

**PREVALENCIA DE *Candida albicans* EN CAVIDAD ORAL DE PERSONAS
SISTEMICAMENTE SANAS, REVISIÓN DE LA LITERATURA**

LEIDY TATIANA ESLAVA RICO

**UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA**

2020

**PREVALENCIA DE *Candida albicans* EN CAVIDAD ORAL DE PERSONAS
SISTEMICAMENTE SANAS, REVISIÓN DE LA LITERATURA**

LEIDY TATIANA ESLAVA RICO

ASESORA CIENTÍFICA

BLANCA LYNNE SUÁREZ GÉLVEZ

ODONTÓLOGA – MSc. CIENCIAS BÁSICAS

MÉDICAS

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SAN JOSÉ DE CÚCUTA

2020

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo a mi madre por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, todos mis logros se los debo a ella; a mis hermanas y familiares quienes con sus palabras de aliento no me dejaban decaer para que siguiera adelante con mis sueños; A todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome y motivándome para que este sueño se hiciera realidad.

Leidy Tatiana Eslava Rico

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme vivir para cumplir un sueño más, a mi familia por creer en mí y por apoyarme en cada decisión o proyecto; agradezco a mi directora de tesis Blanca Lynne Suárez por brindarme su apoyo y conocimiento ya que sin ello no hubiese sido posible realizar este trabajo.

No ha sido fácil el proceso hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su apoyo, a su motivación, todo se torna menos complicado para cumplir esta meta.

Gracias a todos.

Leidy Tatiana Eslava Rico

Resumen

Candida es una levadura oportunista que coloniza habitualmente mucosas de piel, tracto gastrointestinal y genitourinario. *C. albicans* forma parte de la microbiota normal en cavidad oral pero tiene la capacidad de transformarse en patógena en estados favorables induciendo a Candidiasis.

Objetivo: Determinar la prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar publicaciones relacionadas con prevalencia de *Candida albicans* en sujetos sanos, se seleccionaron artículos guiados por título y resumen hasta obtener textos completos, se realizó búsqueda de información en: Medline, PubMed, SciELO, Latindex, obteniendo 45 artículos relacionados con el tema de los cuales en 11 se reportó la frecuencia de *Candida spp*, en sujetos sanos, con fechas de publicación entre los años 2010-2019.

Resultados: Se reportó la presencia de *Candida spp*. en 573 sujetos sanos 34.35% de los pacientes. Un total de 420 de 1.663 sujetos presentaron *C. albicans* con 25.25% y correspondió al mayor número de aislamientos, seguido de *C. glabrata* con 3.36%. Se encontró correlación estadísticamente significativa entre aparatología de ortodoncia ($p < 0,001$), uso de prótesis dentales ($p < 0,001$) y fumar ($p < 0.05$) con colonización por *Candida*.

Conclusión: La prevalencia de *C. albicans* en cavidad oral de sujetos sanos fue de 25,25%, existiendo colonización por especies no albicans en un 9,2%, entre los posibles factores asociados a la colonización por *Candida* se reportan el uso de prótesis dentales, tratamiento de ortodoncia y fumar.

Palabras claves: *Candida albicans*, prevalencia, cavidad oral, pacientes jóvenes, sujetos sanos, *Candida* spp.

Abstract

Candida is an opportunistic yeast that usually colonizes mucous membranes of the skin, gastrointestinal and genitourinary tract. *C. albicans* is part of the normal microbiota in the oral cavity but has the ability to become pathogenic in favorable states, inducing Candidiasis.

Objective: To determine the prevalence of *Candida albicans* in the oral cavity of systemically healthy patients according to what is reported in the literature.

Materials and Methods: A systematic literature review was carried out to identify publications related to the prevalence of *Candida albicans* in healthy subjects, articles guided by title and abstract were selected until full texts were obtained, information search was performed in: Medline, PubMed, SciELO., Latindex, obtaining 45 articles related to the subject of which 11 reported the frequency of *Candida* spp, in healthy subjects, with publication dates between the years 2010-2019.

Results: The presence of *Candida* spp. in 573 healthy subjects 34.35% of the patients. A total of 420 of 1,663 subjects presented *C. albicans* with 25.25% and corresponded to the highest number of isolates, followed by *C. glabrata* with 3.36%. A statistically significant correlation was found between orthodontic appliances ($p < 0.001$), use of dental prostheses ($p < 0.001$) and smoking ($p < 0.05$) with *Candida* colonization.

Conclusion: The prevalence of *C. albicans* in the oral cavity of healthy subjects was 25.25%, there being colonization by non-albicans species in 9.2%, among the possible factors associated with colonization by *Candida*, the use of prostheses is reported dental, orthodontic treatment and smoking.

Keywords: *Candida albicans*, prevalence, oral cavity, young patients, healthy subjects, candida spp.

Tabla de contenido

Introducción	13
Problema	14
Planteamiento del problema	14
Formulación del problema	16
Objetivos	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
Marco referencial y teórico	18
<i>Candida albicans</i>	19
Factores de virulencia de <i>Candida albicans</i>	20
Especies de <i>Candida</i>	23
Prevalencia de <i>Candida</i>	25
Candidiasis oral	33
Diseño metodológico	49
Tipo de investigación:	49
Población de estudio	49
Criterios de Inclusión y Exclusión	49
Variables	50
Materiales y métodos	50

	9
Análisis estadístico	51
Resultados	52
Discusión	60
Conclusión	63
Recomendaciones	64
Bibliografía	65

Lista de Tablas

Tabla 1. Actividad <i>in vitro</i> de los principales fármacos antimicóticos contra las principales especies de <i>Candida</i> que causan infección oral	42
Tabla 2. Diferenciación de las colonias de <i>Candida</i> en CHROMagar	45
Tabla 3. Prevalencia de <i>Candida spp.</i> en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos	52
Tabla 4. Prevalencia de <i>Candida albicans</i> en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos	53
Tabla 5. Prevalencia de <i>Candida no albicans</i> en cavidad oral de sujetos sanos	54
Tabla 6. Frecuencia de especies <i>Candida</i> en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos	55

Lista de figuras

- Figura 1.** Factores predisponentes del hospedador y factores de virulencia de *Candida* implicados en la patogénesis de la candidiasis oral 34

Anexos

Anexo A. Organización de artículos por autores, año de publicación, tema específico	70
--	----

Introducción

Candida albicans es uno de los principales patógenos fúngicos de los humanos, es el hongo comensal más común y se considera un componente facultativo de la microbiota digestiva humana normal. Esta levadura también es un importante patógeno oportunista responsable de las infecciones superficiales y diseminadas en pacientes inmunocomprometidos. En estos pacientes, las infecciones se originan con frecuencia de una fuente endógena, principalmente el tracto digestivo, que representa el principal reservorio de esta levadura (Sitterlé E, et al. 2019).

C. albicans, está naturalmente en la cavidad oral en un estado no patógeno en aproximadamente la mitad de los individuos sanos, pero en situaciones favorables, tiene la capacidad de transformarse en una forma de hifas patógena. Las condiciones que favorecen esta transformación incluyen edades extremas, antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, xerostomía, disfunción inmune, diabetes mellitus, deficiencias nutricionales, la presencia de prótesis removibles, entre otros (Al-Kebisi A et al, 2017).

La candidiasis es una infección oportunista común de gran variabilidad clínica que incluye desde manifestaciones leves a moderadas en mucosas, piel, orofaringe, cavidad oral y esófago, especialmente en pacientes hospitalizados con enfermedades graves, pacientes con sida y otros con compromiso inmunológico. La etiología de estas infecciones se ha asociado con más de 17 especies, siendo *Candida albicans* la de mayor relevancia epidemiológica; sin embargo, en las últimas décadas, el conglomerado de especies diferentes a *C. albicans* ha emergido como patógeno principal en la etiología de la candidiasis (Rey et al, 2015).

Problema

Planteamiento del problema

Candida es un microorganismo oportunista clasificado dentro del grupo de levaduras, perteneciente a la familia *Cryptococcaceae* (Estrada, Márquez, Díaz, Sánchez 2015). Se han identificado más de 150 especies. En los seres humanos forma parte de la microbiota comensal de piel, tracto gastrointestinal y genitourinario, entre otras (Maureira et al., 2017). Se han descrito diversos factores predisponentes para la colonización por *Candida*, entre los que se encuentran: hospitalización, cáncer, diabetes mellitus, infección por VIH en etapa SIDA y edad avanzada, entre otros (Hernández et al., 2016).

Las enfermedades fúngicas son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Su patogenia sigue siendo poco conocida, porque se desarrollan con frecuencia en pacientes con múltiples morbilidades, con varios factores de riesgo. Por la misma razón, estos pacientes suelen sufrir otras infecciones. Sin embargo, en casos raros, las enfermedades fúngicas graves pueden afectar a pacientes sanos sin factores de riesgo subyacentes conocidos (Li J, Vinh D, Casanova J, Puel A 2017).

Bedout et al, 2003 en un estudio realizado en Colombia, Ecuador y Venezuela en 2.139 pacientes reportaron aislamientos de levaduras, estas fueron aisladas de diferentes muestras provenientes de tracto genitourinario, respiratorio y gastrointestinal, piel y tejidos blandos, SNC, sangre y otros (detritos ungueales y muestras no clasificadas) siendo *Candida albicans* la especie más frecuentemente aislada (62%), seguida por *Candida parapsilosis* (11%), *Candida tropicalis* (8.5%), *Candida glabrata* (3.5%) y *Candida krusei* (2.2%).

En cavidad oral existen condiciones para que *Candida* pueda colonizar la mucosa; sin embargo, la microbiota residente y la respuesta inmune, entre otros, mantienen un equilibrio microbiano que evita que los microorganismos expresen factores de virulencia que modulen o favorezcan la patogenicidad y se conviertan en patógenos (Hernández et al., 2016), cuando el equilibrio se rompe surge la enfermedad. La Candidiasis es una de las infecciones más comunes de la boca, entre otras como caries y enfermedad periodontal (Estrada, Márquez, Díaz, Sánchez 2015).

Mun, Yap, Alnuaimi, Adams, McCullough (2016) han reportado que la carga de levadura oral en pacientes sanos varía significativamente, con un rango de 2% a 70%. *C. albicans* es la especie más común y, a menudo, la única aislada de pacientes sanos, con una prevalencia del 50% al 80% de todos los portadores. Autores como Maureira et al 2017 afirman que su prevalencia aumenta en niños, adultos jóvenes y pacientes hospitalizados, porque se incrementa la proliferación de la levadura cuando se pierde el equilibrio de las condiciones locales de la boca.

Hernández et al., 2016 también reportan que las especies de *Candida* son frecuentemente encontradas en cavidad oral, con un porcentaje de colonización de hasta 60% en adultos jóvenes y que estos varían de individuo a individuo; según la localización geográfica. Asimismo, describen que la presencia de aparatos bucales de ortodoncia tiene como consecuencia la acumulación de biopelícula dental y modificación del entorno ecológico de la cavidad oral, por lo que puede contribuir a un aumento en la frecuencia de colonización por *C. albicans*.

En la actualidad existen pocas publicaciones respecto a la prevalencia de *Candida* en cavidad oral de pacientes ASA I, es por esto que resulta relevante conocer si esta población es portador de *C. albicans* u otras especies y los factores asociados a la colonización.

Formulación del problema

Las especies de género *Candida* son patógenos oportunistas que viven como comensales en la cavidad oral en una proporción significativa de sujetos sanos (Hernandez, Gordillo, Herrera 2014). Entre las especies de *Candida* que colonizan la superficie de la cavidad oral se encuentran: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Candida stellatoidea* y *Candida kefyr*, que se relacionan con condiciones clínicas y no clínicas; *C. albicans* se aísla frecuentemente de cavidad oral; sin embargo, sólo unos pocos están asociados con la candidiasis (Prakash, Shekar, Maiti, Karunasagar, Padiyath 2015).

Los porcentajes asociados con levadura oral de personas sanas continúan en estudio, y es de gran importancia conocer la prevalencia al ser un microorganismo que forma parte de la microbiota oral, se desconoce el porcentaje de aislamiento de *C. albicans* y especies no *albicans* en la población objeto de estudio; por esta razón se plantea el siguiente interrogante: ¿Cuál es la prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de la población sistémicamente sana de acuerdo a lo reportado en la literatura?

Objetivos

Objetivo General

Determinar la prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de especies *Candida* no albicans en cavidad oral de población ASA I según lo referido en la literatura.

Identificar la especie de *Candida* no albicans más frecuente en la cavidad oral de personas sistémicamente sanas.

Identificar los posibles factores asociados a la prevalencia de *C. albicans* en cavidad oral de la población objeto de estudio.

Marco referencial y teórico

Candida es un microorganismo oportunista clasificado dentro del grupo de las levaduras, de las cuales se han identificado más de 150 especies, en los seres humanos forma parte de la microbiota de piel, tracto gastrointestinal y genitourinario, entre otras. (Maureira et al., 2017). *Candida* es la levadura más común aislada de la cavidad oral, se han reportado aislamientos en un 70% de individuos sanos (Mun et al., 2016). Es un saprófito oral común; la levadura puede formar biopelículas que es una estrategia esencial para su supervivencia en el medio oral. Además de la formación de biopelículas, este género es capaz de producir exoenzimas, proteinasas y metabolitos para adherirse a las células epiteliales e inhibir la función de los polimorfonucleares (Petrovic et al., 2015). *Candida* es un microorganismo endógeno en varios sistemas de órganos, si bien estos hongos son comúnmente considerados no patógenos, *candida* puede cambiar de un estado comensal e inocuo a patógeno (Wibawa, Praseno, Aman, 2015).

La mayor parte de los hongos del género *Candida* crecen con rapidez en agar de Sabouraud y en medios bacteriológicos enriquecidos, como agar sangre. En agar sangre, después de una noche de incubación se producen colonias lisas, blanquecinas, de 2 a 4 mm, similares a las producidas por estafilococos. La aireación de los cultivos favorece su aislamiento. El procedimiento de identificación primaria incluye la diferenciación presuncional de *Candida albicans* de otros hongos del género *Candida* con la prueba de tubo germinal. Las cepas negativas en el tubo germinal pueden identificarse por medios bioquímicos o reportarse como “levadura, no *C. albicans*”, dependiendo de su importancia clínica aparente (Kenneth J. Ryan, C. George Ray, sf).

Candida albicans

Candida albicans crece con diversas morfologías, más a menudo como levadura con gemación mediante la formación de blastoconidias. *C. albicans* también es capaz de formar hifas, lo que es estimulado por cambios en condiciones como la temperatura, pH y nutrientes disponibles. Cuando se observa en sus etapas iniciales aún unida a la célula de la levadura, estas hifas tienen el aspecto de retoños y se denominan tubos germinales. Otras formas elongadas con restricciones a intervalos se denominan pseudohifas porque carecen de paredes paralelas y de la tabicación que se observa en las hifas verdaderas. Hay evidencia de que estas tres formas tienen un estímulo y regulación genéticas diferentes, lo que hace de *C. albicans* un hongo polimórfico. A menos que se especifique lo contrario, el término hifas se utiliza para referirse a las hifas verdaderas y pseudohifas. Bajo ciertas condiciones las hifas también desarrollan una clamidoconidia terminal característica, con engrosamiento de la pared (Kenneth J. Ryan, C. George Ray. *Microbiología medica*, 6e).

Candida albicans es un hongo ubicuo, se encuentra en forma de levadura y de células redondeadas u ovaladas, mide de 2 a 4 micras, presenta paredes finas y su reproducción es asexual (Estrada et al., 2015). El análisis de biopelículas de *C. albicans* por microscopía de fluorescencia muestra que están formadas por una capa basal de blastosporas, hifas y pseudohifas ordenadas en una estructura de doble capa, dentro de una matriz extracelular constituida fundamentalmente de polisacáridos y proteínas (Guzmán et al., 2011).

C. albicans es dimórfico y crece como levadura a 30° C y en forma filamentosa o hifal a 37° C (Kashem et al., 2015). Se conoce que *C. albicans* produce dos moléculas de comunicación intercelular: farnesol y tirosol. Estas estructuras aceleran y bloquean la transición morfológica de levadura a hifa y actúan significativamente durante las fases

temprana, intermedia y de crecimiento del organismo (Guzmán et al., 2011). Es parte de la microbiota humana comensal que coloniza asintómicamente muchas áreas del cuerpo humano donde su proliferación está controlada por el sistema inmunitario del huésped, estas son en el tracto gastrointestinal, la mucosa oral y vaginal de la mayoría de los individuos sanos (Ardizzoni et al., 2018).

Denega I, Enfert C, Bassi S (2019) informan que *C. albicans* es el patógeno fúngico humano más común que causa enfermedades que van desde la mucosa superficial hasta las infecciones sistémicas que amenazan la vida; de hecho, es uno de los agentes más frecuentemente identificados en infecciones nosocomiales capaces de invadir cualquier sitio del huésped humano desde tejidos y órganos profundos a sitios superficiales (Tsui, Kong, Jabra-Rizk 2016). La infección por *C. albicans* no es transmisible, puesto que la mayoría de los individuos presentan este agente fúngico en circunstancias normales (Estrada et al., 2015).

Se ha demostrado que la forma hifal del hongo causa más daño tisular que la forma de levadura, porque otorga la capacidad fúngica para adherirse a las superficies epiteliales, formar biopelículas, provocar la producción de citocinas proinflamatorias y evitar la fagocitosis y/o la muerte intracelular (Ardizzoni et al., 2018).

Factores de virulencia de *Candida albicans*

Se han descrito varios factores de virulencia de *C. albicans*, como el cambio fenotípico, la formación de hifas, la producción de esterasas, la expresión de fosfolipasas, la producción de proteinasas, la actividad hemolítica, la actividad de la adhesina y la invasina (Wibawa, et al 2015), la formación de biopelículas, que se definen como una matriz extracelular de origen propio producida por la población microbiana adherida a la superficie

abiótica (Kadry A, Ganiny A, Baz A, 2018). La capacidad para adherirse a células epiteliales y biomateriales, la producción de enzimas hidrolíticas extracelulares como las aspartil proteinasas secretorias (saps) y las fosfolipasas (pl) y la producción de hemolisinas (Sanita P, et al 2014).

Las aspartil proteinasas secretorias (saps) son una familia de enzimas capaces de degradar diversos tipos de sustratos fisiológicamente importantes, entre los que se encuentran componentes celulares de las mucosas y elementos del sistema inmune, la secreción de saps, facilitan la invasión de los tejidos y la evasión de los mecanismos de defensa del huésped. La secreción de saps ha sido asociada a la patogenicidad de *C. albicans*, ya que cepas aisladas de pacientes con candidiasis bucal han mostrado mayor actividad proteolítica que las aisladas de la cavidad oral de portadores sanos; la virulencia de *C. albicans* no está asociada a un solo factor de virulencia, sino a la combinación de ellos (Hernández, et al 2014).

Se evidencia que la patogenicidad de *C. albicans* es un fenómeno complejo que incluye la colonización, la adhesión, la invasión y el daño a las células del huésped, la composición de la pared celular de *candida* y la producción por esta levadura de toxinas y enzimas proteolíticas; pero estos factores pueden variar según las condiciones de los grupos de estudio, las características del microorganismo y las condiciones ambientales que rodean al huésped. Estudios experimentales han demostrado que la elevada producción de saps por *C. albicans* mejora la capacidad del microorganismo para colonizar y penetrar tejidos y evadir el sistema inmune del huésped (Hernandez, Gordillo, Herrera 2014).

Las hemolisinas son determinantes virulentos críticos que contribuyen a la patogénesis de la candidiasis. En particular, la secreción de hemolisina, seguida de la lisis de eritrocitos y la posterior adquisición de hierro por *candida*, facilita la invasión de hifas que

contribuye a la recalcitación de la enfermedad. En *C. albicans*, se ha demostrado que la secreción de factores hemolíticos causa la liberación de hemoglobina, que luego es utilizada como fuente de hierro por el organismo. Otros han propuesto que la hemoglobina es un factor importante del hospedador que desencadena una ruta metabólica diferente necesaria para establecer infecciones diseminadas por *C. albicans* (Ellepola et al., 2015).

Las biopelículas son comunidades 3D estructuradas de poblaciones microbianas asociadas a la superficie integradas en una matriz de polisacáridos extracelulares, propuestas para proporcionar un andamio estructural y protección para las células de biopelículas; los experimentos *in vitro* han demostrado que el desarrollo de biopelículas ocurre en una serie de pasos secuenciales durante un período de 24 a 48 h. El paso inicial consiste en la adhesión de células de levadura fúngica únicas al sustrato que forma la base de una capa de células de levadura basal (*paso de adherencia*). A esto le sigue una fase de proliferación celular a través de la superficie y la filamentación donde las células forman proyecciones alargadas que continúan creciendo hacia las formas hifales filamentosas (*etapa de inicio*) (Tsui C et al., 2016).

La producción de hifas es un sello distintivo del inicio de la formación de biopelículas, seguida de la acumulación de una matriz de polisacárido extracelular a medida que la biopelícula madura (*etapa de maduración*). Finalmente, en el último paso, las células de levadura no adherentes se liberan desde la biopelícula hacia el entorno donde pueden colonizar otras superficies (*paso de dispersión*). La dispersión de las células asociadas al biofilm tiene una gran importancia clínica ya que las células liberadas pueden iniciar la formación de nuevos biofilms o diseminarse en los tejidos del huésped y, por lo tanto, se asocian con candidemia y enfermedad invasiva diseminada (Tsui C et al., 2016).

Especies de *Candida*

Otras especies diferentes a *Candida albicans* se han aislado de la cavidad oral humana como: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea* y *C. dubliniensis*. *C. albicans* representa entre el 45% y el 75% de la incidencia total de candidiasis, mientras que *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* representan aproximadamente el 7% de todos los casos (Zheng Y et al., 2016).

Aunque *Candida albicans* es la especie más frecuente del género *candida*, la prevalencia e importancia de otras especies, como *C.glabrata*, *C. tropicalis*, *C.krusei* y *C. dubliniensis* están aumentando. Estas especies no albicans se consideraron por primera vez como marcadores de sujetos inmunocomprometidos, pero recientemente también se han aislado de sujetos sanos (Petrovic S et al., 2019).

Candida dubliniensis no forma parte de la microbiota normal del hombre, provocando infecciones en menos de un 2% de los casos. Aparece normalmente asociada con episodios recurrentes orales como gingivitis y, aisladamente, en muestras vaginales de pacientes inmunodeprimidos. También se han descrito infecciones en pacientes con tratamiento citotóxico para el rhabdomyosarcoma y en pacientes hematológicos con trasplante alogénico (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Candida glabrata se define como una levadura productora de colonias lisas de consistencia blanda y de color crema, constituidas por células de 2,5-5 μm x 3,5-4,5 μm de diámetro. Presentan formas individuales ovoides, incapaces de formar pseudohifas o pseudomicelio o, como máximo, pueden formar una cadena corta de levaduras ovoides. Es una especie ubicua aislándose, por ejemplo, de la cavidad oral y vaginal de sujetos sanos. La colonización por estas levaduras se incrementa con la prolongación de la hospitalización y el

deterioro clínico del enfermo, considerándose esta colonización el primer paso de muchas infecciones (Rodríguez J, Morera Y y López O., sf).

Las infecciones por el género *Candida* han aumentado su incidencia en las tres últimas décadas, constituyendo actualmente una causa importante de morbi-mortalidad, especialmente las hematógenas. Aunque *C. albicans* continúa aislándose como la especie más frecuente, se ha descrito un significativo aumento de otras especies entre las cuales, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* son las más importantes (Rodríguez J, Morera Y y López O., sf).

Se han atribuido características clínicas específicas a las infecciones causadas por determinadas especies de *Candida*: *C. parapsilosis* se ha asociado principalmente con infecciones en neonatos, y con infecciones relacionadas con implantes y soluciones contaminadas; *C. tropicalis* se ha relacionado con infecciones profundas en personas inmunosuprimidas; *C. albicans*, especie de mayor ubicuidad, se ha asociado con infecciones mucocutáneas, pielonefritis, peritonitis, infecciones hematógenas, candidemia, meningitis e infecciones hepatoesplénicas; *C. krusei* se ha relacionado con candidemia, endoftalmitis y diarrea en neonatos, y *C. guilliermondii*, con candidiasis sistémica y endocarditis en adictos a drogas intravenosas. Además, se ha reportado que, en los pacientes con cáncer, aquellos que sufren de leucemia presentan una mayor predisposición a infecciones causadas por *C. albicans* o *C. tropicalis*. Asimismo, las personas con trasplante de médula ósea son más propensos a infecciones por *C. krusei* (García L, Luna L, Velasco T, Guerra B, 2017).

Durante el curso de una infección, la prevalencia de cada especie de *Candida* puede cambiar con el tiempo debido a las diferencias en el metabolismo y en la resistencia de cada especie a las terapias antifúngicas (Olson M, Jayarama A, Kao K, 2018).

Existe un mayor reconocimiento del papel que desempeñan las especies de *Candida* no *albicans* (NACS) en la cavidad oral como comensales y agentes etiológicos de la infección, incluidas algunas de las interacciones entre las diferentes especies de *Candida*. Desafortunadamente, se sabe muy poco acerca de las interacciones de las especies de *Candida* no *albicans* (NACS) con las bacterias orales, ya que la mayor parte del enfoque se ha puesto en *C. albicans*. Por ejemplo, se ha descrito que *C. dubliniensis* interactúa con *Fusobacterium nucleatum* y con un aislado clínico. Se informó que *C. tropicalis* es capaz de coagularse con diferentes bacterias orales, incluidas *F. Nucleatum*, *a. Viscosus*, estreptococos orales y *L. amylovorus*. (Jauregui D, Ribot J, 2018).

Prevalencia de *Candida*

Durante las últimas décadas, el aumento en la prevalencia de las infecciones fúngicas ha sido constante, relacionado fundamentalmente con el aumento de pacientes inmunodeprimidos, uso generalizado de antimicrobianos, utilización de inmunosupresores, maniobras diagnósticas invasivas, e implantación de alimentación parenteral. Estos nuevos tratamientos y técnicas diagnósticas presentan, como efectos colaterales, la infección oportunista (Méndez C, Mazuelos E., sf).

La gran mayoría de las infecciones fúngicas están producidas por *C. albicans* (más del 50%), aunque hay que destacar el aislamiento, con una frecuencia cada vez más elevada, de otras especies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. zeylanoides* y *C. dubliniensis*. Las levaduras del género *Candida* pueden causar un gran número de cuadros clínicos, con manifestaciones variadas que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente (Méndez C, Mazuelos E., sf).

En el estudio de Sitterlé E, et al. 2019; se examinaron 56 estudiantes de pregrado para evaluar la prevalencia de carga oral de *Candida* en individuos sanos. Diez de los 56 estudiantes (17.9%) eran portadores de *Candida* spp, 8 tenían solo *C. albicans* y 2 tenían *C. albicans* y *C. glabrata*. La prevalencia en cavidad oral de *C. albicans* en esta población sana fue del 17,9%.

Yitschaky o, et al. 2016 reportaron que los aparatos de ortodoncia fueron un factor de riesgo para la colonización e infección por *Candida*, afectando 25% -40% de los pacientes. Participaron 51 pacientes (edad media 20,9) 22 tenían un retenedor maxilar Hawley y 29 tenían un retenedor maxilar fijo. La colonización de *Candida albicans* en el paladar duro se identificó en 2 pacientes (3,9%): 1 (4,5%) del grupo de estudio de retención de Hawley y 1 (3,4%) del grupo de control. El dorso de la lengua fue la región más densamente colonizada, seguida de paladar y mucosa bucal.

También se realizó un estudio en 265 estudiantes de la Universidad de Saná, su edad varió de 20 a 27 años. Las mujeres representan el 49.4% del total y los hombres el 50.6% del total. La tasa total de la colonización oral de *Candida albicans* en los estudiantes fue del 17.7%. La colonización oral de *Candida albicans* fue del 26.7% entre los estudiantes varones, más alto que el de las estudiantes en las cuales fue del 9%. Se estudió la relación entre la edad del estudiante y el riesgo de la colonización oral de *Candida albicans*, se encontró una tasa más alta y un riesgo de colonización en el grupo de edad 23-25 años con una tasa de prevalencia igual al 23.8% y un riesgo igual a 1.65 veces en comparación con otros grupos de edad. En este estudio, el 29.1% de los estudiantes sanos evaluados tenían colonización oral por *Candida no albicans*; *Candida tropicalis* representó el 10.2%, *Candida glabrata* el 11.7% y *Candida parapsilosis* el 2.6% (Al-Kebsi A et al, 2017).

El estudio de Samara M, Dar-Odeh N, Shehabi A (2016) incluyó a 27 (33.8%) hombres y 53 (65%) mujeres no fumadoras; 75 (97.4%) hombres y 2 (2.6%) mujeres fumadoras de cigarrillos, y 42 (51.4%) hombres y 39 (48.1%) mujeres fumadoras de Narghile, su edad osciló entre 18-26 años. Se recolectaron un total de 238 muestras. Se encontró que la colonización de especies de *Candida* en la cavidad oral entre los estudiantes que fumaban Narghile fue (14.8%), y fue ligeramente mayor que en los fumadores de cigarrillos (11.7%) y no fumadores (11.3%), sin embargo, no hubo diferencia estadística entre estos 3 grupos. *C. albicans* fue la especie más prevalente (56.7%) entre los 3 grupos. Es importante tener en cuenta que *C. dubliniensis* es la segunda especie más común (23.7%).

Mun M, Yap T, Alnuaimi A, Adams G, McCullough M. (2015) sugieren que la presencia de *Candida* se correlaciona positivamente con la caries dental, los participantes con caries dental activa (68% de los cuales tenían cultivo positivo) tienen más probabilidades de portar *Candida* que aquellos sin caries dental (44% de cultivo positivo). Además, la presencia de *Candida* se ha correlacionado con la cantidad de dientes faltantes, las raíces retenidas y la cantidad de sitios periodontales que sangran al sondear.

Así mismo se realizó un estudio en 100 sujetos de edades comprendidas entre 35 y 80 años. Incluía un grupo compuesto por 50 portadores de prótesis y 50 no portadores de prótesis. El grupo de portadores estaba compuesto por 28 hombres y 22 mujeres, que habían estado usando prótesis completas removibles durante un mínimo de 1 año. Aquellos que no portaban prótesis comprendió 31 hombres y 20 mujeres. Los portadores de dentaduras albergaban una especie mixta de *Candida* que era predominantemente *C. albicans* (58%), seguida de *C. tropicalis* (28%), *C. dubliensis* (12%) y *C. glabrata* (2%) en donde todos los

grupos de edad mostraron más de 2 especies diferentes de *Candida*. En contraste, entre los no portadores, se observó que *C. albicans* es la especie dominante (96.2%). A excepción de un individuo que fue positivo para *C. tropicalis* (Prakash B et al., 2015).

En el estudio de Hernández S et al., (2013) doscientas cincuenta cepas de *C. albicans* fueron obtenidas de igual número de pacientes residentes en la ciudad de Mérida, Yucatán, México; todos los sujetos participaron de manera voluntaria, distribuidos en 5 grupos de 50 pacientes cada uno: pacientes con VIH, con cáncer, diabéticos, con candidiasis oral y sujetos sanos. A excepción de los pacientes que presentaron candidiasis bucal, el resto eran portadores asintomáticos de *C. albicans*. La totalidad de las 250 cepas de *C. albicans* (50 de cada grupo) fueron identificadas por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Del total de cepas estudiadas, 136 (54%) presentaron actividad proteolítica. Se encontró que el grupo de estudio con el menor número de cepas con actividad correspondió al grupo de pacientes sanos, con el 42% (21/50) y el mayor porcentaje de cepas con actividad proteolítica fue el de candidiasis oral, con el 70% (35/50).

Petrovic S et al., 2019 reportan un estudio donde participaron voluntariamente 172 sujetos, 135 mujeres y 37 varones, sin lesiones en cavidad oral; 111 con diagnóstico de diabetes mellitus y 61 no diabéticos. La mediana de la edad fue de 66 años con un rango entre 57,5 y 75 años. El porcentaje de colonización en el total de la población diabética y no diabética fue de 33,7 % (58 sujetos). En sujetos no diabéticos el porcentaje de colonización fue de 27,9 % y en diabéticos de 36,9 %. Mediante las pruebas fenotípicas se encontró que *Candida albicans* (67,2 %) fue la especie más frecuente, seguida por *Candida krusei* (13,8 %), *Candida spp.* (12,1 %), y *Candida tropicalis* (6,9 %). En cuanto a los sujetos colonizados por especies del género *Candida* identificadas por CHROMagar, la especie más frecuentemente

aislada fue *Candida albicans* con (67,2%), seguida por *Candida krusei* (13,8%), *Candida* spp. (12,1%), *Candida tropicalis* (6,9%).

Wibawa T, Praseno, Aman A., (2015) reportan un estudio el cual hizo uso de aislados de *C. albicans*. Se obtuvieron un total de 34 aislamientos de *C. albicans*, 14 aislamientos provenían de individuos sanos y 20 aislamientos provenían de pacientes infectados con VIH. *Candida albicans* se cultivó a partir de líquidos enjuagados de la cavidad oral de pacientes infectados con VIH y personas sanas. La identificación de *Candida albicans* se realizó utilizando CHROMagar. Los aislamientos de *C. albicans* se conservaron posteriormente a -80°C hasta su posterior análisis. Entre los 34 aislamientos de *C. albicans*, solo una muestra mostró cambio fenotípico (alteración de células blancas a opacas) después de la inducción en medio YPD. Esta muestra era de un paciente infectado con VIH. Las células de levadura se veían más oscuras y ovals en comparación con las habituales *C. albicans* que tienen una forma brillante y esférica después de la tinción con azul lacto fenol de algodón. *C. albicans* aislada de pacientes infectados por VIH crecieron más rápido que los aislados de individuos sanos, como lo demuestra la mayor concentración celular después de 48 h de incubación. La actividad hemolítica de *C. albicans* de individuos sanos fue significativamente mayor en comparación con la serie de pacientes infectados por el VIH en condiciones aeróbicas y anaerobias.

Ardila C., Lopez M., Guzman I. (2014) realizaron un estudio en donde participaron 76 sujetos sistémicamente sanos que asistieron a las clínicas odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquía entre octubre de 2008 y marzo de 2009. Se estudiaron 31 hombres (41%) y 45 mujeres (59%) con periodontitis crónica avanzada, la prevalencia de levaduras en las bolsas periodontales de pacientes con periodontitis crónica

fue de 13,2% (10/76). En el grupo de sujetos con levaduras, las mujeres presentaron mayor cantidad de este microorganismo (15,8%, 7/45) comparado con los hombres (9,8%, 3/31), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,000$). Se encontraron ocho sujetos con *C. albicans* y dos pacientes con especies de *Candida* no específicas.

Así mismo Alvarez P., et al (2016) reportan un estudio con 85 pacientes: 46 diabéticos y 39 no diabéticos, pertenecientes a un grupo del programa promoción de salud del municipio de Túrbacko, departamento de Bolívar, norte de Colombia. Los sujetos comprendían con un rango de edad entre 39 y 87 años. El 76,5 % de la población era de sexo femenino, y el 23,5 % de sexo masculino. La frecuencia de colonización por *Candida* spp en el total de la población —tanto diabéticos como no diabéticos fue de 28,2 % en la cavidad oral. De las muestras de la cavidad oral se obtuvo crecimiento en 11 pacientes diabéticos y en 13 pacientes no diabéticos, para un total de 24 aislamientos en la cavidad oral, con predominio de *Candida albicans*. En los pacientes diabéticos se encontró una frecuencia de colonización por *Candida* spp. en la cavidad oral de 23,9 %, mientras que, para los sujetos no diabéticos, la frecuencia de colonización en la cavidad oral fue del 33,3 %. Los aislamientos de *C. albicans* correspondieron a 60,8 % de todos los aislamientos en diabéticos y no diabéticos, pero se observó que para los pacientes diabéticos hubo un menor número de aislamientos en los que *C. albicans* correspondía a 45,5 %, mientras que para los no diabéticos, en los que la frecuencia total fue de 33,3 %, para *C. albicans* se halló un 69,2 % y de otras especies de *Candida* 7,79 %.

Aveldañez A et al., 2008 reportan un estudio donde se examinaron 35 pacientes sin manifestaciones clínicas de candidiasis oral, 13 hombres (37.1%) y 22 mujeres (62.8%), cuya edad iba de 20 a 83 años; encontraron que 18 (51.4%) eran portadores de *Candida*. Las

variantes más frecuentes fueron *C. albicans* (8 casos, 44.4%), seguida de *C. tropicalis* (4 casos, 22.2%). La frecuencia de portadores asintomáticos fue mayor en mujeres (61.1%) y en pacientes menores de 50 años (61.6%).

Se estudiaron 100 pacientes divididos en dos grupos, el primero con bolsa periodontal (profundidad > 3mm) y el otro sin bolsa periodontal (profundidad \leq 3 mm), sin tratamiento periodontal y antibioticoterapia dentro de los 3 meses previos al estudio. De las muestras obtenidas de los pacientes sin bolsa periodontal, se encontró que 15 (7.5%) dieron cultivos positivos a *Candida* spp. y 185 (92.5%) dieron cultivos negativos. En relación a las muestras provenientes de pacientes con bolsa periodontal, 27 (13.5%) dieron cultivos positivos a *Candida* y 173 (86.5%) fueron negativos. Todas las cepas aisladas fueron identificadas como *C. albicans*. Se encontró una asociación entre la presencia de *Candida albicans* y presencia de bolsas periodontales (Hernández S et al, 2012).

Khozeimeh F., Mohammadpour M., Taghian M., y Naemy V. (2014) evaluaron el recuento medio de colonias de *C. albicans* en la saliva de sujetos sanos y su relación con los grupos sanguíneos ABO. Este estudio se realizó en el Departamento de Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahan. Se obtuvieron muestras de saliva entera no estimuladas de 300 sujetos sanos, incluidos 100 individuos con el grupo sanguíneo O, 100 con el grupo sanguíneo A y 100 con el grupo sanguíneo B. Las muestras incluyeron 156 hombres y 144 mujeres. El recuento medio de colonias en la saliva de los individuos con los grupos sanguíneos O, A y B fue 26.4, 19.84 y 21.23, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos ($P = 0.280$).

Además, se realizó un estudio con 149 muestras microbiológicas de pacientes que acudieron a consulta odontológica a la Clínica Juchiman II perteneciente a la Universidad

Juárez Autónoma de Tabasco. Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que no utilizaron antibióticos y antimicóticos dentro de los 6 meses previos a la toma de la muestra microbiológica y no presentaban enfermedades inmunosupresoras como el VIH y cáncer. De los 149 sujetos estudiados, 57 (38.3%) fueron identificados como portadores de *Candida* oral: 25 (43.9%) fueron hombres y 32 (56.1%), mujeres. *C. albicans* fue aislada en el 56.1% (32/57) de los pacientes, siendo la más frecuente de las especies de *Candida* identificadas. *C. glabrata* fue la especie que presentó el segundo porcentaje más alto de aislamiento con 28.1%, seguida de *C. krusei* y *C. tropicalis* con 15.8 y 12.3%, respectivamente. (12.3%) de los pacientes presentaron más de una especie de *Candida* (Rueda F et al, 2011).

Mujica M., Finquelievich J., Jewtuchowicz V., y Iovannitti C. (2004) reportaron que en el centro de micología se estudiaron 1006 aislamientos provenientes de una amplia gama de muestras clínicas durante el periodo 1999-2001. *Candida albicans* con 40,3% resultó la especie de mayor frecuencia de aislamiento, pero las especies de *candida* no *albicans* con 54,9% resultaron de mayor prevalencia y el 4,8% fueron otras levaduras. En los hemocultivos *candida parapsilosis* con 34,9%, *c. Albicans* con 30,2% y *c. Tropicalis* con 25,6% resultaron las más recuperadas, mientras que *c. Glabrata* se presentó con un 2,3%. En las secreciones mucosas *c.albicans* con 60%-80% fue la especie preponderante.

En el estudio de Muzurovic S., Hukic M., Babajic E., Smajic R. (2012) se incluyó 140 encuestados sanos (75 hombres y 65 mujeres) divididos en dos grupos según la edad: grupo I (de 18 a 30 años) y grupo II (de 31 a 60 años). En 77 (55%) casos, los encuestados eran fumadores. El grupo I incluyó 37 (52.8%) y el grupo II 40 (57.1%) fumadores. Hubo significativamente más fumadores masculinos, 49 (62,3%). *Candida* spp. fueron identificados en 40 (29%) encuestados sanos (portadores). En 34 (85%) se identificó

Candida albicans, *Candida glabrata* en cuatro (10%) casos y *Candida krusei* en solo dos (5%) ($p < 0.05$). La prevalencia de portadores orales de *Candida* fue comparable entre hombres y mujeres: 22 (55%) y 18 (45%) ($p > 0.05$). Los pacientes con presencia de *Candida* oral eran fumadores en 33 (82.5%) casos, mientras que los pacientes sin *Candida* eran fumadores en 44 (44%) casos. Fumar tiene una influencia en la colonización oral con especies de *Candida*.

Darwazeh A., Hammad M., Al - Jamaei A. (2010) evaluaron y compararon la colonización oral por *Candida* en 149 sujetos dentados sanos con diferentes niveles de higiene oral según lo determinado por las puntuaciones del índice de placa (PI) y del índice gingival (GI). Las especies de *Candida* fueron aisladas de 86 (57.7%) sujetos. La prevalencia de *Candida* aumentó significativamente en función de la edad ($P=0.023$), pero fue comparable entre hombres y mujeres (58.7% y 56.7% respectivamente). La tasa y la densidad del transporte oral de *Candida* no se vieron afectadas por los niveles de placa dental o afección gingival. La prevalencia del transporte oral de *Candida* fue significativamente mayor en los sujetos que no usaban hilo dental en comparación con los que usaban hilo dental ($P = 0.032$).

Candidiasis oral

La candidiasis oral es una de las infecciones bucales oportunistas más comunes causada por *C. albicans* y otras especies incluidas en el género *Candida*. La candidiasis comúnmente se presenta como una enfermedad leve de las membranas mucosas orales, pero a veces puede ser recalcitrante al tratamiento o recidivante o recurrente. Esta infección oral es más frecuente en personas con edades extremas o con enfermedades subyacentes muy diversas y, sobre todo, en pacientes con inmunodeficiencia. Aunque se han descrito más de

150 especies de *Candida*, el 95% de las candidiasis orales son causadas por *C. albicans*. Otras especies, tales como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* o *C. guilliermondii* puede causar infecciones de manera esporádica, lo que complica el manejo de estas candidiasis (Quindos G et al., 2019).

La alteración del equilibrio entre *Candida* y el huésped debido a cambios no deseados en la microbiota oral o al daño de las barreras anatómicas y fisicoquímicas facilita la candidiasis. El desarrollo de candidiasis dependerá tanto de los factores de virulencia de *Candida* y las condiciones clínicas del paciente (Fig.1) (Quindos G et al., 2019). Las cepas de *C. albicans* se aíslan en números cada vez mayores en pacientes médicamente comprometidos. Estas cepas pueden causar infecciones sistémicas y con frecuencia son resistentes a los agentes antifúngicos de uso común, como el fluconazol (Al-kebsi a et al., 2017).

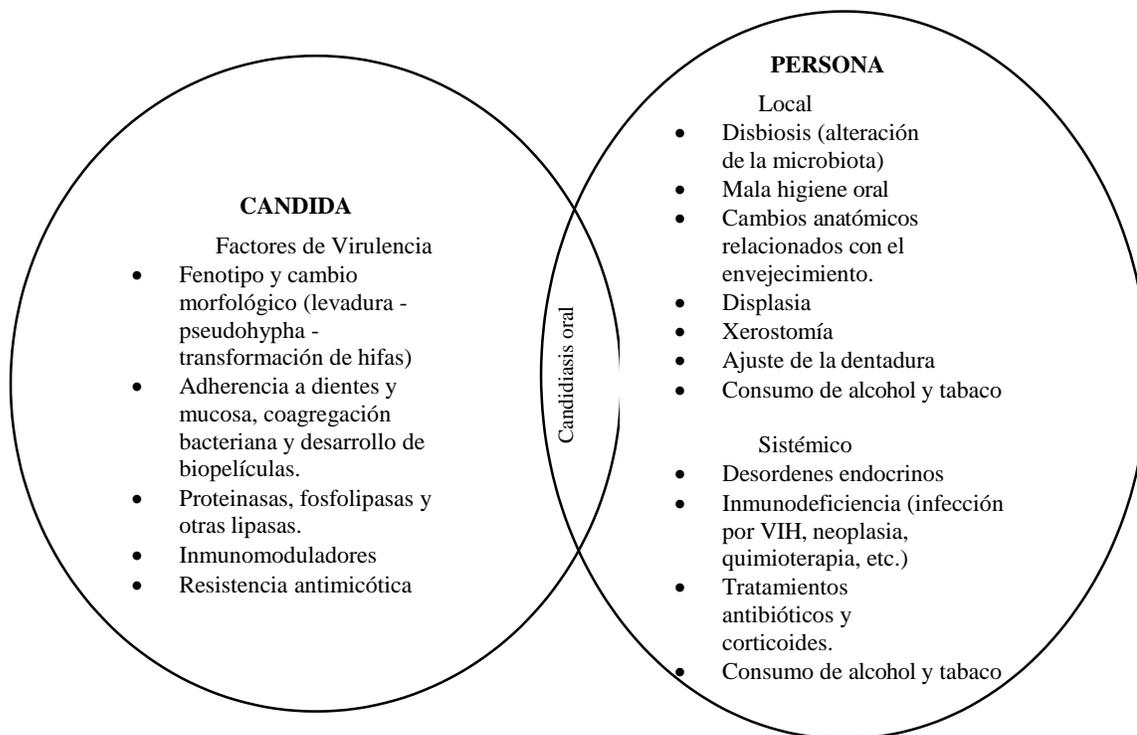


Figura 1. Factores predisponentes del hospedador y factores de virulencia de *Candida* implicados en la patogénesis de la candidiasis oral (Quindos G et al. 2019).

Más del 90% de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan una candidiasis oral en algún momento de su enfermedad, lo que podría decirse que es la manifestación oral más frecuente en estos pacientes (Ellepola et al., 2015).

Rey O, Mallón P, Piñón R, Biedma M, Carrión B (2015) afirman que la candidiasis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de *candida* y la penetración de las mismas en los tejidos orales frecuente de la cavidad oral de los adultos de edad avanzada. Aunque la incidencia real es cuándo las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran alteradas. La mayor parte de las candidiasis orales tienen un diagnóstico clínico.

Tipos de candidiasis oral

Se puede observar variedades de candidiasis oral, entre ellas se encuentran: candidiasis oral aguda, existen dos variedades clínicas: pseudomembranosa y atrófica. La primera, conocida como trush o algodoncillo, afecta lengua, encías, paladar o toda la boca (estomatitis). La morfología es de placas cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso, mientras la variedad atrófica afecta principalmente paladar, frecuente en pacientes con uso prolongado de antibióticos, se caracteriza por zonas eritematosas, erosionadas con velo blanquecino (Ariza J, et al. 2018). La candidiasis oral pseudomembranosa ocurre entre el 1% y el 30% de los bebés y los niños, e incluso su prevalencia es mayor en pacientes con cáncer (7-60%) o con sida (más del 90%) (Quindos G, et al. 2019).

En la candidiasis oral crónica se pueden observar tres variedades, hiperplásica o lengua vellosa, con afección completa de la lengua o bien manifestaciones en los bordes laterales de la lengua y en la mucosa yugal, con presencia de fisuras y úlceras muy dolorosas. La queilitis angular o “perleche” candidósico, se presenta cuando la candidiasis oral se extiende afectando labios a nivel de las comisuras y se constituye por placas

eritematoescamosas y erosionadas. Dichas lesiones pueden ser dolorosas y ocasionan disminución en la ingesta de alimentos, situación que compromete aún más la recuperación de los pacientes. La forma atrófica o estomatitis subplaca, tiene características similares a la entidad aguda, pero con un nivel de daño en la superficie total oral. A partir del foco oral la candidiasis puede continuar hacia la faringe, laringe, esófago y tráquea, lo cual es frecuente en pacientes inmunosuprimidos (Ariza J et al., 2018).

Factores de Riesgo de Candidiasis oral

Las enfermedades fúngicas crónicas o que amenazan la vida suelen producirse en pacientes con inmunodeficiencias, ya sean hereditarias o adquiridas. Representan un importante problema de salud pública, con una creciente población de pacientes en riesgo, debido al aumento en la frecuencia de procedimientos invasivos, cánceres, quimioterapia y tratamientos inmunosupresores, y al envejecimiento de la población, junto con la aparición de medicamentos antifúngicos y el consumo de tabaco. Estos factores dan como resultado diversos tipos de infracciones de la barrera mucocutánea y deficiencias de los leucocitos circulantes (Keten D et al. 2015; Li J, et al 2017).

Entre otras condiciones que favorecen la capacidad de transformación de *C. albicans* en forma patógena incluyen tratamiento con antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, xerostomía, diabetes mellitus, deficiencias nutricionales o la presencia de prótesis. Las células bucales de pacientes diabéticos tienen una mayor adherencia de *C. albicans* en comparación a células bucales de no diabéticos (Sanita P et al., 2014).

Candida puede ganar dominio, asociarse con otras afecciones y causar enfermedad general progresiva en pacientes debilitados o con inmunosupresión, principalmente en los trastornos de la inmunidad mediada por células. Produce infección en los ojos y en la sangre;

causa tromboflebitis, endocarditis y contagia otros órganos cuando se introduce por vía intravenosa (agujas, catéteres y otros). Esta infección fúngica puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas hasta la forma sistémica diseminada (Estrada G et al., 2015).

Las infecciones por hongos siguen siendo un desafío clínico en pacientes con VIH con condiciones severas de supresión inmunológica. Las especies de *Candida* contribuyen hasta el 33.1% de las infecciones por hongos en individuos diagnosticados con VIH. Los pacientes infectados por el VIH tienen una tasa de crecimiento celular significativamente mayor que los aislados de individuos sanos. *C. albicans* aislada de pacientes infectados por VIH es más virulenta en comparación con los aislamientos tomados de individuos sanos (Wibawa T, Praseno, Aman A, 2015).

Los aparatos de ortodoncia fija son dispositivos artificiales en la boca que pueden afectar en gran medida la salud bucal y permitir que la placa y los restos de alimentos se acumulen. Esto puede provocar un aumento en el número de microorganismos e infecciones. La adhesión de *Candida* a partes de estos aparatos, durante la cual *Candida* se adhiere a diferentes superficies de material metálico, también puede afectar la formación de colonias. El grado de adherencia depende de la rugosidad de la superficie y del tipo de material utilizado. (Zheng Y, Li Z, He X, 2016).

Samara M, Odeh N, Shehabi A 2016 reportan estudios recientes en los cuales informaron que fumar tabaco puede ser un factor predisponente para aumentar la prevalencia de candidiasis oral. Se ha demostrado que el humo de cigarrillo aumenta la adhesión y el crecimiento de *C. albicans*, así como la formación de biopelículas en asociación con el aumento de la secreción de enzimas proteolíticas, en particular las proteinasas de aspartilo. Además, se ha informado que *C. albicans*, una vez expuesta al humo de cigarrillo, aumentará

su transición de blastosporas a hifas y expresará altos niveles de quitina durante la formación de hifas. Estas condiciones permiten que *C. albicans* se adhiera mejor a los fibroblastos gingivales, su proliferación es casi tres veces más y se adapta a las hifas, lo que contribuye a las infecciones de candidiasis en la cavidad oral de los fumadores. Los autores reportan que *C. albicans* fue la especie más prevalente (56.7%), seguida de *C. dubliniensis* que fue la segunda especie más común (23.7%), aunque esta especie a menudo se aisló previamente de pacientes inmunocomprometidos, también se ha encontrado en pacientes con diabetes mellitus y en menos tasas en la cavidad oral de personas sanas.

Diagnóstico de la candidiasis

En general, el diagnóstico de la candidiasis oral se realiza con facilidad tras la observación de las lesiones en el interior de la boca, aunque es conveniente tomar alguna muestra y realizar un cultivo para confirmar de qué se trata. Rey O, Mallón P, Piñón R, Biedma M, Carrión B (2015) han descrito varias técnicas para diagnosticar la candidiasis entre las cuales existen:

Microbiológicas

Se emplean métodos como el frotis citológico (mediante raspado o hisopo) el cual suele ser útil. Se extiende el material obtenido en un porta objetos, se pueden tratar con la solución de KOH (hidróxido de potasio) al 20% y posterior observación microscópica. Otras veces la observación se realiza después de teñir el material de frotis con ácido peryódico de Schiff (PAS), Gram, hematoxilina-eosina o Papanicolau, de esta manera se identifica a *C. albicans* por observación de las células fúngicas (blastosporos con o sin hifas o pseudohifas). La identificación se basa en el cultivo. Un medio muy utilizado es el de agar de peptona-glucosa (dextrosa) o peptona-maltosa que, al ser descrito en 1896 por Sabouraud, adopto su nombre. Hay medios

específicos que permiten diferenciar colorimétricamente a especies concretas de *Candida* (Microstix-Candida®, Oricult®). Recientemente, se ha introducido al medio de CHROMagar; este contiene un sustrato cromogénico que permite diferenciar las colonias de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. tropicalis*, las cuales crecen de color verde, rosa pálido y azul grisáceo respectivamente (Rey O et al, 2015).

Histológicas

Solo se debe realizar una biopsia en aquellas lesiones en las que exista un diagnóstico diferencial difícil, en los casos de candidiasis hiperplásica, cuando existen dudas manifiestas en el diagnóstico y cuando el proceso no responda al tratamiento correcto. Pueden pasar desapercibidas en una tinción rutinaria de hematoxilina-eosina. Por ello, se recomienda la tinción con PAS, plata metenamina, Gram o Gomori para identificar los elementos fúngicos. No permite, sin embargo, diferenciar la especie. La demostración de la invasión de tejidos por elementos fúngicos constituye criterio diagnóstico: es importante considerarlo porque la *Candida* es un comensal habitual de la cavidad oral, tanto en humanos como en investigación animal (Rey O et al, 2015).

Propuesta diagnóstica

Para confirmar el diagnóstico se debe determinar microbiológicamente la presencia del hongo en la candidiasis pseudomembranosa y en la candidiasis eritematosa, para ello se recomienda realizar un frotis; en la candidiasis hiperplásica, los frotis pueden demostrar abundantes hongos y células inflamatorias, se debe realizar una biopsia, ya que hay que descartar la existencia de fenómenos displásicos en el epitelio. En los pacientes con estomatitis por prótesis, quelitis angular y lengua negra vellosa el diagnóstico es clínico, pero

se deben realizar pruebas complementarias (frotis) para confirmar la posible participación de la candida en el proceso. En la glositis romboidal, el diagnóstico va a ser eminentemente clínico, solo se debe realizar una biopsia en aquellas situaciones en las que se sospeche la presencia de un proceso tumoral (Rey O et al, 2015).

Tratamiento de candidiasis oral

El tratamiento de la candidiasis oral consiste en el manejo de los factores predisponentes locales y sistémicos, en conjunto con el manejo farmacológico mediante agentes tópicos debido a que la infección por candida es de carácter superficial. Los agentes farmacológicos tópicos clásicos para el tratamiento de candidiasis oral son nistatina y miconazol. Sin embargo, a pesar de las distintas terapias contra candidiasis oral, existen formas de *candida* resistentes al tratamiento convencional, debido a la prescripción descontrolada de los antimicóticos. Es por tal motivo que se han propuesto alternativas terapéuticas naturales al tratamiento convencional. La ventaja del uso de terapéuticos naturales en el tratamiento de la candidiasis oral es que se encuentran disponibles en variados alimentos y plantas, por lo que su uso, adicionalmente estaría aportando vitaminas y reduciendo los efectos tóxicos de los fármacos convencionales (Maureira N, et al; 2017).

El tratamiento para combatir la candidiasis puede ser tópico o sistémico según el tipo de infección, los antifúngicos más utilizados son los derivados imidazólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol etc.), sin embargo en la actualidad se observa una disminución en la efectividad de estos medicamentos, es decir, un fenómeno de resistencia de parte del microorganismo a estos fármacos, esto debido principalmente, al surgimiento de levaduras resistentes, a la aparición de nuevas especies patógenas, a la prescripción irracional de antimicóticos como profilaxis y al aumento de las dosis terapéuticas. Existen dos

mecanismos por los que *Candida* puede adquirir resistencia a un azol. El primero es por mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol y el segundo por la alteración en las bombas de expulsión: *ATP-binding cassette* (ABC) y facilitadores mayores (MF) (Ávila K, et al. 2016).

La resistencia es un cambio de sensibilidad o susceptibilidad al antifúngico que puede medirse *in vitro* por métodos de laboratorio apropiados. Los mecanismos de resistencia antifúngica se clasifican en dos categorías, resistencia microbiológica y resistencia clínica. La resistencia microbiológica se define como el crecimiento del microorganismo a dosis normales del antifúngico, sin embargo, éste puede ser inhibido a una concentración más alta. La resistencia clínica se define como el crecimiento del microorganismo a pesar de la administración de un agente antifúngico lo que esto se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica. En otras palabras, el patógeno no se puede inhibir a dosificaciones normales, pero si a concentraciones más altas las cuales podrían ser no seguras para el paciente. La determinación de la susceptibilidad a fármacos de la cepa de *Candida spp*. Es fundamental para el establecimiento del tratamiento adecuado, porque existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles; por ello, el conocimiento de la sensibilidad a cada grupo de fármacos antifúngicos de la cepa de *Candida spp* puede repercutir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento y pronóstico (Ávila K, et al. 2016).

Rey O, Mallón P, Piñón R, Biedma M, Carrión B (2015) informan que los antifúngicos tópicos normalmente utilizados son: nistatina, anfotericina b, y derivados azólicos (miconazol, clotrimazol, econazol y ketoconazol). Cuando los agentes tópicos no son suficientes para controlar la infección, hay que recurrir a los agentes sistémicos. El uso

concomitante de un agente tópico facilita una curación más pronta de la infección y permite reducir la dosis y la duración de la terapia sistémica. Las drogas sistémicas por vía oral se usan frecuentemente en los tratamientos ambulatorios; las candidiasis sistémicas en pacientes inmunodeprimidos requieren generalmente medicación por vía intravenosa (en centros hospitalarios). Los antifúngicos sistémicos más usados son ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol, anfotericina b, flucitosina y griseofulvina.

Quindos G, et al. 2019 muestran los medicamentos antimicóticos disponibles para uso sistémico en el tratamiento de la candidiasis oral, entre ellos se encuentran los polienos, los cuales tienen eficacia clínica y amplio espectro, seguros en insuficiencia hepática y presentan actividad contra las biopelículas fúngicas; Los triazoles, son de bajo costo y se pueden combinar con otros antifungicos; Las equinocandinas tienen muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal y en neutropenia, interacciones medicamentosas muy bajas.

Tabla 1

Actividad in vitro de los principales fármacos antimicóticos contra las principales especies de Candida que causan infección oral (Quindos G, et al. 2019)

Medicamentos antifúngicos	Especies de <i>Candida</i>						
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida Krusei</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida spp.</i>
Nistatina	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Anfotericina	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Miconazol	❖		❖	❖		❖	
Clotrimazol	❖		❖	❖		❖	
Fluconazol	❖		❖	❖			
Isavuconazol	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Itraconazol	❖		❖				
Posaconazol	❖	❖	❖	❖	❖	❖	❖
Voriconazol	❖		❖	❖		❖	❖
Anidulafungina	❖	❖		❖	❖	❖	❖
Caspofungina	❖	❖		❖	❖	❖	❖
Micafungina	❖	❖		❖	❖	❖	❖

Actividad anti fúngica: Muy activa

La tabla 1 muestra la actividad antifúngica de los principales fármacos

Métodos de identificación de *Candida albicans* en el laboratorio

Méndez C, Mazuelos E (sf) informan que el papel del laboratorio de microbiología es de gran importancia, siendo la identificación de especie algo fundamental para la elección de un tratamiento adecuado. Los métodos de diagnóstico microbiológico se clasifican de la siguiente manera: 1) Observación microscópica, 2) Métodos basados en el cultivo, y 3) Métodos independientes del cultivo: a) Detección de antígeno o anticuerpos, b) Detección de metabolitos, y c) Detección de otros componentes estructurales.

Observación microscópica: Es una técnica sencilla y recomendable, ya que permite el diagnóstico presuntivo en muchas ocasiones. El mayor tamaño de las células fúngicas permite, a diferencia de las bacterias, su observación a bajos aumentos en las muestras sin fijar, realizándose así un diagnóstico presuntivo del agente etiológico (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Métodos basados en el cultivo: El cultivo es fundamental para establecer la etiología y efectuar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, así como para realizar estudios de tipificación molecular (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Identificación mediante criterios morfológicos

La mayoría de los organismos levaduriformes crecen en el laboratorio con gran facilidad en un gran número de medios de cultivo convencionales. El medio glucosado de Sabouraud (SDA), con o sin antibiótico añadido (mycobiotic®), es el más indicado para realizar el aislamiento y para una posterior identificación. La incubación se realiza a temperatura ambiente cuando se trata de medios con inhibidores, y a 37°C en el caso de medios enriquecidos. Al cabo de las 24-48 h se pueden observar las colonias características de color blanco o crema, de consistencia opaca, elevadas, lisas, brillantes o mates, y con un diámetro de 1 a 3 mm. El aspecto de la colonia tiene

gran interés, ya que es característica de cada especie en los distintos medios y a partir del color, olor y consistencia facilita su posterior identificación (Méndez C, Mazuelos E., sf).

El estudio microscópico de los organismos a partir del cultivo se puede realizar mediante examen en fresco o tinciones. La observación microscópica evidencia la existencia de blastoconidias, pseudohifas, clamidosporas, etc., con un tamaño y forma característica a partir de cultivo en distintos medios. La presencia de hifas verdaderas y clamidosporas obtenidas en distintos medios (medio de agar harina de maíz, agar wolin-bevis, agar arroz o agar patata- zanahoria) es característica y de utilidad para la identificación de *C. albicans* y *C. dubliniensis* (Méndez C, Mazuelos E., sf).

La producción de tubo germinativo es una prueba muy rentable para identificar la especie (*C. albicans* y *C. dubliniensis*), siendo además una prueba sencilla y rápida, con el inconveniente que pueden ser confundidos los tubos germinativos con hifas, necesitando experiencia previa para su interpretación. Antes de emitir un resultado negativo se debe tener presente la existencia de, aproximadamente, un 5% de cepas de *C. albicans* que no producen tubo germinal. La producción de clamidosporas en los medios antes señalados es más rentable para la confirmación de *C. albicans* cuando la prueba del tubo germinativo es negativa (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Identificación mediante criterios bioquímicos basados en sistemas enzimáticos

Medios de cultivo cromogénicos: Se trata de medios diseñados para aislar e identificar simultáneamente especies del género *candida*, tras 24-48 h de incubación a 35-37°C. El fundamento es la capacidad de hidrolizar sustratos cromogénicos en presencia de un indicador. Los distintos medios comercializados son: CHROMagar, Candida id, Cromogen albicans, Candiselect.

- **CHROMagar Candida® (CHROMagar):** La siembra se realiza según técnicas convencionales y se incuba a 30-37°C durante 48 h para que las levaduras desarrollen el color que las caracteriza (tabla 2).

Tabla 2

Diferenciación de las colonias de Candida en CHROMagar (Méndez C, Mazuelos E)

ESPECIE	CARACTERÍSTICA	COLOR
<i>C. albicans</i>	Lisa, crece a 45°C	Verde esmeralda
<i>C. dubliniensis</i>	Lisa, no crece a 45°C	Verde esmeralda
<i>C. tropicalis</i>	Lisa	Azul oscuro con
<i>C. krusei</i>	Rugosa	Rosa con halo
<i>C. glabrata</i>	Brillante y cremosa	Violeta

La tabla 2 muestra las características de las especies de *Candida* en CHROMagar.

Medios fluorogénicos: Facilitan la identificación de *C. albicans* en los cultivos primarios. Fluroplate Candida® (Merck): identifica a *C. albicans* por la capacidad de hidrolizar un sustrato mediante la enzima N-acetil-galactosaminidasa (NAGasa), generando un metabolito fluorescente. El tiempo de incubación es de 18-24 h a 30-37°C (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Sistemas enzimáticos para la identificación de *C. albicans* a partir de las colonias aisladas en medios convencionales. Detectan dos enzimas que sólo están presentes en *C. albicans*: β- galactosaminidasa (MUGAL) y L-prolina aminopeptidasa (PRO). El sistema se ayuda de sustratos fluorogénicos o cromogénicos. Para la lectura del metabolito fluorescente se necesita la utilización de la lámpara de luz UV de 365 nm (Méndez C, Mazuelos E., sf).

Identificación rápida de levaduras mediante pruebas bioquímicas y enzimáticas

El auxonograma convencional aplica por separado diferentes nutrientes sobre un medio sintético para apreciar el crecimiento de la levadura en estudio. Se puede observar la utilización

de los distintos nutrientes, ya sean hidratos de carbono (azúcares y alcoholes) o compuestos nitrogenados (peptona, asparagina, urea, sulfato amónico, nitrato de potasio), y a partir del requerimiento nutricional se realiza la identificación. Se trata de un método poco utilizado en la actualidad, debido fundamentalmente a la laboriosidad que supone su realización en un laboratorio de microbiología clínica, por lo que se han comercializado métodos basados en este fundamento que facilitan la identificación de las levaduras. Entre ellos se encuentran a) métodos manuales como Api 20c aux, Rapid yeast plus system y fungiscreen 4h. b) métodos semiautomáticos como Sistema vitek y c) métodos automáticos como Sistema vitek 2 y Rapid yeast identification panel microscan (Méndez C, Mazuelos E., sf).

- **Api 20c aux® (biomérieux):** se inoculan, con un medio semisólido, 20 cúpulas con sustratos carbonados deshidratados. El crecimiento se produce si presenta capacidad de utilizar dicho sustrato inoculando un medio mínimo semisólido. La lectura de la prueba genera un código numérico que facilita la identificación de 34 especies de levaduras distintas (Méndez C, Mazuelo E., sf)

- **Integral System Yeast Plus (Liofilchem):** Este es un sistema de 24 pozos que contienen sustratos deshidratados, bioquímicos y antimicóticos para identificar bioquímicamente los hongos más importantes desde un punto de vista clínico y evaluar su sensibilidad antifúngica. El sistema se inocula con suspensión celular y se incuba a 36 ± 1 ° C durante 48 horas. El kit contiene: 20 Sistemas integral yeast plus, 40 ampollas de solución salina (4.5 ml / ampolla), 1 cartucho de discos de oxidasa, 1 hoja de instrucciones, 1 formulario para resultados.

Métodos independientes del cultivo

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas, independientes del cultivo, con la intención de mejorar la sensibilidad y reducir el tiempo necesario para obtener el diagnóstico. Las principales técnicas se pueden clasificar de la siguiente manera: a) Detección en sangre de antígenos o anticuerpos, b) Detección de metabolitos y c) Detección de otros componentes fúngicos (Méndez C, Mazuelos E., sf).

- **MALDI-TOF**

Los métodos fenotípicos empleados para la identificación de microorganismos dependen de procesos metabólicos que requieren de tiempos de incubación mínimos para alcanzar resultados confiables. La espectrometría de masas MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo) se ha instaurado como una metodología relevante para la identificación de microorganismos mediante el análisis de proteínas, a través de la creación de un espectro de masas específico de género y especie. La identificación de levaduras por MALDI-TOF ha demostrado ser precisa, y permitir la diferenciación de especies estrechamente relacionadas y fenotípicamente indistinguibles, como las pertenecientes al complejo *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* (Maldonado N., Robledo C. y Robledo J. 2017).

Una pequeña porción de una colonia bacteriana se deposita directamente sobre una placa metálica conductora. Después de la cristalización de la matriz y el material microbiano, la placa de metal se introduce en el espectrómetro de masas y se bombardea con pulsos de láser breves. Las moléculas ionizadas se aceleran a través de un campo electrostático y son expulsadas a través de un tubo de vuelo de metal sometido a vacío hasta que alcanzan un detector, los iones más pequeños viajan más rápido que los iones más grandes, por lo tanto, los analitos son

separados para crear un espectro de masas que está compuesto por picos masa a carga (m/z) con intensidades variables. Un espectro es una firma del microorganismo que se compara automáticamente con una base de datos para la identificación a nivel de género y especie. Los resultados son revisados con base en el valor de puntuación (Bruker) o nivel de confianza (Biomérieux) y, de ser aceptables, son posteriormente exportados o consignados en el sistema de información propio del laboratorio (Maldonado N., et al 2017).

La presente investigación permitirá identificar las diferentes especies de *Candida* aisladas en cavidad oral de la población estudio, mirando sus posibles factores de riesgo y además, ampliar los conocimientos sobre esta temática y abrir nuevas investigaciones que puedan aumentar los estudios en la región.

Diseño metodológico

Tipo de investigación:

Estudio documental, según Baena (1985) la investigación documental es una técnica que consiste en la selección y recopilación de información a través de la lectura y crítica de documentos y materiales bibliográficos, bibliotecas, bibliotecas de periódicos, centros de documentación e información.

Población de estudio

Población y muestra:

La población de estudio estuvo conformada por 45 artículos referentes a la temática de investigación con cualquier diseño de estudio, publicados entre los años 2004 – 2019, en los siguientes idiomas: español e inglés.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Artículos publicados en revistas indexadas en PubMed, Latindex.
- Literatura referente a prevalencia de *Candida* en cavidad oral de población sistémicamente sana sin límites de fecha de publicación.
- Estudios comparativos de presencia de *Candida* en cavidad oral entre pacientes sanos y comprometidos sistémicamente.
- Estudios que analicen la prevalencia de *Candida albicans* en pacientes jóvenes ASA I.
- Artículos publicados como investigación original

Criterios de Exclusión:

- Documentos de tesis de pregrado
- Estudios de prevalencia de *Candida* en pacientes pediátricos.
- Artículos que limiten su búsqueda de texto completo.

Variables

- Prevalencia de *Candida albicans*
- Hábito de fumar, consumo de alcohol, higiene oral, presencia de caries
- Género, edad, presencia de algunas enfermedades.

Materiales y métodos

Inicialmente se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar y resumir todas las publicaciones relacionadas con prevalencia de *Candida albicans* en pacientes sistémicamente sanos, además las condiciones y factores de riesgo de los sujetos evaluados, se seleccionaron artículos relevantes guiados por título y resumen hasta obtener estudios clínicos originales completos. Se realizó búsqueda de información en los siguientes buscadores: PubMed, Latindex, con los siguientes términos y/o palabras clave: *Candida albicans*, prevalencia (prevalence), cavidad oral (oral cavity), candida spp. , pacientes jóvenes (young patients), sujetos sanos (healthy subjects). La búsqueda se realizó combinando la palabra *Candida* con los demás términos.

Se extrajeron de forma independiente los siguientes datos e información: autor(es), año de publicación, revista, lugar de estudio, tamaño de la muestra, entre otros.

Se utilizó la base de datos de PubMed Y Latindex (buscador de revistas latinoamericanas) para confirmar que los artículos pertenecieran a revistas indexadas. Sin embargo se acepta el artículo de Al-kebsi1 A., et al. Oral *C. albicans* colonization and non-

Candida albicans, Candida colonization among university students, Yemen debido a la gran similitud con la temática de nuestra investigación.

La búsqueda inicial dio 50 artículos de los cuales se aprobaron solo 45 artículos para la presente investigación. Cada uno se puede dividir de la siguiente manera:

- 14 artículos sobre estudios de *Candida albicans* en cavidad oral de pacientes sanos con diferentes factores de riesgo.
- 9 artículos que comparan la presencia de *Candida albicans* en cavidad oral de pacientes sistémicamente comprometidos y/o hábitos (como diabéticos, VIH Positivo, hipertensos, cáncer, fumadores, entre otros) y pacientes sanos.
- 3 estudios sobre presencia de *Candida* en cavidad oral de pacientes sistémicamente comprometidos
- 9 estudios referentes a análisis de laboratorio en *Candida albicans* en cavidad oral con diferentes métodos.
- Además, 9 artículos que tratan sobre una revisión de la literatura de *Candida* y sus especies

Se realizó una tabla en Excel con el fin de organizar los artículos por autores, año de publicación, tema específico (Anexo A).

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizará Microsoft Excel y el paquete estadístico SPSS versión 22, mediante el cual se obtuvo distribuciones de frecuencia para cada variable en el estudio.

Resultados

Se realizó una revisión bibliográfica de 45 artículos científicos, diversos autores de diferentes países en 11 artículos con años de publicación 2010 – 2019, reportan la frecuencia de *Candida albicans* y de especies *no-albicans* en cavidad oral de sujetos sanos, lo que permitió determinar la prevalencia de especies de *Candida* en personas sistémicamente sanas. En 11 artículos revisados se identificaron los posibles factores asociados a la colonización de *C. albicans* en cavidad oral de la población objeto de estudio.

Prevalencia de *Candida* spp. en cavidad oral

La muestra estuvo conformada por 1.663 sujetos sistémicamente sanos, de los cuales 573 presentaron mínimo un crecimiento positivo para cualquier especie de *Candida*, la prevalencia de *Candida* spp. en cavidad oral de sujetos sanos es de 34,45% como se observa en la tabla 3.

Tabla 3

Prevalencia de Candida spp. en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos.

AUTORES	Población	Candida spp n (%)	<i>C. albicans</i> n (%)	<i>Candida no albicans</i> n (%)
Al-Kebsi et al.	265	124 (46.8)	47 (17.7)	77 (29.1)
Álvarez P et al.	39	13 (33.3)	9 (23.1)	4 (10.2)
Ardila C et al.	76	10 (13.1)	8 (10.5%)	2 (2.6)
Darwazeh A et al	149	91 (61)	78 (52.3)	13 (8.7)
Hernández S et al	200	42 (21)	39 (19.5)	3 (1.5)
Khozeimeh F et al	300	130 (43)	130 (43)	0 (0)
Muzorovic S et al.	140	40 (28.6)	34 (24.3)	6 (4.3)
Prakash B et al	51	26 (51)	25 (49)	1 (2)
Rueda F et al	149	57 (38.2)	25 (16.8)	32 (21.4)
Samara M et al	238	30 (12.5)	17 (7.14)	13 (5.46)
Sitterle E et al	56	10 (17.9)	8 (14.3)	2 (3.6)
TOTAL	1663	573 (34.45)	420 (25.25)	153 (9.2)

La tabla 3 muestra la prevalencia de *Candida spp*, *C. albicans* y *Candida no albicans* en la población estudiada

De los 1.663 sujetos que presentaron *Candida spp* en su cavidad oral, 1.314 presentaron un rango de edad de 20 a 87 años, en dos publicaciones no se reporta rango de edad, la frecuencia de aislamiento de la especie *C. albicans* se reporta en 420 sujetos. La prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de sujetos sanos es de 25.25% como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4
Prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos.

Autores	Año	Población	Rango de edad	Genero		n	Prevalencia <i>C. albicans</i>
				M	F		
Darwazeh A et al	2010	149	18 a 48	No referido		78	52.3%
Rueda F et al	2011	149	No referido	No referido		25	16.8%
Hernández S et al	2012	200	No referido	No referido		39	19.5%
Muzorovic S et al.	2013	140	18 a 60	75	65	34	24.3%
Khozeimeh F et al	2014	300	27.52	156	144	130	43%
Ardila C et al.	2014	76	46±8	31	45	8	10.5%
Prakash B et al	2015	51	35 a 80	31	20	25	49%
Samara M et al	2016	238	18 a 26	144	94	17	7.1%
Álvarez P et al.	2016	39	39 a 87	No referido		9	23.1%
Al-Kebisi et al.	2017	265	20 a 27	131	134	47	17.7%
Sitterle E et al	2019	56	20 a 22	No referido		8	14,3%
TOTAL		1.663				420	25, 25%

La tabla 4 muestra la prevalencia de *C. albicans* en la población estudio.

De acuerdo a lo publicado por los diferentes autores referidos en los once artículos, se aislaron especies de *Candida no albicans* en 153 sujetos, las especies reportadas fueron *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. Krusei*, *C. lusitaniae*, *C. Kefyr*, *C. lambrica* como asilamientos únicos, en 8 pacientes se aislaron dos especies *C. albicans-C. tropicalis*, en otros 6 se identificaron *C. albicans-C. glabrata* y en dos sujetos se reportó *C. albicans* y *C. krusei*. La prevalencia de especies *Candida no-albicans* en cavidad oral de sujetos sistémicamente sanos fue de 9,2 (Tabla 5).

Tabla 5

Prevalencia de Candida no albicans en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos.

Autores	Año	Población	Rango de edad	Genero		n	Prevalencia <i>C. no albicans</i>
				M	F		
Darwazeh A et al	2010	149	18 a 48	No referido		13	8.7%
Rueda F et al	2011	149	No referido	No referido		32	21.4%
Hernández S et al	2012	200	No referido	No referido		3	1.5%
Muzorovic S et al.	2013	140	18 a 60	75	65	6	4.3%
Khozeimeh F et al	2014	300	27.52	156	144	0	0%
Ardila C et al.	2014	76	46±8	31	45	2	2.6%
Prakash B et al	2015	51	35 a 80	31	20	1	2%
Samara M et al	2016	238	18 a 26	144	94	13	5.4%
Álvarez P et al.	2016	39	39 a 87	No referido		4	10.2%
Al-Kebsi et al.	2017	265	20 a 27	131	134	77	29.1%
Sitterle E et al	2019	56	20 a 22	No referido		2	3.6%
TOTAL		1.663				153	9.2%

La tabla 5 muestra la prevalencia de *Candida no albicans* en la población estudio.

La especie *no-albicans* más frecuente aislada de la cavidad oral en la población objeto de estudio fue *Candida glabrata*, recuperada de 56 pacientes de un total de 153 que presentaron en su cavidad oral *Candida no albicans*. La prevalencia de *C. glabrata* fue de 3.36% en la población en general.

Tabla 6
Frecuencia de especies en cavidad oral de pacientes sistémicamente sanos.

Autor/ Especies n(%)	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida lambica</i>	<i>C. albicans y C. tropicalis</i>	<i>C. albicans y C. glabrata</i>	<i>C. albicans y C. krusei</i>
Al-Kebisi et al.	47 (17.7)	31 (11.7)	27 (10.2)	7 (2.6)						6 (2.3)	6 (2.3)	
Álvarez P et al.	9 (23.1)	1 (2.56)		1 (2.56)	1 (2.56)		1 (2.56)					
Ardila C et al.	8 (10.5)									2 (2.6)		
Darwazeh A et al	78 (52.3)	3 (2)						9 (6)	1 (0.67)			
Hernández S et al	39 (19.5)		3 (1.5)									
Khozeimeh F et al	130 (43)											
Muzorovic S et al.	34 (24.3)	4 (2.9)				2 (1.4)						
Prakash B et al	25 (49)		1 (2)									
Rueda F et al	25 (16.8)	13 (8.7)	5 (3.4)			7 (4.7)				2 (1.3)	3 (2)	2 (1.3)
Samara M et al	17 (7.1)	2 (0.8)		3 (1.3)	7 (2.9)	1 (0.4)						
Sitterle E et al	8 (14.3)	2 (3.6)										
Total	420 (77.3)	56 (9.8)	36 (6.3)	11 (1.9)	8 (1.4)	10 (1.7)	1 (0.2)	9 (1.6)	1 (0.2)	10 (1.4)	9 (1.6)	2 (0.3)

La tabla 6 muestra las diferentes especies aisladas en cavidad oral de los pacientes.

Factores asociados a la presencia de *Candida albicans* en cavidad oral

De acuerdo a los reportado en la literatura por los autores de los 11 artículos estudiados se encuentran los siguientes posibles factores asociados a la presencia de *C. albicans* en la cavidad oral de sujetos sanos.

- **Aparatología ortodóntica:** Hernández (2016) encontró una influencia de la presencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de *Candida* spp. en la cavidad oral, con un valor estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Con la aparatología fija se incrementó de 3 a 18 cultivos positivos al paso del tiempo a diferencia de la aparatología removible donde el incremento fue mínimo, de 6 a 10 cultivos positivos. Antes del tratamiento, *C. albicans* fue la especie prevalente (8,3%; 5/60), seguido de *C. tropicalis* (3,3%; 2/60), *C. krusei* y *C. parapsilosis* (1,7%; 1/60). A los seis meses de iniciado el tratamiento, *C. tropicalis* fue la especie más frecuente (20,0%; 12/60), luego *C. albicans* (18,4%; 11/60), *C. krusei* y *C. parapsilosis* (5,0 y 3,3%, respectivamente). En ninguno de los dos muestreos se encontraron cultivos positivos de *C. dubliniensis* o *C. glabrata*.

- **Prótesis dentales:** *Candida* spp. forma fácilmente una biopelícula en las superficies acrílicas de las prótesis dentales, por lo tanto, se aíslan con mayor frecuencia de la placa de la dentadura postiza que de la placa dental. En este estudio, hubo una diferencia significativa ($P < 0.001$) en la prevalencia de *Candida* spp. entre pacientes con prótesis y pacientes sin uso de prótesis (Prakash et al 2019).

- **Hábito de fumar:** Al-kebsi (2017) reporta en su estudio que hubo una asociación altamente significativa ($p < 0.0001$) de fumar con colonización de *Candida albicans* en cavidad oral; Así mismo Muzorovic (2013) encontró que fumar cigarrillos se correlacionó significativamente a la presencia de *Candida* en la cavidad oral ($p < 0.05$).

Samara (2016) informaron que fumar tabaco puede ser un factor predisponente para aumentar la prevalencia de candidiasis oral. Se ha demostrado que el humo de cigarrillo aumenta la adhesión y el crecimiento de *C. albicans*

- **Enfermedad periodontal:** Hernández (2012) reporta una asociación entre la presencia de *C. albicans* y la presencia de bolsas periodontales, En este estudio la prevalencia encontrada en pacientes con bolsas periodontales fue de 13.5% y en pacientes sanos fue del 7.5%. La diferencia en las prevalencias encontradas entre los dos grupos fue mayor por casi el doble para el grupo con bolsas periodontales, lo que sugiere que la actividad de las enzimas proteolíticas de *Candida*, pudieran jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

- **Higiene oral:** Prakash (2015) encontró que la higiene oral influyó en la prevalencia de *Candida* spp., en ambos sexos tanto hombres como mujeres. Los hombres presentaban una mayor mala higiene oral que las mujeres.

En pacientes con enfermedades sistémicas como diabéticos, VIH, cáncer entre otros, se ha comprobado una alta relación con presencia de *Candida* en cavidad oral. Más del 90% de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan una candidiasis oral en algún momento de su enfermedad, lo que podría decirse que es la manifestación oral más frecuente en estos pacientes (Ellepola et al., 2015).

Araiza J et al (2018) estudiaron 65 pacientes, 59 hombres y 6 mujeres. Todos en el estadio SIDA C3, la variedad clínica más frecuente fue candidiasis aguda pseudomembranosa (90%). Se encontraron un total de 58 cepas: *C. albicans* 41 (71%), *C. glabrata* 6 (10%), *C. krusei* 5 (9%), *C. dubliniensis* 5 (9%) y *C. kefyr* (1) 1%.

En el estudio de Castro et al (2015), se estudiaron 230 pacientes y hubo 202 aislamientos: 106 fueron únicos y 96 mixtos. *Candida albicans* es la levadura aislada con mayor frecuencia de la cavidad oral de individuos VIH positivos seguida por *C. dubliniensis* y *C. glabrata*.

Álvarez P et al (2016) reportan en su estudio que la especie más frecuente aislada en la cavidad oral en pacientes diabéticos fue *Candida albicans*, en 45,5%. El porcentaje de colonización en la cavidad oral por *Candida* spp. en pacientes diabéticos fue de 23,9 %, y fue la especie más frecuentemente aislada (45,5 %), seguida por *Candida glabrata* (18,8 %) y otras especies en igual porcentaje (9,1 %), como *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* y *Candida stellatoidea*.

Petrovic encontró *Candida* spp en la lengua de los no diabéticos (20.3%) y diabéticos (37.9%). La prevalencia fue la más alta en los diabéticos con una glicoregulación deficiente, seguida de los diabéticos con una glicoregulación satisfactoria.

En el estudio de Suárez et al (2013), se estudiaron 107 diabéticos los cuales se clasificaron en controlados y no controlados de acuerdo con los valores de hemoglobina glucosilada y encontraron levaduras en el 74,8% de los pacientes. Un total de 36 de los 52 sujetos con diabetes controlada presentaron levaduras y 44 en los no controlados. El mayor número de aislamientos correspondió a *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis*. Los individuos no controlados presentaron un porcentaje significativamente mayor de levadura diferente de *C. albicans*.

Discusión

Candida albicans es reconocida como el principal patógeno fúngico de la candidiasis oral, que se manifiesta en una variedad de formas clínicas desde infecciones comunes asociadas a prótesis dentales en personas sanas hasta infecciones sistémicas en la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana (Ellepola A, Samaranayake L, Khan Z 2016).

En el presente estudio se encontró que la prevalencia de *Candida* spp. en cavidad oral de sujetos sanos fue de 34,45%. Álvarez y Rueda encontraron una frecuencia de la levadura de 33.3% y 38.2% respectivamente. Otros estudios muestran niveles más bajos de colonización en estos sujetos; la colonización de *Candida* spp. puede estar relacionada con las condiciones y factores de riesgo de cada paciente como el nivel de higiene oral, uso de prótesis dentales, fumar, aparatología ortodóntica, entre otros, ya que estos factores pueden favorecer, en algunos casos, la colonización de este tipo de levaduras.

En diversos estudios se ha observado que la especie con mayor predominio en muestras orales es *C. albicans* tanto en pacientes sistémicamente comprometidos como en sanos. En esta revisión de la literatura se comprobó la frecuencia de aislamiento en 420 sujetos sanos, la prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral fue de 25.25%. Los reportes de Muzorovic y Álvarez son similares con cifras de aislamiento de *C. albicans* con un 24.3% y 23.1% respectivamente. A diferencia de Al-kebsi el cual reporta mayor prevalencia de especies no *albicans* con 29.1% y de *Candida albicans* 17.7%.

De acuerdo a lo publicado por los diferentes autores referidos en los once artículos, se aislaron especies de *Candida no albicans* en 153 sujetos, las especies reportadas fueron *C. glabrata* (56), *C. tropicalis* (36), *C. parapsilosis* (11), *C. dubliniensis* (8), *C. Krusei* (10), *C. lusitaniae* (1), *C. Kefyr* (9), *C. lambrica* (1) como aislamientos únicos, en 8 pacientes se aislaron

dos especies *C. albicans*-*C. tropicalis*, en otros 6 se identificaron *C. albicans*-*C. glabrata* y en dos sujetos se reportó *C. albicans* y *C. krusei*. La prevalencia de especies *Candida* no-*albicans* en cavidad oral de sujetos sistémicamente sanos fue de 9,2%. En el estudio de Darwazeh y Álvarez se encontró una prevalencia similar de estas especies con 8.7% y 10.4% respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Al-kebsi la prevalencia de *Candida* no *albicans* fue mayor con un 29.1%

La especie no-*albicans* más frecuente aislada de la cavidad oral en la población objeto de estudio fue *Candida glabrata*, con una prevalencia de 3.36% en la población en general. La frecuencia de esta especie para Al-kebsi fue de 11.7% siendo la más encontrada de las especies no *albicans*. En el estudio de Samara la especie más frecuente fue *C.dublinsiensis* seguida de *C. parapsilosis*, lo cual difiere de los resultados reportados en esta revisión.

Candida albicans es la especie más prevalente; no obstante, otras especies, como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, han aumentado su frecuencia en el último tiempo (Hernández et al., 2016).

C. albicans, está naturalmente en la cavidad oral en un estado no patógeno en aproximadamente la mitad de los individuos sanos, pero en situaciones favorables, tiene la capacidad de transformarse en una forma patógena (Al-Kebsi A et al, 2017). Entre las condiciones que favorecen la colonización por *Candida spp.* en cavidad oral se reportan: aparatología de ortodoncia, uso de prótesis dentales, fumar, y pobre higiene oral. En el estudio de Al-kebsi uno de los factores predisponentes con una asociación altamente significativa a la colonización de *Candida albicans* en cavidad oral fue el uso de prótesis dentales ya que el material de las prótesis proporcionan un ambiente favorable para la colonización de estas levaduras. Para Hernández la actividad de las enzimas proteolíticas de *Candida*, pueden jugar un

papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal cuando se observa pérdida de inserción, sin embargo se requieren más estudios para determinar los posibles factores asociados ya que autores no han encontrado una asociación significativa con los factores nombrados anteriormente.

Estos resultados, ponen en evidencia al igual que en la mayoría de los estudios, que *C. albicans* es el principal colonizador de la cavidad oral. Es importante aclarar que la colonización de especies de *Candida*, no necesariamente desencadenará en Candidiasis, pero si existe una mayor probabilidad de presentarla, sobre todo, si las condiciones del huésped resultan benéficas no solo para la colonización del microorganismo sino también para su conversión de comensal a patógeno, por lo que en los procesos infecciosos en cavidad oral tendrá que seguir considerándose a *C. albicans* como el principal agente etiológico de la candidiasis oral (Rueda F. et al 2011).

Conclusión

La prevalencia de *Candida spp.* en la cavidad oral de sujetos sanos fue del 34.45%, siendo *C. albicans* la especie más frecuente con el 25.25% del total de los aislamientos. El reporte de especies no albicans en cavidad oral fue de 9.2% siendo *C. glabrata* la especie más frecuente con un 3,36% de aislamiento.

Candida albicans, se encuentra en cavidad oral en un estado no patógeno en aproximadamente la mitad de los individuos sanos, pero en situaciones favorables, tiene la capacidad de transformarse en una forma patógena. Entre los factores asociados a la presencia de *Candida albicans* se mencionan la aparatología de ortodoncia, uso de prótesis dentales y fumar, además pacientes sistémicamente comprometidos con diabetes mellitus, VIH, cáncer, entre otros.

Recomendaciones

Actualmente se han realizado pocos estudios sobre la prevalencia de *Candida albicans* en cavidad oral de sujetos sanos, ya que la mayoría de investigaciones se han realizado en pacientes sistémicamente comprometidos, por esto se recomienda realizar experimentos enfocados en sujetos sistémicamente sanos y/o estudios epidemiológicos en Norte de Santander .

Se recomienda realizar estudio de prevalencia de *Candida spp.* en cavidad oral de estudiantes universitarios de la Facultad de Odontología de la Universidad Antonio Nariño sede Cúcuta con el fin de explorar la presencia de la levadura en esta población y determinar factores asociados a la colonización.

Bibliografía

- Al-Kebisi A., Othman A., Abbas A., Madar E., Al-Shamahy H., Al-Gaffari K...Motareb F, (2017). Oral *C. albicans* colonization and non-candida albicans candida colonization among university students, yemen. *Universal journal of pharmaceutical research*, 2(5), 5-10.
- Álvarez P., González I., Ojeda R., Hoyos M., Castro G., y Ramos N. (2016). Colonización por *Candida* spp. en sujetos diabéticos y no diabéticos. *Revista cubana de endocrinología*. 27(1), 59-68.
- Araiza J., Magallón L., Contreras S., Tirado A. y Bonifaz A. (2018). Candidosis oral en pacientes con VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico. *Revista Médica*, 9(4), 322-327.
- Ardila C., Lopez M. y Guzman I. (2014). Prevalencia de *Candida* y asociación con periodontopatogenos presentes en la placa subgingival de pacientes con periodontitis crónica. *Avances en periodoncia*. 26(3), 129-134.
- Ardizzoni A., Pericolini E., Paulone S., Orsi CF., Castagnoli A., Oliva I...Blasi E. (2018). In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of *Candida albicans*, viridans streptococci and *Enterococcus faecalis* colonizing the oral cavity. *Plos one*, 13(11), 1-20.
- Aveldañez A., Pérez F., Herrera E., Carreón A., y Guzmán R. (2008). Portadores de *Candida* en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar *Candida*. *Medicina Interna de Mexico* 24(4), 262-6.
- Ávila K., Rosado K., Caballero C., Arias J. y Castro J., (2016). Mecanismos de resistencia

antifúngica de los azoles en *Candida albicans*, una revisión. *Revista Biomedica* 27(3), 127-136.

Bedout C., Ayabaca J., Vega R., Méndez M., Santiago A., Pabón M....Newell V. (2003). Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica*, 23, 31-37.

Castro L., Álvarez M. y Buitrago E. (2015). *Candida* en la cavidad oral de pacientes con VIH en Cali, Colombia: determinación de especies y sensibilidad al fluconazol. *IATREIA*, 28(4), 368-377.

Darwazeh A., Hammad M., Al - Jamaei A. (2010). The relationship between oral hygiene and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects. *International journal of dental hygiene*, 128-133.

Denega I., Enfert C., y Bassi S. (2019). *Candida albicans* biofilms are generally devoid of persister cells. *American society for microbiology*. 63(5), 1-19.

Ellepola A., Khajah R., Jayatilake S., Samaranayake L., Sharma P., y Khan Z. (2015). Impact of brief exposure to antifungal agents on the post-antifungal effect and hemolysin activity of oral *Candida albicans*. *Journal of applied oral science*, 23(4), 412-418.

Ellepola A., Samaranayake.L, y Khan Z. (2016). Extracellular phospholipase production of oral *Candida albicans* isolates from smokers, diabetics, asthmatics, denture wearers and healthy individuals following brief exposure to polyene, echinocandin and azole antimycotics. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47(4), 911-916.

Estrada G., Márquez M., Díaz J., y Sánchez O. (2015). Candidiasis bucal en pacientes con

tratamiento antineoplásico. *MEDISAN*. 19(9), 1080-1087.

García L., Luna L., Velasco T., y Guerra B. (2017). Nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple para el diagnóstico específico de especies implicadas en la candidiasis humana. *Biomedica*, (37), 200-208.

Guzmán G., Ramírez L., Andrade F., García A. y Roldán E.(2011). Análisis morfológico de biopelículas de *Candida albicans* producidas en diferentes condiciones de pH y temperatura analizadas por microscopía óptica y de fuerza atómica. *Revista mexicana de micología* 33,1-8.

Hernández S, Gordillo F., Alcocer A., Ayala F., M Fernández y González E. (2016). Influencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de *Candida* spp. en la cavidad oral. *Revista Chilena de Infectología*, 33(3), 293-297.

Hernández S., Orozco I., Godoy C., y Rueda F. (2012) Prevalencia de *Candida* spp. en pacientes con y sin bolsas periodontales. *Revista odontológica latinoamericana*, 4(2), 49-52.

Hernández S., Rueda F. y Rojas R. (2013). Actividad de la proteinasa en cepas de *Candida albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes inmunodeprimidos, con candidiasis oral y sujetos sanos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 31(2), 137-140.

Jauregui D. y Ribot J. (2018). *Candida* Interactions with the Oral Bacterial Microbiota. *Journal of fungi*, 4(122), 1-15.

Kadry A., Ganiny A. y Baz A. (2018). Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *African health sciences*,

18(4), 1166-1174.

Kashem S., Igyarto B., Gerami M., Kumamoto Y., Mohammed J., Jarrett E....Kaplan DH. (2015). *Candida albicans* morphology and dendritic cell subsets determine T helper cell differentiation. *Immunity*, 42(2), 356-366.

Kenneth J., Ray G.,(sf). *Microbiologia medica* (6 edición).

Keten D., Keten H., Goktas M., Ucer H., Ersoy O. y Celik M. (2014). Oral Candida carriage and prevalence of Candida species among Maras powder users and non-users. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 44(7), 506-506.

Khozeimeh F., Mohammadpour M., Taghian M., y Naemy V. (2014). A comparative study of *Candida albicans* mean colony counts and blood group antigens in the saliva of healthy subjects, *Dental research journal*, 11(2), 240-243.

Li J., Vinh D., Casanova J. y Puel A. (2017). Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Current opinión in microbiology*, 40, 46-57.

Maldonado N., Robledo C. y Robledo J. (2017). La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infectio*,22(1): 35-45.

Maureira N., Viera P., Fernandez A., Urrejola M., Bravo C., Mardones f. y Vines E. (2017).

Susceptibilidad de cepas de Candida oral a extracto etanólico del propóleo chileno de olmué.

internacional journal of odontostomatology, 11(3), 95-303.

Méndez C. y Mazuelos E. (sf). Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género

Candida: *Candida dubliniensis*. *SEIMC*. 1-10.

- Mujica M., Finquelievich J., Jewtuchowicz V., y Iovannitti C. (2004). Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida no albicans* en diferentes muestras clínicas. Periodo 1999-2001. *Revista argentina de microbiología*, 36, 107-112.
- Mun M., Yap T., Alnuaimi A., Adams G. y McCullough M. (2015). Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Australian Dental Journal*, 61, 190-195.
- Muzurovic S., Hukic M., Babajic E., Smajic R. (2012). The relationship between cigarette smoking and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects. *Med Glas*, 10(2): 397-399.
- Petrovic S, Cimbalević M., Radunović M., Kuzmanović J., Jotić A. y Pucar A. (2015). Detection and sampling methods for isolation of *Candida* spp. from oral cavities in diabetics and non-diabetics. *Brazilian Oral Research*, 29(1), 1-7.
- Petrovic S, Radunovic M., Barac M., Kuzmanovic J., Pavlica D., Arsic V. y Pucar A. (2019). Subgingival areas as potential reservoirs of different *Candida* spp in type 2 diabetes patients and healthy subjects. *Plos One*, 14(1), 1-14.
- Prakash B., Shekar M., Maiti B., Karunasagar I. y Padiyath S. (2015). Prevalence of *Candida* spp. among healthy denture and nondenture wearers with respect to hygiene and age. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 15(1), 29-32.
- Quindos G., Gil S., Arias C., Sevillano E., Mateo E., Jauregizar N. y Eraso E. (2019). Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 24(2), 172-180.
- Rey O., Mallón P., Piñón R., Biedma M. y Carrión B (2015). Candidiasis oral en el paciente mayor. *Avances en Odontoestomatología*, 31(3), 135-148.
- Rodríguez J., Morera Y. y López O. (sf). *Candida glabrata*: Un patógeno emergente. *SEIMC*.

- Rueda F., Hernandez S., Ordoñez W., Villamil J., y Godoy C (2011). Portadores de Candida oral en pacientes atendidos en una clinica dental de Tabasco, Mexico. *Revista odontológica latinoamericana*, 3(2), 45-48.
- Samara M., Odeh N. y Shehabi A (2016). Colonization and Putative Virulence Factors of Candida Isolated from the Oral Cavity of Cigarette/ Narghile Smokers and Non-smokers. *British Microbiology Research Journal*, 13(2), 1-7.
- Sanita P., Zago C., Pavarina A., Jorge J., Machado A. y Vergani C. (2013). Enzymatic activity profile of a Brazilian culture collection of Candida albicans isolated from diabetics and non- diabetics with oral candidiasis. *Mycoses*, 57, 351-357.
- Sitterlé E., Maufrais C., Sertour N., Palayret M., Enfert C. y Bougnoux M. (2019). Within Host Genomic Diversity of Candida albicans in Healthy Carriers. *Scientific Reports*. 9, 1-12.
- Suárez B., Álvarez M., Bernal M. y Collazos A. (2013). Candida species and other yeasts in the oral cavities of type 2 diabetic patients in Cali, Colombia. *Colombia Médica*, 44(1), 26-30.
- Tsui C., Kong E. y Rizk M. (2016). Pathogenesis of Candida albicans biofilm. *Federation of European microbiological societies*, 74(4), 1-13.
- Wibawa T., Praseno. y Aman A. (2015). Virulence of Candida albicans isolated from HIV infected and non-infected individuals. *SpringerPlus*, 4(408), 1-10.
- Yitschaky O., Katorza A., Zini A., Yitschaky M. y Zadik Y. (2015). Acrylic orthodontic retainer is not a risk factor for focal Candida colonization in young healthy patients: a pilot study. *Oral Medicine*, 121(1), 39-42.
- Zheng Y., Li Z. y He X. (2014). Influence of fixed orthodontic appliances on the change in oral Candida strains among adolescents. *Journal of dental sciences*, 11, 17-22.

Anexo A.

AUTORES	AÑO DE PUBLICACION	TEMA
Al-Kebsi A., et al	2017	Colonización oral de <i>C. albicans</i> y colonización de candida albicans no candida entre estudiantes universitarios
Álvarez P., et al	2016	Colonización por <i>Candida</i> spp. en sujetos diabéticos y no diabéticos.
Araiza J., et al	2018	Candidosis oral en pacientes con VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico.
Ardila C., et al	2014	Prevalencia de <i>Candida</i> y asociación con periodontopatogenos presentes en la placa subgingival de pacientes con periodontitis crónica.
Ardizzoni A., et al	2018	Efectos in vitro de enjuagues bucales comerciales en varios rasgos de virulencia de <i>Candida albicans</i> en cavidad oral
Aveldañez A., et al	2008	Portadores de <i>Candida</i> en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar Candida.
Ávila K., et al	2016	Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en <i>Candida albicans</i> , una revisión.
Bedout C., et al	2003	Evaluación de la susceptibilidad de especies de <i>Candida</i> al fluconazol por el método de difusión
Castro L., et al	2015	<i>Candida</i> en la cavidad oral de pacientes con VIH en Cali, Colombia: determinación de especies y sensibilidad al fluconazol
Darwazeh A., et al	2010	La relación entre la higiene oral y la colonización oral con especies de <i>Candida</i> en sujetos adultos sanos.
Denega I., et al	2019	Las biopelículas de <i>Candida albicans</i> generalmente carecen de células persistentes.
Ellepola A., et al	2015	Impacto de la exposición a agentes antifúngicos sobre el efecto post-antifúngico y la actividad de hemolisina de <i>Candida albicans</i> oral.
Ellepola A., et al	2016	Producción de fosfolipasa extracelular de aislados orales de <i>Candida albicans</i> .
Estrada G., et al	2015	Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico.
García L., et al	2017	Nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple para el diagnóstico específico de especies implicadas en la candidiasis humana.

Guzmán G., et al	2011	Análisis morfológico de biopelículas de <i>Candida albicans</i> producidas en diferentes condiciones pH
Hernández S., et al	2016	Influencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de <i>Candida</i> spp. en la cavidad oral.
Hernández S., et al	2012	Prevalencia de <i>Candida</i> spp. en pacientes con y sin bolsas periodontales.
Hernández S., et al	2013	Actividad de la proteinasa en cepas de <i>Candida albicans</i> aisladas de cavidad oral de pacientes VIH y sujetos sanos.
Jauregui D. y Ribot J.	2018	Interacciones de <i>Candida</i> con la microbiota bacteriana oral.
Kadry A., et al	2018	Relación entre la prevalencia de Sap y la formación de biopelículas entre aislados clínicos resistentes de <i>Candida albicans</i>
Kashem S., et al	2015	La morfología de <i>Candida albicans</i> y los subconjuntos de células dendríticas determinan la diferenciación de células T
Keten D.,	2014	Transporte oral de <i>Candida</i> y prevalencia de especies de <i>Candida</i> entre usuarios de Maras en polvo y no usuarios
Khozeimeh F., et al	2014	Estudio comparativo de <i>Candida albicans</i> significa recuentos de colonias y antígenos de grupos sanguíneos en la saliva de sujetos sanos
Li J., et al	2017	Errores innatos de inmunidad subyacentes a enfermedades fúngicas en individuos sanos.
Maureira N., et al	2017	Susceptibilidad de cepas de <i>Candida</i> oral a extracto etanólico del propóleo chileno de olmué.
Méndez C. y Mazuelos E.	Sf	Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género <i>Candida</i> : <i>Candida dubliniensis</i> .
Mujica M., et al	2004	Prevalencia de <i>Candida albicans</i> y <i>Candida no albicans</i> en diferentes muestras clínicas. Periodo 1999-2001.
Mun M., et al	2015	<i>Candida</i> oral en pacientes asintomáticos
Muzurovic S., et al	2012	La relación entre el tabaquismo y la colonización oral con especies de <i>Candida</i> en sujetos adultos sanos
Petrovic S., et al	2015	Métodos de detección y muestreo para el aislamiento de <i>Candida</i> spp. de cavidades orales en diabéticos y no diabéticos.
Petrovic S., et al	2019	Áreas subgingivales como reservorios potenciales de diferentes <i>Candida</i> spp en pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos sanos

Prakash B., et al	2015	Prevalencia de <i>Candida</i> spp. entre portadores de prótesis y personas que no usan prótesis con respecto a la higiene y la edad
Quindos G., et al	2019	Herramientas terapéuticas para la candidiasis oral: fármacos antimicóticos actuales y nuevos.
Rey O., et al	2015	Candidiasis oral en el paciente mayor.
Rodríguez J., et al	Sf	<i>Candida glabrata</i> : Un patógeno emergente
Samara M., et al	2016	Factores de colonización y virulencia de la <i>Candida</i> aislada de la cavidad oral de los fumadores y no fumadores de cigarrillos / narguile.
Sanita P., et al	2013	Actividad enzimática de una colección de cultivo brasileño de <i>Candida albicans</i> aislada de diabéticos y no diabéticos con candidiasis oral.
Sitterlé E., et al	2019	Diversidad genómica del huésped de <i>Candida albicans</i> en portadores sanos.
Suárez B., et al	2013	Especies de <i>Candida</i> y otras levaduras en las cavidades bucales de pacientes con diabetes tipo 2 en Cali, Colombia.
Tsui C., et al	2016	Patogenia de la biopelícula de <i>Candida albicans</i>
Wibawa T., et al	2015	Virulencia de <i>Candida albicans</i> aislada de individuos infectados y no infectados por VIH.
Yitschaky O., et al	2015	El retenedor de ortodoncia acrílica no es un factor de riesgo para la colonización focal de <i>Candida</i> en pacientes jóvenes.
Zheng Y., et al	2014	Influencia de los aparatos de ortodoncia fijos en el cambio de cepas orales de <i>Candida</i> en adolescentes.