



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS EN EL CAMPO
ODONTOLÓGICO. UNA REVISIÓN DE LITERATURA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ODONTÓLOGO.**

AUTOR: YANELA CAROLINA GRANDA GRANDA

DIRECTOR: KATHERINE DE LOS ÁNGELES CUENCA LEÓN

CUENCA -ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS EN EL CAMPO
ODONTOLÓGICO. UNA REVISIÓN DE LITERATURA.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: YANELA CAROLINA GRANDA

GRANDA

DIRECTOR: Od. KATHERINE CUENCA

LEÓN. Mgs.

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Tema

Resistencia a los antifúngicos en el campo odontológico. Una revisión de literatura.

Datos de los Autores

Granda- Granda Y ¹; Cuenca-León K ².

¹ Estudiante de pregrado de la Universidad Católica de Cuenca-Ecuador.

² Od. Esp. Docente de la Universidad Católica de Cuenca-Ecuador.

Resumen

Introducción: Las patologías producidas por hongos en la cavidad bucal en las últimas décadas se han convertido en un problema, factores como el desequilibrio del microbiota local, son el detonante para la propagación de las mismas. Los tratamientos antifúngicos más que beneficiar han generado alteraciones, que han provocado la resistencia de estos a los fármacos convencionales. **Objetivo:** El propósito del presente trabajo fue identificar la resistencia a los antifúngicos en el campo odontológico. **Métodos:** La investigación es de tipo Observacional, descriptiva y documental. La búsqueda bibliográfica realizada aborda las principales patologías fúngicas y los agentes causales, así como, el nivel de resistencia a los fármacos utilizados de forma convencional para el tratamiento en la cavidad bucal. La información se obtuvo de plataformas científicas. Se revisaron algunos trabajos investigativos, de los cuales y emitiendo criterios de inclusión quedaron 41 artículos científicos. **Resultados.** Los resultados de la investigación han sido concluyentes, los antifúngicos convencionales en la actualidad presentan resistencia por parte de los hongos, lo que sin duda está alterando la salud de los seres humanos.

Conclusiones: Los hongos son un problema para la salud oral. Los tratamientos convencionales presentan alta resistencia, factores como la prevalencia, el reducido número de agentes antifúngicos, etc., son las principales causas, lo que conlleva a generar nuevas alternativas farmacológicas contra estas patologías.

Palabras clave: Antifúngicos, cavidad bucal, resistencia a medicamentos

Abstract

Introduction: In recent years the pathologies produced by fungi in the oral cavity are a problem, factors such as the imbalance of the local microbiota, are the trigger for their spread. The antifungal treatments more than benefit have generated alterations, which have caused their resistance to conventional drugs.

Objective: The purpose of this research was to know the resistance to antifungals in the dental field.

Methods: The study is of an Observational, descriptive and documentary type. The bibliographic search carried out addresses the main fungal pathologies and the causative agents, as well as the level of resistance to drugs conventionally used for treatment in the oral cavity. The information was obtained from scientific platforms. Some research papers were reviewed, of which and issuing inclusion criteria, 41 scientific articles remained. **Results:** the results of the research have been conclusive, the conventional antifungals currently present resistance from the fungal agents, which is undoubtedly altering the health of human beings.

Conclusions: Fungi are a problem for oral health. Conventional treatments have high resistance, factors such as prevalence, the reduced number of antifungal agents, etc., are the main causes, which leads to the generation of new pharmacological alternatives against these pathologies.

Key words: Antifungals, oral cavity, drug resistance

Introducción

Desde hace un tiempo las patologías derivadas por la presencia de fúngicos en la boca representan una seria amenaza para los odontólogos, factores como la alteración, cambio o desequilibrio en el microbiota local, son el detonante para la proliferación de las mismas. Los tratamientos antimicrobianos más que beneficiar al control de las enfermedades, generar alteraciones que benefician la disminución eficaz y/o la pérdida de la flora bacteriana antagonista, trayendo consigo la presencia de xerostomía en boca, así mismo, el uso de dispositivos dentales, fumar, malabsorción/desnutrición, malignidad, tratamientos contra enfermedades terminales, trastornos endocrinológicos, variaciones de la inmunidad específica, disminución de las sustancias antifúngicas de la saliva (como histatinas) y variaciones de la inmunidad sistémica, entre otras, son los factores que de forma individual o en conjunto, determinan las condiciones para la presencia o incremento de estos microorganismos, como vectores para producir daño tisular, acompañado de su respectiva sintomatología específica (1).

Entre las patologías fúngicas más comunes en traumatismos bucales se pueden citar: Candidiasis generada por levaduras del Género *Candida*, *Zigomicosis* (*Mucor spp*, *Rhizopus spp*), micosis sistémicas derivadas por fúngicos dimorfos (*Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) y levaduras (*Cryptococcus neoformans*), *Aspergilosis* (*moho*

Aspergillus spp.) entre las de mayor incidencia en el campo odontológico inherente a la salud bucal. La candidiasis bucal es la de mayor incidencia en pacientes a nivel mundial (2).

Los tratamientos para combatir los hongos y levaduras en la cavidad bucal pueden ser tópicos o sistémicos, esto dependiendo del tipo o nivel de infección, entre los antifúngicos más empleados tenemos los procedentes de los imidazólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, etc.). Pero hoy en día se ha podido observar disminución de su efectividad, ya que los microorganismos están presentando resistencia a este tipo de fármacos, por lo general asociado a la presencia de levaduras más resistentes, especies patógenas nuevas, uso y empleo descontrolado en la medicación de antimicóticos como prevención e incremento de las cantidades para el tratamiento como medio para controlar las patologías (3).

Metodología

En el presente estudio se realizó una búsqueda bibliográfica con respecto a las variables de estudio: patologías fúngicas y los agentes causales, así como también, conocer el nivel de resistencia que los mismos están generando con respecto a los fármacos empleados para su tratamiento a nivel de la boca. Los juicios de inclusión se basaron en palabras claves como: antifungal agents, mouth, drug resistance, oral fungics, oral cavity fungal flora, oral cavity fungal treatment, oral cavity fungal treatment.

Para revisar la información se recurrió a buscadores y plataformas, como: SciELO, PubMed, Web of Science, Lilacs, entre otros. Se revisó un promedio de 81 fuentes de impacto en la Web, concernientes a la temática. Los descriptores usados fueron: "funji", "oral", "Oral treatment", "fungus in the oral cavity and its treatment", "Drugs against fungi in the oral cavity", "oral antifungals", se realizó combinaciones entre ellos y sus semejantes en español. Los artículos consultados se presentaban en inglés y español.

De las 81 fuentes consultadas, se procedió a realizar un filtro luego de su análisis, para argumentar la temática en estudio, quedando solo 41 artículos de importancia en el trabajo, relacionadas con el tema de estudio, una vez procesada la información y de acuerdo a criterios lógicos y coherentes se procedió a su presentación y discusión. Donde el 51% de la bibliografía mencionada pertenece a divulgaciones hechas en los últimos 6 años, 25% en los últimos 10 años y 24% anterior a los 10 años.

Desarrollo

Generalidades sobre los fúngicos

Los fúngicos son parte del microbiota bucal y se constituyen en el menor componente de la misma, sin embargo, son de suma importancia ya que son agentes patológicos que dan lugar a muchas enfermedades con influencia significativa en la población.

Es necesario indicar, que el progreso respecto al uso de fármacos de carácter antifúngico ha evolucionado a través del tiempo,

por lo general asociado a la resistencia que han presentado este tipo de microorganismos con relación al poder inhibitor del fármaco a emplear, en un estudio realizado por Allevato y cols (4), nos permite entender el proceso evolutivo de los mismos (figura 1), así como, su clasificación desde la parte de la estructura (figura 2), como por sus mecanismos de acción (figura 3).

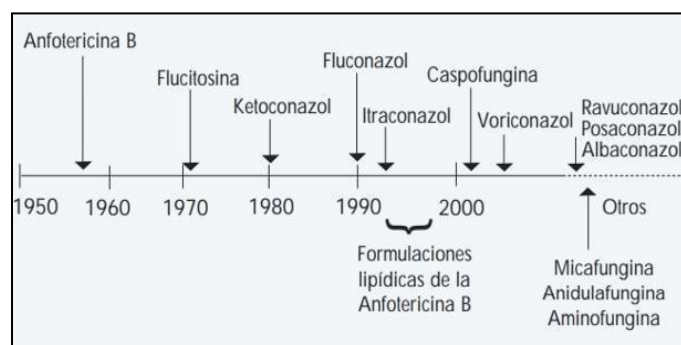


Figura 1. Evolución de los antifúngicos en la historia, una mirada retrospectiva. **Fuente:** (4)

POLIENOS	Nistatina, natamicina, anfotericina B
AZOLES	Imidazol: miconazol, clotrimazol, ketoconazol. Triazoles: fluconazol, itraconazol, (ketoconazol). Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
ALILAMINAS	Terbinafina, naftifina.
LIPOPÉPTIDOS	Papulacandinas. Triterpenos glicosilados. Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina.
PIRIMIDINAS	Flucitosina.
OTROS	Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin.

Figura 2. Clasificación de los antifúngicos, una mirada desde su estructura. **Fuente:** (4)

✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MEMBRANA CITOPASMÁTICA:
• Polienos.
• Azoles.
• Alilaminas.
• Tiocarbamatos.
✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PARED:
• Lipopéptidos.
✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE EL NÚCLEO:
• Pirimidinas fluoradas.
• Misceláneos.

Figura 3. Clasificación de los antifúngicos, desde los mecanismos de acción. **Fuente:** (4)

La más común de las afecciones es la candidiasis oral con sus diferentes variantes y sobre la cual versan la mayor cantidad de estudios científicos realizados. Para el tratamiento de las diferentes patologías fúngicas en cavidad bucal encontramos el empleo de polienos, como: nistatina, anfotericina B y azoles, comprendidos como el miconazol, fluconazol e itraconazol.

Aunque algunos estudiosos establecen que la resistencia de los hongos a los polienos es casi nula, algunas especies de *Candida*, como: *C. glabrata* y *C. krusei*, tienen menor susceptibilidad a los azoles, por su parte, *C. albicans* adquiere resistencia a los azoles. El componente de resistencia a los azólicos fúngicos, de alto nivel, medido in vitro, es la liberación del fármaco dependiente de la energía.

En su conjunto los hongos en la cavidad oral, se presentan en biopelículas de géneros múltiples, que por lo general manifiestan características de un fenotipo con resistencia a los antifúngicos, resultado de algunos factores que alteran su componente y estructura. La eliminación de estas biopelículas y sus tratamientos se fundamenta en el empleo de

fármacos antimicóticos los cuales permiten su tratamiento y prevención.

En una investigación llevada a cabo por Cova (5), establece que a través de los centros de venta de fármacos se puede encontrar variedad de componentes antisépticos orales, entre ellos podemos citar clorhexidina, el flúor y el triclosán, demostrando que han sido eficaces para controlar bacterias y otros microorganismos como los virus y hongos; sin embargo, todos ellos producen alteraciones y resistencia si su uso es el incorrecto.

Resistencia a los antifúngicos y su efecto sobre la salud humana

Para López y cols (3), en los últimos años se han producido cambios trascendentales en cuanto a micología médica, pero al mismo tiempo estos adelantos incidieron sobre el incremento de las complicaciones iatrogénicas, como los contagios oportunistas producidos por microbios saprófitos o ambientales de casi nula acrimonia, como los derivados por: *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, convirtiéndose en patologías infecciosas mortales. *C. albicans* coloniza al huésped y causa daño directo, al impulsar, resistir o despistar los dispositivos de defensa del mismo. Frente a esto la renuncia a los antifúngicos es un inconveniente para la salud sobre todo en enfermos inmunocomprometidos, ya que las infecciones de este tipo suelen ser letales, y los medicamentos que presentan una mayor renuncia son los azoles, lo que sin duda exige que se adopten nuevas estrategias para combatir este tipo de patógenos, a través de moléculas más potentes, por otro lado, los

autores establecen que se tiene que optimizar las medidas higiénicas aplicadas a pacientes ya que el desarrollo de la resistencia a los fármacos contra los hongos dependen en gran medida de esto.

En la actualidad, según Huenchunao (6), la resistencia que presentan los hongos a los antibióticos, como a los antifúngicos es de gran importancia para los estudiosos. Las cepas de los microorganismos de las diversas especies son más resistentes y con los actuales medios que disponemos no podemos hacerles frente. La Nistatina como antifúngico del grupo de los polienos, tiene una actuación que dependerá de la concentración, pudiendo actuar como fungistático o como fungicida. Fijándose para ello en los ergosteroles de la membrana celular del hongo donde presenta mayor afinidad, modificándola espacialmente, con afectación del metabolismo celular, pero igualmente tiene afinidad con el colesterol, lo que lo convierte en un fármaco con potencial tóxico, lo que limita su uso.

El fluconazol por su parte para la autora tiene sus limitaciones debido a la resistencia natural de algunos hongos hacia el compuesto (*C. krusei*) y a la facultad que tienen algunas especies de *Candida* para conseguir resistencia a las dosis establecidas, así como a los ajustes necesarios en los fármacos, en enfermos renales y a la acción mutua que puede ejercer con otro medicamento. Por otra parte Jason y cols (7), establecen que existen evidencias que ciertas especies de *Candida* tienden a desarrollar resistencia a los antifúngicos como el fluconazol, por influencia de factores intrínsecos, como patogenicidad.

Los corticosteroides tópicos son el fármaco de mayor uso para tratar las molestias inflamatorias crónicas de la mucosa oral. En el caso de enfermedad grave de la mucosa oral, con extensión a sitios extraorales, justifica el tratamiento con corticosteroides sistémicos, pudiendo los pacientes tratarse por largos períodos de tiempo, demandando a menudo profilaxis antifúngica (8). El uso erróneo de inhaladores de esteroides puede inducir el desarrollo de Candidiasis oral como resultado de la eliminación de la inmunidad celular y la fagocitosis; sin embargo, este retoma la normalidad al suspender los mismos.

El tratamiento de la candidiasis, mucosa o invasiva, se fundamenta en un conjunto de agentes antifúngicos limitado. Los cuales comprenden: polienos, azoles y equinocandinas. Las pocas clases de antifúngicos, por un lado, y por otro el deficiente manejo de los mismos, dificulta la capacidad para contrarrestar las infecciones por hongos. Las deficiencias de mayor importancia en los fármacos disponibles es su selectividad subóptima, mayor toxicidad y mayor probabilidad de desarrollar resistencia (9).

La anfotericina B específicamente de la terapia antimicótica, es tóxica por su falta de selectividad, dado que las células de hongos son eucariotas, por su parte los azoles, carecen de toxicidad, pero son fármacos fungistáticos, lo que degeneró en la aparición de resistencias. Frente a esto asoma una nueva clase de antifúngicos y la primera en especificidad fúngica representada por las equinocandinas (casposfungina), infortunadamente su uso clínico se limita al tratamiento de candidiasis sistémica y el desarrollo de resistencias, en especial en *C.*

glabrata, por lo que, se hace necesario contar con nuevos fármacos que permitan enfrentar las deficiencias de los antifúngicos en la actualidad (8).

Desde la parte epidemiológica, las patologías presentes por *Candida* representan un número importante de morbimortalidad, aunque los avances sean significativos para su tratamiento. Es considerada como uno de los cinco microorganismos de mayor aislamiento en cultivos microbiológicos en pacientes internados y la mortandad global por su incidencia se ubica entre el 30% y 60%, y con niveles atribuibles y respaldados de entre el 25% al 40%, (10).

Para los autores las equinocandinas consiguieron llegar al mercado de los fármacos en el 2001, se los considera un antifúngico de amplio espectro y se les observó como tratamientos efectivos frente a infecciones causadas por especies de *Candida* o *Aspergillus* sección *Fumigatti*. Sin embargo, ya desde el inicio de su uso se le atribuyó su resistencia a especies de *Candida*.

En algunos casos como el de Castanheira y cols (11), se le atribuye resistencia entre 2,9% y 3,1%, por su parte Shields y cols (12), en la mayoría de los casos concierne a resistencia adquirida postexposición a equinocandinas. Entre los factores que generan resistencia se pueden citar: la existencia de una marcada incidencia o respuesta adaptada hacia el estrés, que aumenta el volumen de quitina en la pared celular y prosperando acorde se incrementa la dosis de equinocandinas; alteraciones en los genes FKS (genes afines con la sistematización

de la β -1,3-d-glucano sintasa) adquiridas, y transformaciones FKS específicas (9).

La creciente resistencia hacia las equinocandinas, asociada al incremento en el uso, el aumento de los contagios por causa de *Candida* y la corresponsencia a equinocandinas y azoles, determina la necesidad de investigar opciones farmacológicas frente a la resistencia que se está generando hacia los fármacos tradicionales (13).

Para Zhang y cols (14), *C. albicans* es el patógeno fúngico oportunista humano de mucha importancia y causa enfermedades como aftas y vaginitis. Para su tratamiento se emplea anfotericina B en muchas micosis sistémicas. Pero debido a los efectos secundarios, los fármacos denominados azoles, principalmente FCZ, se emplea de forma amplia para tratar las afecciones producidas por *C. albicans*. Pero el uso constante de FCZ en infecciones fúngicas ha conducido a la aparición de *C. albicans* resistentes a FCZ graves.

En estudios reportados, como el de Pérez y cols (15), se determina que la candidiasis oral está presente en pacientes con placa dental, hinchazón protésica, inflamación y pequeñas grietas en una comisura de la boca y en exposiciones orales mucocutáneas generales. Presentando reportes de genes activos de resistencia de *C. albicans* frente a antifúngicos convencionales.

El informe clínico emitido por Asner y cols (16), describe la resistencia de *C. lusitanae* a todos los antifúngicos conocidos en un paciente profundamente neutropénico con enterocolitis grave. Según los autores la combinación simultánea de resistencia a dos y más de fármacos diferentes, el fenotipo se designa

como resistencia a múltiples fármacos (MDR). Este fenotipo no es común entre los patógenos fúngicos, ya que registra resistencia a equinocandinas y azoles.

Mucho se ha descrito de la resistencia de *C. albicans* hacia los antifúngicos y la preocupación que ha despertado a nivel mundial; pero poco se ha descrito sobre los mecanismos de resistencia a las equinocandinas por parte de *C. lusitaniae*. En el estudio de Cardoso (17), la resistencia de CAS se identificó con tres mutaciones nuevas de FKS1 (S638Y, S638P y S631Y). Entre las mutaciones FKS1 S638Y y -P correspondieron a *C. albicans* y *S. cerevisiae* posiciones Ser645 y Ser643, respectivamente, que usualmente se imputan a la resistencia a equinocandina, mientras que la mutación FKS1 S631Y restante incumbió a la posición Ser638 en *C. albicans* y posición Ser636 en *S. cerevisiae*.

La resistencia cruzada a la resistencia a AMB y candinas ocurrió sin una exposición continua a AMB. La base molecular de la resistencia a AMB en *C. lusitaniae* aún no está bien documentada. Si bien algunos estudios atribuyeron la resistencia a la AMB a un fenotipo de cambio rápido, otras investigaciones lo atribuyen a la reparación de la pared celular. Por lo cual, las mutaciones de FKS documentadas en *C. lusitaniae* P2 pudieron haber provocado estrés en la pared celular, que luego podría resultar en resistencia a AMB. Incluso si la resistencia CAS no se asoció con la resistencia AMB en P4 (FKS1 mutación S631Y) (17).

El trabajo de Asner y cols (16), permite observar como a través de una selección ligera de mutantes resistentes sometidos a condiciones de presión inducidas por fármacos

demuestra de forma práctica lo que se quiere probar, la resistencia que existe de parte de los hongos presentes en la cavidad bucal, hacia los antifúngicos existentes en la actualidad. Por otro lado, queda probado que la administración secuencial de agentes específicos (fármacos), genera la aparición de aislamientos resistentes a moléculas específicas (en este caso la caspofungina y los azoles), comprobando a través de pruebas in vivo la rápida aparición de mutantes resistentes a múltiples fármacos, bajo la condición de terapia combinada, antecedente que hace necesario limitar la terapia solo para situaciones excepcionales.

Del reporte de Cardoso (17), se concluye que *C. albicans* se detectó en una alta proporción de muestras tomadas de prótesis de los pacientes con Estomatitis Sub-Protésica (E.S.P.) medicados con anfotericina tópica, transcurridos 15 días del tratamiento, no encontrándose presencia de estas en muestras del paladar. Los resultados establecen la necesidad de implementar medidas terapéuticas alternativas, cuyo objetivo sea eliminar E.S.P. inducida por *Candida*, para los estudiosos esto se puede lograr incrementando la dosis o la frecuencia de administración del fármaco, o a través del uso de otros medicamentos antifúngicos efectivos con aplicación para el paladar infectado o para la prótesis (17).

En la actualidad existe una marcada disminución del efecto de los medicamentos empleados para combatir los fúngicos en la cavidad bucal, debido a la resistencia por parte de los microorganismos a los fármacos empleados, principalmente por el apareamiento de levaduras resistentes, el

surgimiento de nuevas especies perjudiciales, la prescripción desmedida y el incremento de las dosis terapéuticas (18). Según los autores los dispositivos por los que *Candida* crea resistencia a los azoles, es por alteraciones moleculares del catalizador diana del antifúngico, así como, por la alteración de las enzimas análogas a la síntesis del ergosterol y por las modificaciones en las bombas de eliminación (ATP-binding cassette (ABC) y facilitadores mayores) (18).

Las especies como *Candida* son competentes para comprender he impedir la ventaja a largo plazo de los fenotipos afines con la virulencia y la resistencia a los fármacos, por otro lado, los autores definen a la resistencia a los medicamentos como una adquisición simultánea de tolerancia a un sinnúmero de fármacos producido por un cambio genético (19).

En el estudio de Mitchell y cols (20), se reveló que en *Candida albicans* los β -1,3-glucanos favorecen la resistencia frente a los azoles. Este estudio fue la partida para profundizar la investigación sobre los diferentes genes y su influencia en la resistencia, en primer lugar, se trabajó el gen FKS1, que codifica la β -1,3-glucansintasa y es la diana antifúngica de las equinocandinas, demostrando incidencia en la resistencia.

Candida albicans es substancialmente susceptible a todos medicamentos antifúngicos, conocidos, reportando monorresistencia a azoles o equinocandinas, incluso combinados, así mismo presenta resistencia a la anfotericina B, es importante indicar que se trata de una resistencia poco frecuente, lo que ha determinado que no sea declarada (21).

C. glabrata según De La Cruz y cols (22), por lo general coloniza la cavidad oral de adultos mayores. Las biopelículas formadas por *C. glabrata* con perfil de sensibilidad rebajada o resistencia a fluconazol pegadas a prótesis dentales, constituyen un factor de peligro para la candidiasis subprotésica y puede producir mortalidad en adultos mayores internados. La resistencia de *C. glabrata*, principalmente por su capacidad para producir biopelículas, en muchas ocasiones puede llevar a falla terapéutica odontológica y demanda investigar alternativas para su tratamiento. En su estudio para determinar el efecto de oligosacáridos como antifúngicos y enzimas hidrolíticas como biomoléculas reductoras de biopelículas generadas por *C. glabrata*, estableció que el empleo de lisozima a 50 ng/ml, es un excelente reductor de biopelículas (24 horas), en aislados de prótesis dentales.

En el estudio de Cruz y cols (23), se explica que es importante realizar estudios sobre el genoma de los fúngicos, con ello se podrá determinar el rol que cumplen los genes como potencial terapéutico, pero se hace necesario para ello profundizar estudios sobre los mecanismos moleculares que producen la resistencia a los fármacos por parte de los fúngicos. En el estudio los autores determinan que el genoma de *Candida albicans* es de suma importancia, ya que este permitirá establecer a futuro protocolos diagnósticos seguros, así como, elaborar nuevos antifúngicos, que permitan el control de estos patógenos en pacientes.

Debido a la oposición entre el patrón y el nivel de difidencia de los diferentes géneros de *Candida spp.* Hacia los antifúngicos, se hace

obligatorio identificar con técnicas microbiológicas de laboratorio las diversas especies (24). Las pruebas para esto se basan en diversos criterios de identificación. Según los autores Odds y cols (25), en 1994 se describió un método bioquímico que se basa en revelar las alteraciones enzimáticas especie-específicas a través de hidrólisis usando una sustancia con atributos cromogénicos, para revelar LGC en función de un resplandor de colores que se presenta cuando se desarrollan las colonias. Lo que, sin duda permitirá generar tratamientos más efectivos, así como encontrar alternativas con mayor viabilidad para lograr controlar estas patologías que afectan notablemente la salud bucal.

Alternativas frente a la resistencia de los fúngicos en cavidad bucal

Frente a este sinnúmero de problemas derivados por la resistencia a los fármacos, por parte de los fúngicos en el campo odontológico, muchos estudios se han venido realizando en la actualidad, esto con el objetivo de controlar estas patologías y sus efectos en la salud de la cavidad bucal. Una alternativa, sin duda, obedece al empleo de la fitoterapia como medicina alternativa, a través del empleo de plantas autóctonas o nativas, obedeciendo a los principios activos, de las sustancias que las mismas poseen, en el presente trabajo no podemos dejar de lado este tipo de investigaciones, que están revolucionando la lucha contra las patologías fúngicas y sus efectos en la cavidad bucal.

En el estudio de Cadena y cols (26), al probar fitoterapia con *Uncaria tomentosa* (UT)

sobre *Cándida albicans*, por mostrar acceso, bajo costo y renuncias desfavorables mínimas, establecieron que las sustancias hidroalcohólicas al 100% de UT como nistatina se mostró sensible, por su parte la concentración al 50% y 75% manifestaron sensibilidad media y la concentración al 25% se presentó resistente contra *C albicans*.

Es importante citar que la medicina Ayurvédica ya trataba afecciones dentales desde el año 2000aC, pero sin embargo la fitoterapia en odontología es poco conocida y casi no se emplea. Muchas investigaciones ya han corroborado sus efectos sobre el espectro antimicrobiano, antiplaca, analgésico, cicatrizante, antioxidante y antiinflamatorio, estableciendo su viabilidad en el tratamiento y prevención de las caries dentales, la enfermedad periodontal, úlceras y heridas de la mucosa (27).

Al valorar los efectos químicos del aceite esencial de la flor *Bauhinia rufa* como antifúngico frente a aislados de *Candida*, se manifiesta con un excelente contenido de aceite esencial y los efectos derivados de su acción antifúngica evaluados lo ubican como una posible alternativa para desarrollar un nuevo antifúngico (28). Ya que su rendimiento fue del 0,067 %; 0,045 %; 0,098 % y 0,065 %, y densidades relativas fueron 0,907 g/mL-1; 0,905 g/mL-1; 0,908 g/mL-1 y 0,904 g/mL-1 en los lugares en estudio, exponiendo un perfil químico con presencia de 39 mezclas, seis con las proporciones más altas de β -pineno, elemol, globulol, trans-verbenol, viridiflorol y oplopanona. Demostrando con ello que la incidencia antifúngica contra *Candida* fue

excelente frente a todas las pruebas realizadas (28).

Lo que denota que estudios relacionados con fitoterapia están generando resultados favorables como tratamientos antifúngicos en cavidad bucal, frente a la resistencia generada por los hongos hacia los tratamientos convencionales.

Discusión

La metagenómica desde una perspectiva científica y según El National Human Genome Research Institute (29), es el estudio que permite la recolección del material genético de toda una comunidad de organismos. En nuestro caso hace referencia a la comunidad microbiana de la cavidad bucal, permitiendo comprender la compleja interacción de las distintas comunidades de microorganismos que habitan nuestra boca. Por otro lado, y según el estudio de Cruz (30), las técnicas aplicadas por las genómicas permiten identificar como se asocian y se crean la reciprocidad entre el sistema inmune del huésped con el microbiota oral, exponiendo la correspondencia con la salud o las distintas enfermedades bucales. Bajo esta contextualización los profesionales de la odontología han pasado de ser meros espectadores a convertirse en protagonistas del manejo del microbioma bucal como instrumento clínico usual para conocer la susceptibilidad de los enfermos al padecer ciertas patologías bucales.

A lo largo de este estudio hemos podido observar y conocer la influencia que los distintos tipos de hongos ejercen sobre la cavidad oral, es importante, citar que su

influencia dependerá de la salud oral, es decir, del equilibrio de los mismos como parte del microbiota oral (17).

Cada día las pruebas sobre la influencia del microbiota bucal como agentes de transmisión de enfermedades son más acertada, las caries dentales y las enfermedades periodontales son las más comunes, exhibido elementos de peligro importantes para la salud pública, entre los que podemos mencionar: diabetes mellitus, patologías cardiovasculares, tumores, septicemia, alumbramiento prematuro y bajo peso al nacer en los bebés, entre otras. Estas enfermedades se presentan principalmente por sinérgica o cooperativa, a través de las interacciones entre las especies que conviven en la cavidad oral, ya que estas desempeñan un papel decisivo en la determinación de si la microflora oral induce o no patologías.

Por lo tanto, la cavidad oral es la entrada de virus, bacterias y hongos del medio circundante, convirtiéndose en el hábitat de mayor densidad poblacional microbiológica refiriéndonos al cuerpo humano. La boca alberga cerca de seis millones de bacterias y cerca de 35 veces más de virus, así como un número indeterminado de hongos, la presencia de amplias comunidades de fagos en la boca, implican el aumento de la diversidad molecular de sus huéspedes fúngicos, bacterianos y virulentos, y en este proceso sinérgico, tanto el huésped como el fago se modifican para lograr ventajas evolutivas (17).

Es aquí, donde el profesional de la odontología juega un papel crucial, tratando de promover una adecuada salud oral o en casos severos, tratar de aliviar la enfermedad, en este

caso es donde los fármacos, su secuencia y las dosis juegan un rol fundamental. A lo largo de este estudio se ha tratado de dilucidar esta problemática y considerando los estudios presentados sobre el empleo de estos fármacos, entre los que se puede citar: la nistatina, anfotericina β , azoles, corticosteroides, polienos, equinocandinas, entre otros, que en la actualidad presenta resistencia, en algunos casos de forma específica, en otros de forma general, frente al control de los hongos en la cavidad bucal.

Así lo afirma Panizo y cols (31), la mejora continua en las programaciones terapéuticas, coligados al deterioro de la respuesta inmune y a los componentes de virulencia que poseen los fúngicos como *Candida*, como su gran adherencia, además de su gran habilidad para competir con otros microorganismos por los nutrientes y su marcada evasión hacia las defensas del hospedero, actúan entre sí, incrementado la frecuencia patológica en los pacientes.

Según la Asociación Española de Odontopediatría, el uso inoportuno de fármacos durante la niñez es uno de los elementos con mayor incidencia para la generación de resistencias a los antifúngicos. Por lo general esto va implícito a que el odontólogo que ha prescrito un tratamiento no posee la adecuada y suficiente información, referente a tal o cual medicamento, disponible en el mercado, donde se especifique: indicación, interacciones, contraindicaciones, dosis terapéuticas o efectos secundarios. Por otro lado, la falta de información confiable clínica sobre anteriores eventos o reacciones, así como pruebas y resultados analíticos que se hayan realizado con

anterioridad sobre una determinada patología y la incidencia de los fármacos empelados para controlar esta incide aún más en el problema. A esto debemos añadir las equivocaciones cometidas en las dosis y administración de los medicamentos, a pacientes mayores, pudiendo multiplicarse por tres o seis veces para el caso de pacientes pediátricos, sin olvidar la venta libre de este tipo de fármacos (32).

Sin lugar a dudas y como lo establece Menezes y cols (28), muchos fármacos antimicóticos de renombre y de venta libre, en la actualidad mantienen una baja actividad fungistática debido a la presencia de resistencia, principalmente del género *Candida* la cual es considerada la de mayor incidencia en la cavidad bucal. Por su parte, Peres (33), afirma que en general el control de las afecciones por fúngicos depende principalmente de la respuesta inmunitaria del huésped. La patología se manifiesta cuando existe un fallo en las defensas o el patógeno elude las respuestas, lo que sin duda conlleva al empleo de fármacos fungicidas o fungistáticos que intervengan de forma específica sobre el agente agresor, frente a los posibles daños provocados al huésped.

Según los autores esta complejidad se limita al desconocimiento de múltiples temas sobre la biología del patógeno, entre los que podríamos citar la virulencia y patogenicidad de los fúngicos y sus mecanismos de resistencia a los fármacos, dispuestos en el mercado. A esto se debe sumar que los agentes antifúngicos comunes mantienen un número limitado de dianas celulares, tales como el ergosterol y las enzimas implicadas en su síntesis, la síntesis de ácidos nucleicos y la pared celular, y el engranaje y construcción de los microtúbulos (32).

Por lo general el tratamiento de la dermatofitosis puede ser largo y costoso, ya que involucra el empleo de formulaciones de fármacos por lo común de los grupos de alilamina y azol, especialmente itraconazol y terbinafina. En algunos casos los especialistas llegan a combinar medicamentos tópicos y orales, con fármacos antiinflamatorios, esto con el fin de lograr un mayor grado de efectividad en la curación. Por otro lado, también está el empleo reciente de como tópico de amorolfina y ciclopirox en casos de onicomicosis (33).

El problema como se aprecia es complejo, según Ponton y cols (34), establecen que la resistencia a los antifúngicos se asocia a morbilidad y la mortalidad de las micosis; los resultados clínicos frente a la resistencia de estas se aprecian en los fallos en el procedimiento y en las mutaciones de los fúngicos. En investigaciones nuevas en aislamientos, en cultivos microbiológicos de la sangre, se proponen que la resistencia a los tratamientos antifúngicos no supone una dificultad terapéutica reveladora. Sin embargo, los fúngicos por su naturaleza son microorganismos que expresan una alta fragilidad a las variaciones ambientales, observándose mecanismos de resistencia hacia los principales grupos de fármacos antifúngicos. Para los autores *“Por analogía y con lo observado con los antibacterianos, el uso más frecuente de antifúngicos podría producir un aumento en la resistencia microbiana a estos fármacos”*.

Una vez adherido el dermatofito este tiene que obtener nutrientes para sobrevivir y desarrollarse, para lo cual emplea las macromoléculas del tejido del huésped, de ellas

obtiene C, N, P y S. Debido a la selectividad que ejerce la membrana citoplásmica se evita que las proteínas, almidón, celulosa y los lípidos sean llevados al interior de la célula. Para poder emplear estas moléculas, es necesario degradarlas, por lo que esta acción es llevada a cabo por las enzimas hidrolíticas secretadas, las cuales presentan selectividad a diferentes sustratos. Por ello, la secreción de enzimas por parte de los fúngicos (proteasas, lipasas, elastasa, colagenasas, fosfatasa y esterasas) es lo que contribuye al proceso infeccioso. Este proceso es el que hace a los fúngicos patógenos invasivos (33).

Bulacio y cols (35), establece que, en algunos estudios, en la mayoría de los aislamientos, algunos tipos de *Cándida* fueron sensibles a clotrimazol y nistatina, medicamentos por lo general empleados de forma tópica; pero en el caso de miconazol no fue lo mismo. Frente al comportamiento de estos hacia los medicamentos de uso sistémico, de forma casi general existió sensibilidad a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol, observándose también cepas resistentes a algunos azoles. El nivel de dificultad en el tratamiento de estas infecciones radica principalmente, por el escaso número de fármacos antifúngicos utilizables en el mercado, la presencia de cepas cada vez con una mayor resistencia y la capacidad que presentan estos microorganismos para generar biopelículas. Los hongos en conjunto en las biopelículas tienen una capacidad única cercana a 1.000 veces superior a las células planctónicas para resistir a los medicamentos antifúngicos, aun sin llevar genes explícitos de resistencia. Frente a esto los autores denotan la importancia

de generar alternativas que permitan el control de este tipo de microflora, entre las que citan la terapéutica antifúngica fotodinámica (fotosensitiva o fotoquimioterapia), (35).

Por su parte, Donnelly y cols (36), establecen que la incidencia de infecciones micóticas superficiales y profundas se ha incrementado aceleradamente en los últimos veinte años. Debido a razones como el aumento de episodios de infecciones fúngicas, el uso frecuente de fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro, dispositivos e injertos protésicos y una cirugía más agresiva. Muchos estudios reconocen a las levaduras como patógenos peligrosos en pacientes críticamente enfermos. Es así que, *Candida spp.* Es considerada en EEUU la tercera causa de importancia en infecciones del torrente sanguíneo y la candidiasis diseminada se asocia con una mortalidad mayor al 25%. Por otro lado, *Aspergillus spp.*, es considerada la causa principal de mortalidad neumónica en receptores de leucemia aguda, entre otros.

Es importante citar que el tratamiento antimicótico, en comparación con la terapia antibacteriana, se encuentra limitado en lo que respecta a fármacos. Por lo general, el tratamiento es largo y sus efectos secundarios graves, así como las interacciones farmacológicas son muy frecuentes. Por otro lado, los tratamientos son en muchos casos ineficaz, además, de presentar por parte de las cepas de hongos un alto nivel de resistencia a los agentes antifúngicos, que como se ha observado a lo largo del estudio se encuentra en aumento, lo que, sin duda permite afirmar que es de suma importancia el generar estrategias antimicóticas

alternativas, para poder controlar este tipo de patologías que tanto afectan la salud de la población (36).

Los contagios en personas inmunocompetentes por fúngicos están en incremento, probablemente por la incorporación de especies más virulentas, selectas y con variantes resistentes a antimicóticos, o por la introducción y la adaptación de fúngicos a nuevos nichos ecológicos, como es el caso de *Cryptococcus gattii* en Canadá. Bajo esta realidad, se hace necesario continuar con el desarrollo de nuevos antifúngicos y terapias inmunomoduladoras mucho más efectivas frente a este tipo de afecciones (37).

La gran mayoría de autores afirma que la colonización de la boca por hongos es muy habitual en personas sanas y su presencia es más habitual en mayores adultos (7% a 65%). Entre los elementos que afectan y producen este tipo de afecciones se pueden manifestar: la edad, el sexo, alteraciones salivales (cuantitativas y cualitativas), empleo de prótesis, fumar, estado de salud (principalmente cambios inmunológicos o endocrinos, tratamientos farmacológicos prolongado, etc.

De todos los tipos de fúngicos pronunciados en muchos estudios, *C. glabrata* es considerada baja virulencia, así lo afirma (39), pero es más mortal que *C. albicans*; este hongo es el más difícil de tratar por sus características genéticas, las cuales por sí mismas les conceden resistencia a los medicamentos como los azólicos, especialmente al fluconazol (38).

Es importante mencionar que para muchos autores el fluconazol es el fármaco más empleado contra candidemia. Superando el 50%

de las prescripciones y sobre esto diversos estudios acusan la amplia resistencia farmacológica desarrollada por el patógeno (39). Pero Rivas y cols (40), afirman que los triazoles de III generación se presentan como una opción para pacientes con candidiasis resistente al fluconazol. Por su parte el voriconazol es el primer antifúngico que ha logrado disminuir la mortalidad en pacientes, Las equinocandinas son muy eficientes contra *Candida*, con seguridad tolerable y pocas consecuencias medicamentosas. Aunque su uso se encuentra muy limitado por la inexactitud en las formulaciones orales.

Por su parte, Cardozo y cols (41), explican que los melanocitos son células presentes en la piel y en las mucosas, estas abrevian la melanina. Muchos estudios establecen que cepas de *C. albicans* minimizan las partículas de melanina las cuales actúan como elementos de virulencia. Por otra parte, se conoce que la melanina muestra actividad antimicrobiana, mientras los melanocitos se encargan de convertir o infiltrarse en la melanina al ser expuestos a elementos microbianos. La melanina presenta la capacidad para inhabilitar cepas de *Candida spp.* y la melanización puede volverse en un mecanismo significativo y revelador de protección de los melanocitos. Esto sin duda, da la pauta para que la melanización se convierta en una alternativa para crear nuevos fármacos antimicrobianos.

Como se puede observar a lo largo del estudio la resistencia de los fúngicos a los fármacos convencionales está establecida y afirmado por muchos trabajos investigativos, factores como, las variaciones y mutaciones aceleradas de los fúngicos, el uso y el abuso de

los medicamentos, las enfermedades prevalentes, etc. Son algunas de los elementos que han incidido en este problema, que esta ocasionando graves daños sobre la salud humana.

La respuesta frente al problema no se ha hecho esperar, se siguen investigando alternativas farmacológicas para el tratamiento de los fúngicos en la cavidad bucal y las mismas presentan muchas alternativas, desde químicos nuevos y más potentes, fitoterapias, investigación intracelular y hasta interacción genética, que permitan inhibir la degradación de los compuestos que requieren los fúngicos para su desarrollo y supervivencia.

Conclusiones

Los fúngicos a nivel de la salud oral, en la actualidad se están convirtiendo en un problema grave para los profesionales de la odontología. Los tratamientos convencionales, como: la nistatina, anfotericina β , azoles, corticosteroides, polienos, equinocandinas, entre otros, en la actualidad presentan una alta resistencia, por parte de los fúngicos en la cavidad bucal. Factores como la prevalencia, el reducido número de agentes antifúngicos, la aparición de cepas cada vez más resistentes, la capacidad de estos para desarrollar biopelículas, los tratamientos prolongados, la mala administración de los fármacos por parte de los especialistas y pacientes, son algunas de las causas para la persistencia del problema. Lo que sin duda denota la necesidad de presentar estrategias que consientan investigar y formular nuevos fármacos permitiendo con ello un adecuado manejo de estas patologías, sin

olvidar, la capacitación y su difusión, para el uso y aplicación adecuado de los mismos.

mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int.* 2013;2013:204237;: p. 204–237.

Bibliografía

1. Bravo I, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11:E33-9.
2. Pardi C. GH, S. ME, Colella MT, Roselló A, Pineda V. Micosis de la cavidad bucal - Parte I. *Acta Odontológica Venezolana.* 2013; 51(2).
3. Karina LÁ, Karla RDR, César LC, Juan JAL, Jorge EZC. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomed.* 2016; 27: p. 127-136.
4. Allevato MA, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos, Ayer, hoy y mañana. *Act Terap Dermatol.* 2007; 30(8): p. 8-19.
5. Cova O. Antisépticos orales: clorhexidina, flúor y triclosán. *Salud & Vida Sipanense.* 2020; 7(1): p. 4-16.
6. Huenchunao R. Resistencia a nistatina y fluconazol de levaduras de especie *Candida albicans* en saliva en pacientes diabéticos tipo 2 con distinto control metabólico. In ; 2016; Santiago.
7. Christopher BF, Jason MF, al e. La evolución de la resistencia a los fármacos en aislados clínicos de *Candida albicans*. *eLife.* 2015; 4(e00662).
8. Taissa Veá. Candidiasis oral: una enfermedad de oportunidad. *J. Fungi.* 2020; 6(1): p. 1-15.
9. Spampinato C LD. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int.* 2013;2013:204237;: p. 204–237.
10. Cortes Aea. Opciones terapéuticas frente a especies de *Candida* resistentes a las equinocandinas. *Universitas Médica.* 2018; 59(2).
11. Castanheira M, Woosley L, Diekema D, Messer S, Jones R, Pfaller M. Low prevalence of fks1 hot spot 1 mutations in a worldwide collection of *Candida* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun; 54(6): p. 2655-2659.
12. Shields R, Nguyen M, al e. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother [Internet].* 2013;57(8):3528-35.
13. Pfaller M, Castanheira M, al e. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol [Internet].* 2012; 50(4): p. 1199-203.
14. Zhang L, al e. Actividad antifúngica del extracto de etanol de *Flos Rosae Chinensis* con actividad contra *Candida* clínica resistente al fluconazol. *Based Complementary and Alternative Medicine. [Hindawi].* 2017; 2017: p. 10 pages.
15. Pérez O, Vallejos EC. Actividad antifúngica in vitro del extracto crudo acuoso de *Rosmarinas officinalis* contra *Candida albicans*. *Journal of the Selva Andina Research Society [SciELO].* 2019.; 10(1).
16. Asner SA,ea. Resistencia a los antifúngicos multifármacos adquirida en *Candida lusitanae* durante la terapia. *Revistas ASM Journals. [Agentes antimicrobianos y quimioterapia].* 2015; 59(12).
17. Cardoso Eea. Detección de *Candida albicans* en pacientes con estomatitis subprotésica, medicados con anfotericina

- tópica. Acta Odontológica Venezolana. 2003; 4(3).
18. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León , Juan J, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. biomédica [revista en la Internet]. 2016 diciembre; 27(3): p. 127-136.
 19. Costa C, Díaz P, Sá-Correia I, Teixeira M. multidrug transporters in pathogenic fungi: ¿do they have real clinical impact? Front Physiol. Front. Physiol. 2014 may; 28(5): p. 197.
 20. Mitchell K, Taff H, Cuevas M, Reinicke E, Sanchez H, Andes D. Role of Matrix β -1,3 Glucan in Antifungal Resistance of Non-albicans *Candida* Biofilms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013; 57(4): p. 1918-1920.
 21. Cuenca-Estrella M. Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. Clin Microbiol Infect. 2014 (Jun) 20 Suppl 6; 54(9).
 22. De La Cruz, María; , Tiburcio, Estefanía; , Morales, Jazmín; , Bastida, Agatha; , Ulloa, María. Efecto de oligosacáridos y enzimas sobre biopelículas generadas por *Candida glabrata* en prótesis dentales. Revista Ciencia, Tecnología e Innovación. 2019; 17(20): p. 67-82.
 23. Cruz Quintana, Sandra; , Díaz Sjostrom, Pedro; , Mazón Baldeón, Gloria; , Arias Socarrás, Dunier; , Calderón Paz, María; , Herrera Molina, Angélica.. Genoma de *Candida albicans* y resistencia a las drogas. Salud Uninorte. 2017 septiembre – diciembre; 33(3): p. 438-450.
 24. Lee Muñoz Ximena; Cajas Nataly; , Gómez Carranza Leyla; Vergara Núñez Cristian; , Ivankovic Silva Mariana; , Astorga Bustamante Elizabeth.. Ocurrencia de levaduras del género *Candida* y estomatitis protésica antes y después del tratamiento rehabilitador basado en prótesis removible. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2015; 8(1): p. 31-37.
 25. Odds F, Bernaerts R. CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J Clin Microbiol. 1994 Aug; 32(8): p. 1923-9.
 26. Cadena UK, Pazán LP, Farfán CA. Efecto antifúngico de diferentes concentraciones del extracto de *Uncaria tomentosa* sobre *Candida albicans*: Estudio in vitro. RO [Internet]. 2018 Octubre; 19(2): p. 30-9.
 27. Alarcón M, Fernández Da Silva R, Reyes D. Moringa oleífera: potenciales usos en odontología. Salus. [Redalyc]. 2017; 21(2): p. 28-34.
 28. Menezes FA, Bessa D, Souza CC. Perfil químico y actividad antifúngica del aceite esencial de la flor de *Bauhinia rufa* (Bong.) Steud. Rev Cubana Farm [revista en Internet]. 2020; 53(2 [aprox. 0 p.]).
 29. El National Human Genome Research Institute16. Metagenómica. [Online].; s.f. [cited 2021 agosto 2021. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Metagenomica>.
 30. Cruz Sea. Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. Revista Cubana de Estomatología. 2017; 54(1).
 31. Panizo MM, Reviákina V. *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2001 Jul; 21(2): p. 38-45.
 32. Odontopediatría SEd. Farmacología en Odontopediatría. .
 33. Peres N, Maranhão F, Rossi A, Martinez-Rossi , NM.. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. Anais Brasileiros de Dermatologia. [On-Line]. 2010; 85(5): p. 57-67.
 34. Ponton J, Quindósa G. Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica.

- Medicina Clínica. [Elsevier – on line]. 2006 enero; 126((S1)): p. 56-60.
35. Bulacio L, al e. Optimización de variables en ensayos de actividad antifúngica fotodinámica frente a especies de Candida. Revista Argentina de Microbiología. [ScienceDirect]. 2020 [Available online 27 february 2021];(RAM-443): p. pág. 5.
 36. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney. MM. Antifungal photodynamic therapy. Microbiol. [View Record in Scopus]; [Google Scholar]; Article Download PDF. Res., 163. 2008;; p. 1-12.
 37. Toledo E, Jiménez A, Uriel M, Gayossob P. Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2020 Marzo – Abril; 63(2).
 38. E. OR, M. PM, M. RP, B. MB, A. BC. Candidiasis oral en el paciente mayor. Av Odontoestomatol [Internet]. 2015 Jun; 31(3): p. 135-148.
 39. Cárdenas PL, Pérez CJ. Mecanismos de resistencia a fluconazol expresados por Candida glabrata: una situación para considerar en la terapéutica. Investig Enferm Imagen Desarr. 2020; 22.
 40. Rivas A, Cardona-Castro N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿con que opciones terapéuticas contamos? Rev CES Med. 2009; 23(1): p. 61-76.
 41. Cardozo EI, Pardi Celis GH. Melanina y Candida: ¿potencia su virulencia. o. agente antifúngico? Acta Odontológica Venezolana. 2017; 55(1).