sin dolor, y otra nodular, que se presenta con nódulos blancos sobre un fondo rojizo y puede causar dolor. La biopsia es recomendada para esta forma de candidiasis, ya que clínica e histológicamente no se puede distinguir de la leucoplasia y sólo un buen resultado con tratamiento antifúngico puede confirmar el diagnóstico de candidiasis.^(15,22)

Lesiones orales comúnmente asociadas a candidiasis:

Estomatitis subprótesis, o estomatitis protética:

Es importante considerar que puede ser el resultado de un mal ajuste de la prótesis, una higiene deficiente de la misma, o la

acumulación de placa microbiana que favorece la sobreinfección por hongos como *Cándida*. (véase imagen 20)



Imagen 20 Estomatitis Protética con sobreinfección candidiásica.
https://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v31n3/original4_f

Tabla 8. Características de la estomatitis subprótesisica.

Categoría	Descripción
Definición	Inflamación de la mucosa debajo de las prótesis dentales
Edad promedio afectada	50 años
Género con mayor prevalencia	Femenino
Factores de riesgo	Higiene deficiente, uso constante de prótesis, mal ajuste, micro traumas, diabetes
Prevalencia	11-77.4% en portadores de prótesis removibles; mayor en portadores de prótesis completas
Agente etiológico principal	<i>Cándida</i> , en especial <i>C. albicans</i> serotipo A

Manifestaciones clínicas	Eritema, edema, hiperplasia, formaciones nodulares, ulceraciones en estadios avanzados
Tipos según Newton (1962)	I: Punteado rojizo localizado; II: Eritema generalizado; III: Hiperplasia papilar inflamatoria
Tratamiento	Antifúngicos
Complicaciones potenciales	Infecciones sistémicas en individuos inmunodeprimidos

Tabla 8. Características de la estomatitis subprótesis. Autoría Propia con texto modificado de (31)

Tabla 9 . Manifestaciones clínicas de la estomatitis protésica

Característica Clínica	Descripción
Eritema (enrojecimiento)	Enrojecimiento debajo de la prótesis dental, especialmente en el paladar y en la mandíbula si la dentadura es completa.
Edema (hinchazón)	Puede haber un leve a moderado edema en la zona de contacto con la prótesis.
Sensación de ardor o quemazón	Los pacientes suelen reportar una sensación de ardor, especialmente durante la masticación o al ingerir alimentos ácidos o picantes.
Placas blanquecinas pseudomembranosas	Pueden aparecer depósitos blanquecinos que se adhieren a la mucosa debajo

	de la prótesis, que al ser removidos dejan una superficie eritematosa.
Malestar general en la mucosa bucal	Sensación de malestar en toda la mucosa que entra en contacto con la prótesis.
Mal aliento (halitosis)	Puede haber un mal olor proveniente de la boca debido al crecimiento excesivo de Cándida y otras bacterias.
Sabor desagradable	Los pacientes pueden quejarse de un sabor desagradable persistente.
Fisuras o úlceras en la mucosa	En casos graves, pueden formarse fisuras o úlceras en la mucosa afectada.
Dificultad para usar la prótesis	Incomodidad o dolor al usar la prótesis dental, lo que puede llevar al paciente a evitar usarla.
Cambios en la adaptación de la prótesis	Inflamación y edema subyacentes pueden provocar que la prótesis dental ya no se adapte correctamente, causando más traumatismo y perpetuando el ciclo.

Tabla 9 . Manifestaciones clínicas de la estomatitis protésica. Autoría propia con texto modificado de (31)

Queilitis comisural o angular por Cándida.



Imagen 21, paciente con queilitis angular de origen candidiásico.

<https://goo.su/zzPB>

La queilitis angular, también conocida como boqueras o estomatitis angular, es una afección inflamatoria que se presenta en las comisuras de la boca y puede ser particularmente común en pacientes geriátricos. Factores que pueden predisponer a la queilitis angular en los ancianos incluyen la pérdida de la verticalidad oclusal (debido a la pérdida de dientes y al uso de prótesis dentales inadecuadas), disminución del flujo salival, y deficiencias nutricionales (como la deficiencia de hierro y de vitaminas del complejo B). Además, la presencia de *Candida spp.* puede contribuir a la infección y agravamiento de las lesiones. El tratamiento de la queilitis angular puede requerir tanto el manejo de la infección subyacente como la corrección de los factores predisponentes. (véase tabla 10)

Tabla 10 Características de la queilitis angular

Categoría	Descripción
Definición	Lesiones en las comisuras de la boca conocidas como boquera o perleche.
Características	Erosiones, fisuras, grietas y costras en las comisuras labiales, usualmente bilaterales.
Sintomatología	Puede variar desde dolor intenso hasta molestias leves.
Agentes frecuentemente aislados	Levaduras y estafilococos.
Tratamiento	Antimicrobianos, aunque las lesiones pueden recurrir tras finalizar el tratamiento.
Factores predisponentes	Pérdida de dimensión vertical en portadores de prótesis, deficiencias de riboflavina, hierro y ácido fólico.
Asociación con otras condiciones	A menudo se presenta con estomatitis protésica asociada a Cándida.
Clasificación de Ohman	Tipo I: Localizada; Tipo II: Fisurada; Tipo III: Fisuras intensas; Tipo IV: Eritematosa.

Tabla 10 Características de la queilitis angular. Autoría propia con texto modificado de (31)

Glositis Romboidal Media:



Imagen 22 Glositis Romboidal Media.
 data:image/jpeg;base64,/9j/4AAQSkZJRgABAQAAQABAAD/LwzywyKFe24nBvqvN/

Tabla 11 Otras condiciones asociadas a *Candida spp.*

Condición	Asociación con <i>Candida</i>	Prevalencia y Demografía	Diagnóstico	Características
Glositis romboidal media (véase Img. 22)	Posible asociación	0.2-3.0%, más frecuente en hombres	Clínico, con confirmación histopatológica	Zona romboidal roja en el dorso de la lengua, ausencia de papilas filiformes
Lengua negra vellosa	Comúnmente asociada	Frecuente en hombres ancianos	Clínico	Papilas filiformes alargadas con vellosidades oscuras
Candidiasis mucocutánea crónica	Principal manifestación	Aparece después de los 55 años	Clínico, con confirmación histopatológica	Afecta extensas áreas de piel,

(forma difusa)		años, rara a	mucosa oral y uñas
----------------	--	--------------	--------------------

Tabla 11. Otras condiciones asociadas a *Candida spp.* Autoría propia con texto modificado de (33)

Aunque la mayoría de los casos de candidiasis oral se diagnostican clínicamente, es importante confirmar la presencia de *Cándida* en la mucosa oral, y la técnica de elección para esto es el frotis. Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental asegurarse de que se trate de una candidiasis oral, identificar el tipo clínico y los factores predisponentes relacionados con la infección. En el caso de adultos mayores, es crucial abordar situaciones como la poli farmacología, la xerostomía, enfermedades crónicas y el uso de prótesis mucosoportadas. ⁽¹⁵⁾

Factores de Riesgo en adultos mayores:

Uso de Prótesis Dentales: Sobre todo si no se limpian adecuadamente o no se retiran por la noche.

Xerostomía: Boca seca, que puede ser causada por medicamentos, enfermedades sistémicas o disminución del flujo salival con la edad.

Inmunosenescencia: Debilitamiento natural del sistema inmunológico con la edad.

Enfermedades Crónicas: Como diabetes, que pueden alterar el equilibrio de la flora bucal y disminuir la resistencia a las infecciones.

Uso de Medicamentos: Como antibióticos y corticosteroides, que pueden alterar la flora bucal y reducir las defensas locales.

Aspergilosis Oral .

ASPERGILOSIS MUCO-CUTÁNEA: Los Aspergilos son organismos fúngicos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. En individuos sanos, tienden a actuar como saprófitos, colonizando superficies mucosas como las de los senos paranasales, el tracto respiratorio superior e inferior, el conducto auditivo externo y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, en ciertas situaciones, pueden comportarse como agentes patógenos, especialmente en pacientes con sistemas inmunológicos debilitados. En estos casos, la infección por Aspergilos es la infección fúngica oportunista más común después de la candidiasis (Img 23).⁽¹⁷⁾

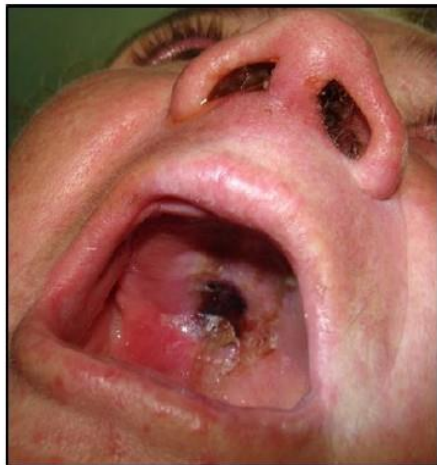


Figura 4. Placa infiltrada en paladar con área ulceronecrotica.

Imagen 23 Lesión en el paladar por Aspergilosis.

<http://scielo.iics.una.py/img/revistas/anales/v49n2/2a09f4.jpg>

Tabla 12 Aspergilosis, características clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Infección	Métodos de Diagnóstico	de Características	o Tratamiento
Aspergilosis Mucocutánea	- Histopatología (granulomas, hifas septadas, ángulo de 45°)	- Lesiones cutáneas pueden comenzar como papulopústulas, nódulos, ulcerarse y necrosarse.	- Primera línea: Voriconazol
	- Cultivo de biopsia técnica estéril	- Afectación primaria por inoculación directa secundaria diseminación hematógena contigüidad.	- Segunda línea: Anfotericina B o desoxicolato o liposomal, caspofungina, micafungina, posaconazol, itraconazol.
	- Identificación de especies estudio morfológico molecular	- Ulceras necróticas con costras negras en áreas como nariz y piel suprayacente	- Desbridamiento y resección quirúrgica en casos

		puente nasal en aislados si caso de sinusitis. la situación hematológica lo permite.
		- <i>Aspergillus fumigatus</i> es la especie más frecuente en aspergilosis cutánea secundaria. Reducir o eliminar más factores de riesgo inmunosupresores, uso de factor estimulante de granulocitos y macrófagos, y en algunos casos interferón gamma.

Tabla 12 Aspergilosis y características. Autoría propia modificada de (32)

Histoplasmosis Oral

Descripción: Causada por *Histoplasma capsulatum*. La infección primaria suele ser pulmonar, pero puede diseminarse a la boca.

Manifestaciones Clínicas: Úlceras bucales (véase Imagen 24), aunque son raras.

Factores de Riesgo en Ancianos:

Inmunosenescencia: Debilitamiento del sistema inmunológico debido a la edad.

Enfermedades Crónicas: Que pueden debilitar la resistencia del cuerpo a las infecciones.



Imagen 24 Lesión en mucosa oral por *Histoplasma Capsulatum*.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000100016

Tabla 13 Características clínicas en pacientes con Histoplasmosis.

Característica Clínica	Descripción
Úlceras bucales	Lesiones ulcerativas dolorosas, a menudo con bordes definidos y base granulomatosa.
Masa o lesión granulomatosa	Presencia de masas nodulares o lesiones granulomatosas que pueden ser similares a neoplasias.
Eritema	Enrojecimiento de la mucosa

	circundante a la lesión.
Dificultad para comer y deglutir	Molestias o dolor al tragar o masticar debido a las lesiones orales.
Sangrado en la lesión	Sangrado espontáneo o con el roce de las úlceras.
Linfadenopatía	Inflamación de los ganglios linfáticos cervicales o submandibulares.
Dolor en la lesión	Sensibilidad o dolor en la zona afectada.
Malestar general y síntomas sistémicos	Fiebre, pérdida de peso o cansancio, si hay diseminación sistémica.
Síntomas respiratorios (si hay afectación pulmonar)	Tos, dificultad para respirar, o dolor en el pecho si la infección se disemina a los pulmones.
Pérdida de dientes	Movilidad o pérdida de dientes si la infección afecta el periodonto.

Tabla 13 Características de Histoplasmosis. Autoría propia con texto modificado de (37)

Criptococosis Oral:



Imagen 25, Lesión en paladar por *Cryptococcus neoformans*. <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQxskBQAa06Tb63g1KuQOO3QiuVCVSUGDDrhp8nOA520BybRiswfd76goQgmI3S8FHHguU&usqp=CAU>

Descripción: Infección causada por *Cryptococcus neoformans*. Aunque es más común en personas con VIH/SIDA, los ancianos también pueden estar en riesgo debido a la inmunosenescencia.

Manifestaciones Clínicas: Úlceras, nódulos o masas en la boca. (véase imagen 25)

Factores de Riesgo en Ancianos:

Debilidad del Sistema Inmunológico: Debido a la edad o a enfermedades crónicas.

Tabla 14. Criptococosis Oral y sus características.

Aspecto	Información Detallada
Población afectada	Principalmente personas con inmunosupresión, especialmente pacientes con SIDA (marcadora de VIH).
Incidencia	Aprox. 15% en pacientes con SIDA. VIH es el principal factor de riesgo (80%).
Vía de infección	Inhalatoria para infecciones pulmonares y sistémicas; cutánea por inoculación

	directa, diseminación interna o contigüidad.
Patogenicidad	Cápsula del hongo que impide la fagocitosis y enzima fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo.
Presentaciones clínicas	1. Criptococosis cutánea primaria (CCP) - por inoculación directa.
	2. Criptococosis cutánea secundaria (CCS) - por diseminación endógena o contigüidad.
Síntomas comunes	Meningoencefalitis y afectación pulmonar; lesiones cutáneas en 10-20% de los casos.
Diagnóstico	Tinta china, cultivos en agar Sabouraud, examen microscópico, histopatología, ELISA para antígeno capsular.
Manifestaciones cutáneas	Lesiones variadas como pápulas, placas, nódulos, úlceras, entre otras. Las lesiones pueden indicar enfermedad sistémica.
Tratamiento	Depende del tipo de criptococosis y el estado inmunológico del paciente; antifúngicos poliénicos como Anfotericina B han reducido la

Tabla 14. Criptococosis Oral y sus características. Autoría propia con texto modificado de (35)

Mucormicosis Oral

MUCORMICOSIS: La mucormicosis es una enfermedad poco común pero muy grave y progresiva, causada por hongos de la familia *Mucoraceae*, y fue descrita por primera vez en 1885. Afecta principalmente a individuos con sistemas inmunitarios debilitados y condiciones preexistentes como diabetes, falla renal o hepática, inmunosupresión, entre otras. La forma más común es la rinocerebral, particularmente peligrosa en personas con diabetes descompensada, inmunosupresión y drogadicción intravenosa. (véase imagen 26)

Factores de Riesgo en Adultos mayores:

Diabetes no controlada: Es un factor de riesgo significativo para la mucormicosis.

Inmunodepresión: Debido a enfermedades crónicas o medicamentos inmunosupresores.



Imagen 26 Lesión intraoral por mucormicosis.

https://scielo.isciii.es/img/revistas/maxi/v36n2/caso_clinico1_f2.jpg

Tabla 15 Mucormicosis y sus características.

Aspecto	Detalles
Enfermedad	Mucormicosis (también conocida como zigomicosis o <i>phycomycosis</i>)
Agente Causal	Hongos de la familia Mucoraceae, orden mucorales.
Prevalencia	Baja, pero con alta mortalidad y progresión rápida.
Historia	Descrita en 1885 por Paltauf.
Factores de Riesgo	Diabetes, falla renal/hepática, inmunosupresión, quimioterapia, leucemia, neutropenia, desnutrición, politraumatismo, corticosteroides, drogadicción, VIH/SIDA, tuberculosis, quemaduras extensas.
Síntomas Iniciales	Similares a rinosinusitis aguda bacteriana.
Presentación Clínica	Rinocerebral es la más común y grave, inicia en nariz y senos paranasales. (IMG 19)
Transmisión	Inhalación, ingestión, y contacto directo (percutáneo) de las esporas. No se transmite de persona a persona.

Tabla 15 Mucormicosis y sus características . Autoría propia con texto modificado de (30)

3.- Manejo odontológico de micosis oral en pacientes geriátricos.

El proceso de diagnóstico del paciente debe comenzar tan pronto como este llegue a la clínica dental. El dentista debe tomar notas desde el primer momento en que observa al paciente, abarcando aspectos como su apariencia física, estado nutricional, postura, actitud y comportamiento, ya que estos detalles pueden proporcionar pistas cruciales durante la evaluación y diagnóstico. Tratar con pacientes geriátricos, que suelen tener una historia más extensa de enfermedades crónicas y a menudo experimentan dificultades al expresarse o responder preguntas, requiere un mayor tiempo durante la consulta en comparación con pacientes regulares. La comunicación efectiva es esencial. Algunos pacientes mayores pueden tener problemas de audición o cognitivos. Hablar despacio, claramente y utilizando un lenguaje sencillo es importante. También es útil confirmar que el paciente ha entendido la información proporcionada.

3.1 Diagnóstico.

Para lograr un diagnóstico preciso de las lesiones micóticas en la cavidad oral, es esencial seguir un enfoque metódico que englobe la evaluación clínica y pruebas de laboratorio. A continuación, se describen los pasos recomendados basados en diversas fuentes:

Examen Micológico Detallado:

Se debe llevar a cabo una evaluación minuciosa que incluya la revisión de la historia epidemiológica, clínica y antecedentes personales relevantes del paciente.

Es necesario realizar un examen directo de las lesiones, y en casos necesarios, proceder a la obtención de biopsias y/o cultivos para identificar el agente patógeno ⁽²⁰⁾

Identificación del Agente Causante:

Aunque la mayoría de las micosis orales son causadas por levaduras del género *Candida*, especialmente *Candida albicans*, es importante tener en cuenta que existen otras especies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, entre otras, que también pueden provocar infecciones. ⁽²⁰⁾

Factores Predisponentes:

Se debe reconocer que *Candida spp.* es normalmente un habitante de la cavidad oral. Sin embargo, bajo ciertos factores predisponentes como inmunodeficiencias, uso de antibióticos de amplio espectro, diabetes, etc., puede proliferar y causar infección. ⁽²⁰⁾

Pruebas Diagnósticas:

En la mayoría de los casos, una evaluación clínica es suficiente para establecer un diagnóstico preliminar. Las lesiones pueden ser identificadas mediante una inspección visual.

En situaciones dudosas, se puede recurrir a un frotis para identificar *Candida* a través de un cultivo. Una prueba como Dentocult CA es apropiada para el diagnóstico en consultas. ⁽²¹⁾

Para una identificación más detallada, se puede realizar un cultivo en un medio adecuado, como el agar Sabouraud glucosado, que permite el crecimiento del patógeno y su posterior identificación.⁽²¹⁾

Diagnóstico Diferencial:

Para las formas pseudomembranosas, es esencial determinar si las placas blancas son removibles, lo cual sería indicativo para descartar condiciones como la leucoplasia o el líquen oral.

Las formas eritematosas deben ser distinguidas de otras condiciones como la lengua geográfica o la ferropenia.

En el caso de las formas crónicas hiperplásicas, es crucial diferenciarlas de la leucoplasia y otras lesiones que puedan parecer similares

3.2 Plan de tratamiento y Pronóstico.

La planificación del tratamiento para pacientes ancianos debe ser integral, considerando aspectos médicos, psicológicos, estomatológicos, gerontológicos y geriátricos. Es crucial evaluar los deseos y expectativas del paciente, la gravedad y tipo de sus necesidades de tratamiento, su capacidad para manejar el estrés y realizar una higiene bucal adecuada, su situación socioeconómica, y la viabilidad de aplicar tratamientos preventivos y conservadores. Además, se debe considerar la competencia y actualización profesional del odontólogo y el impacto potencial del tratamiento en la calidad de vida del paciente. El pronóstico, que puede ser favorable, reservado o desfavorable, depende de varios factores como la condición del paciente, su adherencia al tratamiento, el tipo y progreso de enfermedades, y la oportunidad del diagnóstico y tratamiento. Dado que el cuidado del adulto mayor es multidisciplinario e interdisciplinario, en algunos casos es necesario consultar con geriatras, psicólogos, o especialistas en estomatología.

Tipo de Medicamento	Nombre del Medicamento	Usos Terapéuticos	Farmacología Clínica y Consejos
Polienos	Deoxicolato de anfotericina B (C-AMB)	<i>Candidiasis invasiva, Aspergilosis invasiva, Blastomycosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, Criptococosis, Mucormycosis, Esporotricosis,</i> Terapia empírica en huésped inmunocomprometido	Nefrotoxicidad significativa, reacciones agudas. Mejor tolerancia en neonatos prematuros.
	Dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD) (no en EE.UU.)	-	Menos nefrotóxicas que C-AMB, reacciones de infusión más altas que L-AMB.
	Anfotericina B liposomal (L-AMB)	-	-
	Complejo lipídico de anfotericina B (ABLC)	-	-
Pirimidinas	Flucitosina	<i>Criptococosis</i> (con anfotericina B)	Resistencia limitada como terapia

			única, ajuste de dosis en función renal disminuida, toxicidad (depresión de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia).
Imidazoles	Ketoconazol	-	-
Triazoles			
	Itraconazol	Aspergilosis invasiva, Blastomycosis, Coccidioidomycosis, Histoplasmosis, <i>Pseudoallescheriasis</i> , Esporotricosis, Tiña, Onicomycosis	Inhibidor de CYP3A4, hepatotóxico, contraindicado en embarazo.
	Fluconazol	Candidiasis invasiva, Criptococosis, Coccidioidomycosis, Profilaxis y terapia empírica en huésped inmunocomprometido	Concentraciones plasmáticas iguales oral o IV, CSF 50-90% de Cp., inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9, contraindicado en embarazo.
Equinocandinas	Caspofungina y micafungina	Terapia empírica en huéspedes inmunocomprometidos, candidiasis invasiva	Dosis ajustada en casos de insuficiencia hepática.
Griseofulvina	Griseofulvina	Tiña, onicomycosis	Absorción y

	a		inducción de enzimas hepáticas.
Alilaminas	Terbinafina	Tiña, onicomicosis	Biodisponibilidad y tiempo de eliminación en el cuerpo.
Agentes activos contray microsporidios y Pneumocystis	Albendazol y fumagilina	Infecciones por Microsporidia	Mecanismo de acción y uso en pacientes inmunocomprometidos.
	Trimetoprim-sulfametoxazol y pentamidina	Prevención de neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> en pacientes que no toleran otros medicamentos específicos	
Agentes Antimicóticos Tópicos	Imidazoles y triazoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol, etc.), y tavaborol	Diversas infecciones de la piel y las uñas	Información sobre la forma de presentación y aplicación.

Tabla 16. Principales antifúngicos orales, tópicos y su posología. Autoría propia con texto modificado de (41)

3.3 Propuesta de protocolo de atención en odontología para el manejo de micosis recidivantes.

Protocolo Priorizando el Manejo de Infecciones Micóticas en Pacientes Geriátricos en Consulta Dental:

Fase 1: Preparación y Recepción del Paciente

- Recepción del Paciente: Acoger al paciente de manera cálida y asegurar una comunicación efectiva adaptada a sus necesidades.
- Preparación del Entorno: Ajustar la clínica y la silla dental para maximizar la comodidad y accesibilidad del paciente.

Fase 2: Evaluación Integral enfocada en Infecciones Micóticas

- Historial Médico y Dental Detallado: Incluir preguntas específicas sobre episodios previos de infecciones micóticas y tratamientos utilizados.
- Inspección Cuidadosa de Lesiones Orales: Realizar un examen oral detallado enfocado en identificar signos de infecciones micóticas, como placas blanquecinas o enrojecimiento.

Fase 3: Diagnóstico y Planificación del Tratamiento de Infecciones Micóticas

- Confirmación del Diagnóstico de Infección Micótica: Basarse en los hallazgos clínicos y, si es necesario, solicitar pruebas adicionales.
- Comunicación sobre Infecciones Micóticas y Tratamiento: Explicar al paciente y a sus cuidadores sobre la naturaleza de la infección micótica y la importancia del tratamiento.
- Prescripción de Tratamiento Antimicótico: Elegir y prescribir el medicamento antimicótico más adecuado,

considerando interacciones medicamentosas y sensibilidad del paciente.

- Instrucciones de Uso de Medicamentos: Dar instrucciones claras sobre la administración del tratamiento antimicótico.

Fase 4: Prevención y Educación en Infecciones Micóticas

- Instrucciones de Higiene Oral Mejoradas: Enfatizar la importancia de la higiene oral en la prevención de infecciones recurrentes, incluyendo el cuidado de prótesis dentales si las hay.
- Consejos de Dieta y Estilo de Vida: Asesorar sobre cambios en dieta y estilo de vida que pueden reducir el riesgo de infecciones micóticas recurrentes.

Fase 5: Tratamiento Dental General

- Evaluación Oral General: Una vez abordada la infección micótica, proceder con la evaluación general de la salud oral.
- Planificación del Tratamiento Dental General: Desarrollar y comunicar un plan de tratamiento dental adaptado a las necesidades del paciente, incluyendo aspectos como caries, enfermedad de las encías, y otros problemas orales.

Fase 6: Seguimiento y Mantenimiento

- Monitoreo de la Infección Micótica: Programar visitas de seguimiento para asegurar la resolución de la infección micótica.
- Visitas de Control Dental Regular: Establecer un calendario para visitas regulares de seguimiento dental, incluyendo limpiezas y chequeos.
- Reevaluación Continua: Estar preparado para ajustar el tratamiento tanto de la infección micótica como de otras condiciones dentales según sea necesario.

DISCUSIÓN.

Los mecanismos y cambios en la respuesta inmunológica del paciente adulto mayor para poder recomendar un protocolo o guía a seguir para su atención en el sillón dental enfocada en sus padecimientos y requerimientos. Es posible que en individuos de edad avanzada el organismo presente una respuesta inmunológica deficiente al presentarse un deterioro celular progresivo en este tipo de pacientes, y por ello mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades relacionadas con la inmunidad, con lo que podrían presentar lesiones relacionadas a infecciones micóticas en la cavidad oral que le impidan una correcta higiene y nutrición ya que estas lesiones suelen ser dolorosas, aumentando así su riesgo a presentar problemas de tipo dental. Así mismo, los pacientes geriátricos a menudo toman múltiples medicamentos, lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas y efectos secundarios. El manejo de estos efectos, especialmente en el contexto de tratamientos antifúngicos, es un desafío clave, ya que la resistencia a los medicamentos antifúngicos está aumentando, lo que representa un desafío significativo, especialmente en pacientes geriátricos con sistemas inmunológicos comprometidos.

CONCLUSIONES.

Hasta un 40% de la población tiene cepas fúngicas que normalmente existen como parte de la flora saprofita en la mucosa oral. Estos hongos pueden convertirse en patógenos bajo ciertas condiciones del huésped. Por ejemplo, las personas que usan prótesis dentales removibles o que fuman tienen un mayor riesgo. Cualquier factor que altere la mucosa, rompa las barreras naturales, o disminuya las defensas del huésped puede llevar a una infección oportunista. *Candida albicans* es el agente más común en las micosis orales, siendo responsable de gran parte de las infecciones en comparación con otras especies similares.

Este trabajo ha explorado la compleja interacción entre la respuesta inmunológica, particularmente en el contexto de la inmunosenescencia, y la prevalencia de infecciones fúngicas de la mucosa oral en pacientes geriátricos. Este análisis multidisciplinario, que abarca la inmunología, la micología y la gerontología, revela cómo el envejecimiento del sistema inmunológico aumenta la susceptibilidad a estas infecciones, resaltando la importancia de un entendimiento profundo de los mecanismos inmunológicos específicos afectados por la edad.

Los desafíos en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas en la población geriátrica, incluyendo la resistencia a los antifúngicos y la gestión de efectos secundarios en un contexto de polifarmacia, subrayan la necesidad de enfoques personalizados y mejorados en la atención geriátrica. La prevención, a través de una mejor higiene oral y control de los factores de riesgo, y la educación dirigida tanto a cuidadores como a profesionales de la salud, juegan un papel fundamental en la reducción de la incidencia y gravedad de estas infecciones. La necesidad de nuevos antifúngicos y estrategias terapéuticas, como las terapias

inmunomoduladoras, es imperativa. Las futuras investigaciones deben centrarse en el desarrollo de estos tratamientos, considerando la variabilidad individual en la respuesta inmunológica y las comorbilidades. Además, la creación de modelos de investigación más representativos de la población geriátrica facilitará una mejor comprensión de la interacción entre la inmunosenescencia y las infecciones fúngicas, y cómo se pueden abordar de manera más efectiva. En conclusión, este trabajo destaca la importancia crítica de un enfoque holístico y multidisciplinario en la comprensión y el tratamiento de las infecciones fúngicas orales en pacientes geriátricos. Al avanzar en la comprensión científica y mejorar las estrategias de tratamiento y prevención, se puede mejorar significativamente la calidad de vida de esta población vulnerable.

GLOSARIO:

MORBILIDAD: La morbilidad se refiere a la prevalencia o frecuencia de enfermedades en una población. La inmunidad juega un papel crucial en la reducción de la morbilidad al proteger contra diversas enfermedades.

INMUNOSENESCENCIA: La inmunosenescencia se refiere al deterioro progresivo del sistema inmunológico con la edad. Comprender este proceso es esencial para abordar los desafíos inmunológicos en la población anciana.

PATÓGENO: Un patógeno es un agente que causa enfermedad o daño al huésped. El sistema inmunológico se activa para defenderse contra patógenos invasores.

ANTÍGENO: Un antígeno es una sustancia que provoca una respuesta inmunitaria. Puede ser parte de un patógeno, células cancerosas o incluso sustancias extrañas.

ALÉRGENO: Un alérgeno es una sustancia que desencadena una reacción alérgica en individuos sensibles. La respuesta inmunitaria en este caso es exagerada y perjudicial para el organismo.

MEMORIA INMUNOLÓGICA: La memoria inmunológica es la capacidad del sistema inmunológico para recordar encuentros previos con antígenos, lo que mejora la respuesta inmune ante una exposición repetida.

GERODONTOLOGÍA: La gerodontología se centra en los aspectos dentales y bucales relacionados con el envejecimiento. La inmunidad oral es crucial en esta disciplina para mantener la salud bucal en personas mayores.

MICROBIOMA: El microbioma se refiere a la comunidad de microorganismos que coexisten en el cuerpo. La interacción entre el

sistema inmunológico y el microbioma es esencial para mantener un equilibrio saludable.

INMUNIDAD: La inmunidad es la capacidad del organismo para resistir y combatir enfermedades. Puede ser innata o adquirida, y su función principal es proteger contra agentes patógenos.

MAMPS: Los MAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Microorganismos) son estructuras reconocidas por el sistema inmunológico, indicando la presencia de patógenos.

PAMPS: Los PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) son moléculas presentes en patógenos que activan respuestas inmunitarias.

DAMPs: Los DAMPs (Marcadores Moleculares Asociados al Daño) son señales liberadas por células dañadas que alertan al sistema inmunológico.

TCR (Receptor de Células T): El TCR es un componente clave en las células T que reconoce antígenos presentados en la superficie de células infectadas.

BCR (Receptor de Células B): El BCR es el receptor de las células B que permite su activación y producción de anticuerpos.

ANTICUERPO: Los anticuerpos son proteínas producidas por células B que se unen a antígenos, neutralizándolos y marcándolos para su eliminación.

CITOCINA: Las citocinas son moléculas señalizadoras del sistema inmunológico que regulan respuestas inflamatorias y defensivas.

QUIMIOQUINA: Las quimioquinas son proteínas que regulan la migración de células inmunitarias y desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria.

PRR (Receptor de Reconocimiento de Patrones): Los PRRs son receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y desencadenan respuestas inmunitarias innatas.

APOPTOSIS: La apoptosis es una forma programada de muerte celular que contribuye a la eliminación controlada de células dañadas o innecesarias.

BACTERIA, VIRUS, HONGO: Son diferentes tipos de patógenos que el sistema inmunológico combate utilizando estrategias específicas para cada uno.

LISOZIMA: La lisozima es una enzima que tiene propiedades antimicrobianas y ayuda a defender contra ciertos patógenos.

ENZIMA SALIVAL: Las enzimas salivales contribuyen a la defensa inmunológica oral al ayudar en la degradación de microorganismos.

EUCARIOTA: Se refiere a organismos cuyas células tienen núcleos definidos, como las células humanas.

HETERÓTROFO: Los organismos heterótrofos obtienen nutrientes de otras fuentes orgánicas y pueden ser susceptibles a patógenos, activando respuestas inmunológicas.

INMUNOSUPRESIÓN: La inmunosupresión implica la disminución de la actividad del sistema inmunológico, ya sea por condiciones médicas o medicamentos.

PROBIÓTICO: Los probióticos son microorganismos beneficiosos que pueden fortalecer el sistema inmunológico y mantener un equilibrio saludable en el microbioma.

PREBIÓTICO: Los prebióticos son sustancias que promueven el crecimiento y la actividad de microorganismos beneficiosos en el intestino, mejorando así la salud inmunológica.

CORTICOESTEROIDE: Los corticoesteroides son medicamentos que pueden tener efectos inmunosupresores y antiinflamatorios.

ESPORAS, ASPERGILOMA, CONIDIA: Las esporas y conidias son formas de reproducción de hongos, y el aspergiloma es una masa de hongos en los pulmones, siendo relevantes en el contexto inmunológico.

ACTINA: La actina es una proteína estructural esencial para la función celular y la movilidad de las células del sistema inmunológico.

LEVADURA: Las levaduras pueden ser patógenas o beneficiosas, y la respuesta inmunológica puede variar según el contexto.

MICOSIS: Las micosis son infecciones fúngicas, y la respuesta inmunológica es crucial para combatirlas.

FAGOCITOSIS: La fagocitosis es un proceso mediante el cual células especializadas, como los macrófagos, ingieren y destruyen patógenos.

XEROSTOMÍA: La xerostomía, o boca seca, puede afectar la inmunidad oral al disminuir la producción de saliva, que tiene propiedades protectoras.

SAPRÓFITO: Los saprófitos son organismos que obtienen nutrientes de materia orgánica en descomposición y pueden interactuar con el sistema inmunológico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Inmunología molecular, celular y traslacional. L'Hospitalet de Llobregat: Wolters Kluwer; 2016. 689 p.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2022. 564 p. (1-25pp)
3. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA, Kuby J. Kuby inmunología. 7a ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2020. 692 p. (1-300 pp)
4. Inmunología de Janeway. Primera edición en español de la novena en inglés. Ciudad de México: Manual moderno; 2019. 803 p. (53-61)
5. Jensen JL, Barkvoll P. Clinical implications of the dry mouth: oral mucosal diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. abril de 1998 [citado 14 de noviembre de 2023];842(1):156-62. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09643.x>
6. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends in Immunology* [Internet]. abril de 2018 [citado 16 de noviembre de 2023];39(4):276-87. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490617301692>
7. I BEGT, Delfín O, Li S, Lavandero AM. Principales proteínas salivales : estructura , función y mecanismos de acción Salivary proteins : structure , function and mechanisms of action. *Scielo* [Internet]. 2012 [cited 2010 Feb 21];11(4):450– 6. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v11n4/rhcm04412.pdf>
8. Wu R-Q, Zhang D-F, Tu E, Chen Q-M, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity. *International Journal of Oral Science* [Internet]. 2014 Sep 8 [cited 2019 Feb 21];6(3):125–32. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijos201448>

9. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. diciembre de 2018;16(12):745-59.
10. De La Fuente M. Role of the immune system in aging. *Inmunología* [Internet]. octubre de 2008 [citado 16 de noviembre de 2023];27(4):176-91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213962608700660>
11. Inmunosenescencia – medicina interna de México [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/inmunosenescencia/>
12. van der Heiden M, van Baarle D. Ageing mucosal immunity and its consequences for infectious diseases in the aged; a first glance. En: Bueno V, Pawelec G, editores. *Healthy Longevity and Immune System* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 16 de noviembre de 2023]. p. 91-117. (Healthy Ageing and Longevity). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-87532-9_6
13. Saccente M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. abril de 2010 [citado 16 de noviembre de 2023];23(2):367-81. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00056-09>
14. León GA, Herazo JG. Zigomicosis. *Infectio* [Internet]. 1 de diciembre de 2010 [citado 16 de noviembre de 2023];14:181-92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-zigomicosis-S0123939210701351>
15. Peçanha PM, Peçanha-Pietrobon PM, Grão-Velloso TR, Rosa Júnior M, Falqueto A, Gonçalves SS. Paracoccidioidomycosis: what we know and what is new in epidemiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Fungi* [Internet]. octubre de 2022 [citado 16 de noviembre de 2023];8(10):1098. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/10/1098>

16. Holm-Pedersen P, Walls AWG, Ship JA. Textbook of geriatric dentistry. John Wiley & Sons; 2015. 165-171
17. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional (10.a ed.). Elsevier España. 390-391
18. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. Avances en Odontoestomatología [Internet]. junio de 2015 [citado 6 de noviembre de 2023];31(3):135-48. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-12852015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Aviso de redireccionamiento [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fpdf%2Frmc%2Fv138n5%2Fart09.pdf&psig=AOvVaw100VjIKVhmJCsuu6na_k-6&ust=1699381640859000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBiQjhxqFwoTCPiG5YqAsIIDFQAAAAAdAAAAABAE
20. Aldama Caballero A, Acosta Sens R, Rivelli V, Insaurralde S, Mendoza de Sánchez G, Celías L. Aspergilosis diseminada con importante afectación cutánea. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción) [Internet]. diciembre de 2016 [citado 7 de noviembre de 2023];49(2):89-97. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1816-89492016000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=es
21. Akram SM, Koirala J. Cutaneous cryptococcus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448148/>
22. Micosis de la cavidad bucal - Parte I [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/2/art-27/>

23. Bengel W, Bornstein MM. Candidiasis orales. Parte 2: Diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento. Quintessence (ed esp) [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 7 de noviembre de 2023];24(1):50-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-2-diagnostico-X0214098511909588>
24. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/794GRR.pdf>
25. González-García R, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF, Naval-Gías L, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, et al. Candidiasis hiperplásica crónica de la mucosa oral. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial [Internet]. junio de 2006 [citado 15 de noviembre de 2023];28(3):191-4. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-05582006000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. Avances en Odontoestomatología [Internet]. junio de 2015 [citado 16 de noviembre de 2023];31(3):135-48. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-12852015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Martín A, Soler-Palacín P, Español T, Dapena JL, Urrutia E, Navarro M, et al. Documento de consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de la infección fúngica basado en la respuesta inmunológica. Anales de Pediatría [Internet]. diciembre de 2010 [citado 16 de noviembre de 2023];73(6):362.e1-362.e8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403310002894>
28. Santo S, Suárez MF, Serra HM. Cavidad oral: importante sitio de vigilancia inmunológica. Arch alerg inmunol clin [Internet]. 2011

- [citado 16 de noviembre de 2023]; Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/pgx49>
29. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *Br J Haematol* [Internet]. junio de 2005 [citado 16 de noviembre de 2023];129(5):569-82. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05397.x>
30. Altmeier S, Toska A, Sparber F, Teijeira A, Halin C, LeibundGut-Landmann S. IL-1 coordinates the neutrophil response to *C. Albicans* in the oral mucosa. *PLOS Pathogens* [Internet]. 15 de septiembre de 2016 [citado 16 de noviembre de 2023];12(9):e1005882. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005882>
31. Bandara HMHN, Panduwawala CP, Samaranyake LP. Biodiversity of the human oral mycobiome in health and disease. *Oral Diseases* [Internet]. marzo de 2019 [citado 16 de noviembre de 2023];25(2):363-71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12899>
32. Reviákina V, Panizo M. M. Inmunopatogénesis de la candidosis sistémica e inmunomodulación. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* [Internet]. 2001 Jul [citado 2023 Oct 18] ; 21(2): 46-53. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000200012&lng=es.
33. Cenci E, Mencacci A, Fè d'Ostiani C, Del Sero G, Mosci P, Montagnoli C, et al. Cytokine- and T helper-dependent lung mucosal immunity in mice with invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* [Internet]. diciembre de 1998 [citado 16 de noviembre de 2023];178(6):1750-60. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/314493>

34. Rodríguez Ortega J, Miranda Tarragó J, Morejón Lugones H, Santana Garay JC. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Estomatología* [Internet]. agosto de 2002 [citado 16 de noviembre de 2023];39(2):187-233. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75072002000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Martín A, et al. Tratamiento de la infección fúngica basado en la respuesta inmunológica. *An Pediatr (Barc)*. 2010. doi:10.1016/j.anpedi.2010.04.016
36. Dolande Franco M. Factores de virulencia e inmunidad en criptococosis. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* [Internet]. julio de 2001 [citado 20 de noviembre de 2023];21(2):62-6. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562001000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
37. Yauch LE, Mansour MK, Shoham S, Rottman JB, Levitz SM. Involvement of cd14, toll-like receptors 2 and 4, and myd88 in the host response to the fungal pathogen *cryptococcus neoformans* in vivo. *Infect Immun* [Internet]. septiembre de 2004 [citado 20 de noviembre de 2023];72(9):5373-82. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.72.9.5373-5382.2004>
38. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. marzo de 2021 [citado 20 de noviembre de 2023];105(5):1837-59. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-021-11170-9>
39. Bellocchio S, Montagnoli C, Bozza S, Gaziano R, Rossi G, Mambula SS, et al. The contribution of the Toll-like/IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens in vivo. *J Immunol*. 1 de marzo de 2004;172(5):3059-69.

40. Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: Emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2003 [citado 20 de noviembre de 2023];37(2):221-9. Disponible en: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/5ddfb1c2999525d896897ae?lang=eu>
41. Madan T, Eggleton P, Kishore U, Strong P, Aggrawal SS, Sarma PU, et al. Binding of pulmonary surfactant proteins A and D to *Aspergillus fumigatus* conidia enhances phagocytosis and killing by human neutrophils and alveolar macrophages. *Infect Immun.* agosto de 1997;65(8):3171-9.
42. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 20 de noviembre de 2023];30(4):332-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892014000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. en español. México [etc.] McGraw-Hill Interamericana cop. 2019; 2019. 1419 p. (pp1087-1102)
44. SEGG [Internet]. 2021 [citado 14 de diciembre de 2023]. Respuesta inmune e inflamatoria en el envejecimiento. Disponible en: <https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento>