



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN AISLAMIENTOS BUCALES DE

CANDIDA SP EN PACIENTES CON

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

P R E S E N T A

Martha Jessica Olalde Sánchez

Comité Tutorial:

Co-Directora: Dra. Estela de la Rosa García

Co-Directora: Dr. Jaime Bustos Martínez

Asesor: Dr. Luis Octavio Sánchez Vargas

11 de diciembre de 2014

RESUMEN

Introducción: El paciente con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento de diálisis presenta diversas manifestaciones generales y bucales. Las condiciones bucales predisponen a la colonización por *Candida spp* y al desarrollo de candidiasis bucal e infecciones fúngicas invasoras. Las especies de *Candida* que colonizan la mucosa bucal de pacientes con compromiso sistémico reportan altas frecuencias de resistencia a diversos antifúngicos de uso empírico, generando una deficiente calidad de vida; por ello es necesario conocer el perfil de susceptibilidad a los fármacos utilizados para tratar a esta población.

Objetivos: Determinar la sensibilidad/resistencia antifúngica *in vitro* de *Candida spp* aisladas de la mucosa de la cavidad bucal de pacientes con ERC en diálisis crónica.

Método: Estudio transversal y analítico. Se incluyeron pacientes con ERC en hemodiálisis del ISSSTE, de San Luis Potosí (SLP). Previo consentimiento informado, se tomó una muestra de la mucosa bucal (MB) para cultivo y la identificación de la especie de *Cándida*, se realizó por cultivo en medios cromógenos con CHROMagar. La candidiasis se confirmó por citología exfoliativa teñida con ácido peryódico de Schiff (PAS). Las pruebas de sensibilidad antifúngica se realizaron por medio de discos de difusión de nistatina, fluconazol, miconazol y voriconazol. Las asociaciones se efectuaron mediante la prueba de χ^2 considerando significancia cuando $p > 0.05$

Resultados: Se incluyeron 119 pacientes, 58.0% del género masculino, con una mediana de edad de 62 años. La principal causa de ERC fue la nefropatía diabética; 76%, recibían tratamiento HD y el resto DPCA. La colonización ocurrió en 56%; se presentó candidiasis

15%; la colonización por mostraron colonización por dos o más especies de *Candida* se presentó 25%. Se obtuvieron 88 aislamientos en los que hubo dimorfismo en 47%; más del 70% fueron resistentes a los derivados azólicos; la resistencia a miconazol. Hubo asociación significativa se asoció significativamente a la presencia de *C. albicans* y *C. glabrata*. La colonización y la infección mostraron asociación con el hábito tabáquico, la presencia de Diabetes Mellitus, y el uso de prótesis removible.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Definición de enfermedad renal crónica

La enfermedad renal (ER) involucra varios desórdenes heterogéneos que afectan la estructura y función del riñón conduciendo a la enfermedad renal crónica etapa cinco (ERC), (Levey y Coresh, 2012; Levey y cols., 2005; Pérez Martínez y cols., 2005). La ERC es el síndrome final de varias enfermedades renales primarias y enfermedades sistémicas que presentan afectación renal, se trata de una enfermedad que puede ser mortal si no es tratada (Skorecki y cols 2005). Presenta manifestaciones en casi todos los aparatos y sistemas, provocando un cuadro clínico denominado síndrome urémico, el cual está caracterizado por una intensa alteración equilibrio acido-base y electrolitos homeostáticos del agua, lo que induce a la retención de toxinas urémicas derivadas del metabolismo proteico (principalmente urea y creatinina) las cuales normalmente son excretadas por orina, lo que conlleva a la elevación de la urea, nitrógeno y proteínas no nitrogenadas en sangre (Levey y Coresh, 2012; Correa y Cusumano, 2008; Pérez Martínez y cols., 2005).

1.2 Diagnóstico de enfermedad renal crónica

El nivel de función renal se estudia a través de la concentración de creatinina sérica y la velocidad o tasa de filtración glomerular (TFG), estimada mediante la prueba de depuración renal de creatinina (Correa y Cusumano, 2008). Otros indicadores importantes son, la medición de la albuminuria y la proteinuria (Levey y Coresh, 2012; Levey y cols., 2005). De acuerdo a la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) la ERC debe cumplir con los siguientes requisitos para ser diagnosticada: daño renal durante 3 meses o

más con alteraciones o anormalidades funcionales con o sin disminución de la tasa de filtrado glomerular, manifestadas por marcadores de daño renal en sangre u orina; o tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1.73m² por más de 3 meses con o sin daño” (Iglesias y cols., 2014; Levey y Coresh., 2012, Levey y cols., 2005). Se emite el diagnóstico de ERC etapa 5 cuando la tasa de filtrado glomerular arroja un resultado menor a 15 ml/min por 1.73 m² (Levey y Coresh, 2012). A partir de este punto, el tratamiento indicado es la sustitución de la función renal (TSFR) que incluye la diálisis en sus diferentes modalidades o el trasplante renal (Levey y Coresh, 2012; Correa y Cusumano, 2008; Pérez Martínez y cols., 2005). Anexo A.

1.3 Epidemiología mundial y nacional de la ERC

La prevalencia de la ERC etapa 5 mundial y nacional muestra una tendencia en aumento, entre otras causas, por el estilo de vida y la alta frecuencia de enfermedades como la DM (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012). La incidencia de la ERC en etapa 5 llega a ser en muchos países de hasta 400 casos por millón de habitantes como en Estados Unidos, Taiwan y algunas regiones de México (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012; Correa y Cusumano, 2008).

En México se realizó un estudio en una población de derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) donde se reportó una prevalencia de ERC con valores de la TFG <60ml/min por 1.73 m² en 80 770 casos por millón de habitantes (pmh) de la que, a su vez, se calculó la prevalencia de ERC en etapa 5 con un resultado de 1142 casos pmh (Amato y cols., 2005). Otro estudio realizado en 2009 también en el IMSS donde se estudiaron a 31.712 pacientes de 21 estados de la República Mexicana, la prevalencia de

ERC etapa 5 observada fue de 495 casos por millón de derechohabientes, además se observó que este Instituto proporciona la atención de diálisis al 62.2% de la población mexicana (Méndez-Duran y cols., 2010).

1.4 Etiología de la ERC

Las causas de la ERC son diversas, y se relacionan principalmente con el envejecimiento de los pacientes y las enfermedades crónico degenerativas (Correa y Cusumano, 2008), como la diabetes mellitus (DM) que induce nefropatía diabética en un 10.9 a 45.8% e hipertensión arterial en un 18%. (Méndez-Duran y cols., 2010; Correa y Cusumano, 2008; Amato y cols., 2005). La nefropatía diabética es una complicación a largo plazo en los pacientes diabéticos que ocasiona en un 50% la aparición de nuevos casos de ERC en etapa 5 (De la Rosa y cols., 2013, Correa y Cusumano, 2008; Amato y cols., 2005). Las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la glomerulonefritis son complicaciones frecuentes en la población joven (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012; Correa y Cusumano, 2008; Amato y cols., 2005).

Otras entidades patológicas que se relacionan directamente al desarrollo de la ERC son la glomerulosclerosis diabética caracterizada por aumento lento de la albuminuria que ocurre después de la disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular (Swapna y cols., 2013; Murali y cols., 2012), y la nefrosclerosis hipertensiva que no tiene marcadores distintos de daño renal, más que concentraciones normales a altas después de la disminución de la tasa de filtrado glomerular (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012).

Según la clasificación de la USRD existen también 2 categorías sobre las causas de la ERC: y son otras causas conocidas que engloban malformaciones congénitas de las vías urinarias,

nefropatía lúpica, nefropatía túbulo-intersticial, litiasis urinarias, causas vasculares inespecíficas y la uropatía obstructiva (Méndez-Durán y cols., 2010, USRD); y las causas desconocidas, que son aquellas que no han podido ser determinadas durante la historia de la enfermedad renal del paciente. (Méndez-Durán y cols., 2010, Guías Kdoqui 2010).

1.5 Cuadro clínico de la ERC

El paciente con ERC desarrolla problemas hematológicos, inmunológicos, endocrinológicos, dermatológicos, cardiovasculares, neurológicos, musculares gastroenterales y bucales (Swapna y cols., 2013; Levey y Coresh, 2012; Kato y cols; 2008, Perez Martínez, 2005; Shu-Fen Chuang, 2005, de la Rosa y cols, 2006); estas complicaciones están directamente relacionadas a los niveles altos de albuminuria que alcanzan durante la evolución de la enfermedad (Levey y Coresh, 2012; Terrier y cols., 2008). Por otro lado, los pacientes manifiestan un deterioro inmunológico, nutricional, alteraciones metabólicas y otras complicaciones debidas a la nefropatía diabética (Godoy, 2013; Swapna y cols., 2013; Heng y Cano, 2010; Terrier y cols., 2008). La pérdida progresiva de la función renal tiene como manifestaciones consecuentes el agravamiento de la hipertensión arterial, la retención de productos nitrogenados, anemia debida a deficiencia de eritropoyetina, desnutrición, tendencia a la acidosis y desorden metabólico de calcio-fósforo-vitamina D con excesiva secreción de la hormona paratiroidea e hiperparatiroidismo secundario (Swapna y cosl., 2013; Murali y cols., 2012).

La hipertensión se asocia a la retención de sal y al tono vascular incrementado debido a la supresión del sistema renina-angiotensina, la inhibición de ATP-asa en la bomba sodio-potasio y la deficiencia de óxido nítrico (Swapna y cols., 2013; Levey y Coresh, 2012;

Murali y cols., 2012; Akar y cols, 2011). Todos los fármacos antihipertensivos utilizados logran controlar la presión sanguínea, pero la gran mayoría inducen diuresis (Levey y Coresh, 2012).

La anemia se desarrolla debido a disminuida producción de eritropoyetina, indicando inflamación sistémica, producción incrementada de hepcidina por el hígado y disminución en la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis (Levey y Coresh, 2012; Terrier y cols., 2008).

Los desórdenes óseos se caracterizan por anormalidades en las concentraciones séricas de calcio, fósforo, 1.25-dihidroxicolecalciferol y hormona paratiroidea; anormalidades en la morfología ósea y calcificación vascular (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012). A su vez estas deficiencias son las causas principales del hiperparatiroidismo secundario en un 20% y la hipocalcemia en un 5 a 10% (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012).

Los estados de desnutrición mixta (proteica y calórica) e inflamación coexisten en la ERC y son un factor causal importante del desarrollo de la enfermedad vascular y la retención de solutos (Levey y Coresh, 2012; Murali y cols., 2012; Heng y Cano, 2010; Terrier y cols., 2008).

1.6 Tratamiento sustitutivo de la función renal.

Desde que el paciente llega a la etapa número 4 de la ERC se requiere estrictamente del tratamiento sustitutivo de la función renal. Cuando el paciente llega a un estado irreversible de uremia, es necesario que reciba el tratamiento de diálisis para mantener la homeostasis de su cuerpo (Huang y Carrero, 2014). La ERC en etapa 5 es un estado catastrófico que

puede producir la muerte si no es tratada (Huang y Carrero, 2014; Swapna y cols., 2013; Murali y cols., 2012). La diálisis en sus diferentes modalidades es la terapéutica más común usada. Existen 3 tres modalidades básicas, donde los diferentes tipos de diálisis no han demostrado una superioridad entre ellas, y son diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA), diálisis peritoneal intermitente (DPI) y la hemodiálisis (HD) (Swapna y cols., 2013; Murali y cols., 2012).

1.6.1 Diálisis peritoneal crónica ambulatoria

En esta modalidad de tratamiento se coloca un catéter en el abdomen. Se trata de la infusión de una solución de dextrosa al interior de la cavidad peritoneal para que permanezca en ella de 2-4 horas, permitiendo que los materiales tóxicos se eliminen a través de una depuración conectiva generada por ultrafiltración; se debe alcanzar el equilibrio de solutos y agua dentro de la cavidad peritoneal mediante la velocidad de absorción de ésta (Nat Kid Found, 2006). Esta modalidad permite que la infusión se realice de manera manual durante 3-4 veces al día (Nat Kid Found, 2006). Se considera que México es el mayor utilizador de este tipo de diálisis crónica en el mundo (Cueto-Manzano, 2003).

1.6.2 Hemodiálisis

La hemodiálisis es la modalidad terapéutica más común en el tratamiento de la ERC (Swapna y cols., 2013). Es un método artificial de remoción de nitrógeno y otros productos tóxicos del metabolismo de la sangre mediante un sistema hemodializador (Swapna y cols., 2013). Lo que ocurre en la hemodiálisis es un intercambio entre el plasma del paciente y el plasma dializado a través de una membrana semipermeable que expulsa las toxinas

plasmáticas y retiene los elementos formes y las proteínas de la sangre (Swapna y cols., 2013).

La vía de acceso vascular se logra mediante tres modalidades: el catéter de doble luz con manguito colocado en la vena subclavia, que se sitúa previo a la inducción de una fístula nativa (Santoro y cols., 2014), este dispositivo hace propenso al paciente a infecciones y oclusión trómbica (Santoro y cols. 2013; Swapna y cols., 2013); la inducción de una fístula nativa, que se crea anastomosando una arteria con una vena para facilitar la introducción de grandes agujas para acceder a la circulación (Santoro y cols., 2014); finalmente, el injerto arteriovenoso, que interpone una prótesis de un material sintético (politetrafluoretileno) entre una arteria y una vena para crear una acceso previo a la inducción de una fístula nativa (Santoro y cols. 2014).

1.6.3 Trasplante renal

El trasplante de riñón, es el tratamiento más apropiado en la ERC en etapa 5. Los órganos trasplantados provienen de diferentes donadores, donador vivo (relaciona parentesco), donador no relacionado y donador cadavérico (con muerte cerebral). Con la introducción de tratamiento inmunosupresor efectivo la frecuencia de mortalidad al primer año varía entre un 2% a un 10% proporcional a la edad del paciente (Guirado y cols., 2008).

1.7 Manifestaciones bucales del paciente con ERC

La condición sistémica general del paciente con ERC y su consecuente estado urémico afecta de manera directa o indirecta las condiciones de la mucosa bucal (MB) (Kaushik y cols., 2013; Akar y cols., 2011; Thorman y cols., 2008; de la Rosa y cols., 2006). Se ha reportado que del 65-89% de los pacientes que recibe tratamiento de hemodiálisis presenta alguna de las siguientes manifestaciones bucales: aliento urémico, xerostomía, disminución

del flujo salival (DFS), petequias, equimosis, hiperpigmentación de la mucosa bucal, palidez de la mucosa, queilitis angular, gingivitis, candidiasis y lengua saburral (Kaushik y cols., 2013; Swapna y cols., 2013; Murali y cols., 2012, de la Rosa y cols., 2006).

La DFS causada por la poca ingesta de agua del paciente o la diabetes mellitus, limita la capacidad protectora salival, además produce resequedad de la mucosa haciéndola especialmente retentiva para *Candida spp*; esta hiposalivación es un factor de riesgo importante que contribuye a la colonización del paciente (Kaushik y cols., 2013; Murali y cols., 2012; Akar y cols., 2011).

Por otro lado, la degradación del amonio por la ureasa produce el olor urémico típico del paciente con ERC y eleva el pH salival generando mayor retención de cálculo dental, induciendo periodontitis y con ello fomentando la pérdida de órganos dentarios y el uso de prótesis dentales removibles, las cuales llegan a convertirse en reservorios para *Candida spp* (Kaushik y cols., 2013; Murali y cols., 2012; Akar y cols., 2011). La acumulación de amonio puede llegar a irritar la MB del paciente produciendo inflamación, que junto a la disminución de flujo salival la torna más vulnerable a infecciones (Kaushik y cols., 2013; Murali y cols., 2012, de la Rosa y cols., 2006).

La condición urémica bucal del paciente con ERC también genera un sabor desagradable lo que influye en la selección de alimentos y afecta de esta manera la calidad de alimentación llegando a producir deficiencias nutricionales (Kaushik y cols., 2013; Murali y cols., 2012; Akar y cols., 2011, de la Rosa y cols., 2006).

Las petequias y equimosis presentes en los pacientes con ERC se deben a la anticoagulación recibida durante el tratamiento con hemodiálisis (Murali y cols., 2012). La

hiperpigmentación es una de las manifestaciones más comunes del síndrome urémico por el uso de medicamentos para suprimir la anemia como son los polivitamínicos, ácido fólico y el hierro dextran (Murali y cols., 2012).

Todos los factores que afecten la integridad de la mucosa bucal, favorecen la adhesividad del hongo *Candida spp* (De la Rosa y cols., 2013; Aguirre Urizar, 2002). La infección más común es la candidiasis bucal, que ocasionalmente provoca molestias y predispone en pacientes inmunosuprimidos a candidiasis esofágica e inclusive diseminada, de gran morbilidad que conduce a afectación sistémica grave (Pieralisi y cols., 2014; De la Rosa y cols., 2013; López-Pintor y cols., 2012, Aguirre Urizar, 2002). Por otro lado, el paciente con ERC en diálisis se encuentra utilizando dispositivos médicos como el catéter venoso central, lo que aumenta el riesgo de infecciones diseminadas especialmente fúngicas (De la Rosa y cols., 2013; López-Pintor y cols., 2012; Miranda y cols. 2009; Galván y Mariscal, 2006).

1.8 *Candida spp*

Candida spp es un microorganismo comensal fúngico que habita normalmente las mucosas de la cavidad bucal (MB), gastroenteral, vaginal, y la piel de individuos sanos sin producir infección, es decir que únicamente se encuentran colonizados por el microorganismo (Lalla y cols., 2013; Farah y cols., 2010; Niimi y cols., 2010; Jaimes, Hernández y cols., 2008; Qi y cols., 2005; McCullough y Ross, 1996). La colonización se define como la “adquisición y mantenimiento de una población estable de las levaduras *Candida* que no desarrolla enfermedad clínica” (Neppelenbroek y cols., 2013; Tarçin, 2011; Niimi y cols., 2010).

En este género se han descrito más de 200 especies que afectan plantas, animales y humanos (Flevari y cols., 2013; Neppelenbroek y cols., 2013; Duarte y cols. 2010; Niimi y cols., 2010; McCullough y Ross, 1996). La gran mayoría forma parte de la microbiota humana normal; sin embargo, dentro de esta proporción se ha identificado diversas especies que resultan patógenas, algunas de ellas son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. guilliermondi* y *C. dubliniensis* (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Niimi y cols., 2010; Campos de Pihno, 2004).

1.9 Prevalencia de colonización por *Candida spp*

Una proporción significativa de individuos sanos son portadores de esta especie, es decir, se encuentran colonizados, con una prevalencia que varía de 25 a 75% (Neppelenbroek y cols., 2013; Tarçin, 2011; Niimi y cols., 2010; Cannon y Chaffin, 1999). La prevalencia de colonización de *Candida spp* varía de acuerdo al grupo estudiado. En personas sanas se ha reportado de 3 a 75 % y difieren con la edad; por ejemplo, en lactantes de 1 semana a 18 meses es de aproximadamente 50% y en adultos sanos 20% (Mayer y cols., 2013; Farah y cols., 2010; Jaimes, Hernández y cols., 2008). Las variaciones en la prevalencia de *Candida spp.* se asocian también a diversos factores como la hospitalización, terapias por diferentes fármacos antimicrobianos y la alimentación por vía parenteral (Mayer y cols., 2013; Neppelenbroek y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Aguirre Urizar, 2002; Fidel y cols., 1999). En pacientes que reciben radioterapia se ha reportado una frecuencia de hasta 77%; en pacientes con infección VIH/SIDA de 58 a 75%, (Bulacio y cols., 2012; Patton y cols., 2013; Sánchez-Vargas y cols., 2005). En pacientes con ERC la prevalencia reportada de *Candida spp* en la mucosa bucal varía de 39 a 53% (De la Rosa y Cols., 2013; Godoy J y cols 2013; Murali y cols., 2012).

La MB se encuentra colonizada en gran número de sitios principalmente los tercios medio y posterior de la lengua, la mucosa del carrillo y la del paladar duro. (Lalla y cols., 2013; Tarçin, 2011; Niimi y cols., 2010; Cannon y Chaffin, 1999).

1.10 Especies de *Candida*

Del total de especies identificadas en la MB, *Candida albicans* es la que se ha identificado con mayor frecuencia de acuerdo al Artemis Disk Global Antifungal Surveillance Study la prevalencia mundial de *C. albicans* es del 66% (Flevari y cols., 2013). Las frecuencias detectadas varían de 31-55% en la cavidad bucal de individuos sanos, que incrementa con la severidad de la enfermedad inmunosupresora y el tiempo de hospitalización (Flevari y cols., 2013; Fidel y cols., 1999). *Candida albicans* se ha reportado hasta un 70-80%. (Bulacio y cols., 2012). En pacientes con ERC se reportaron frecuencias que varía de 17.2% a 74.6% en pacientes mexicanos y de 63% en pacientes brasileños. (De la Rosa y cols., 2013; Godoy cols., 2012).

Existen otras especies de *Candida* identificadas en la MB, las no-*albicans*, consideradas como emergentes patógenas, por ejemplo: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* (Niimi y cols., 2010; Himmelreich y cols, 2003; Fidel y cols., 1999).

Candida glabrata y *C. tropicalis* alcanzan 5 y 8% respectivamente (Flevari y cols., 2013; Fidel y cols., 1999); sin embargo, en pacientes que reciben radioterapia las frecuencias son más elevadas entre un 20-50% (Bulacio y cols., 2012). Todas estas especies patógenas son capaces de multiplicarse por la producción de blastosporas (células de levaduras) de tamaños y formas variables (McCullough y Ross, 1996; Odss, 1979).

1.10.1 *Candida albicans*

C. albicans es una levadura que habita normalmente la MB y la piel y puede coexistir con otros microorganismos (Yamashita y cols., 2013; Niimi y cols., 2010). Es la especie más frecuentemente identificada (Bulacio y cols., 2012; Niimi y cols., 2010; McCullough y Ross, 1996). Demuestra 2 tipos antigénicos denominados como grupo A y grupo B que se caracterizan por ser sucrosa-negativos (Han y cols., 2011; McCullough y Ross, 1996; Odss, 1979).

La pared de *Candida albicans* está compuesta por polisacáridos, entre ellos: mannano 23%, glucano 40-60% y ,quitina 0.6-9%; así como, proteínas 6-25% y lípidos 1-7% (Han y cols., 2011; McCullough y Ross, 1996). La microarquitectura de su pared está compuesta por varias capas cuyo número y grosor dependen de su morfología y su tipo de crecimiento (McCullough y Ross, 1996). Se ha sugerido que el manano se distribuye alrededor de la pared celular y es quien confiere especificidad a los 2 serotipos A y B (Han y cols., 2011; McCullough y Ross, 1996).

La colonización e infección depende de la habilidad de *C. albicans* para adherirse a las superficies mucosas (Han y cols., 2011; McCullough y Ross, 1996). Las células hidrofóbicas son más virulentas que las células hidrofílicas (McCullough y Ross, 1996). El mannano y las mannoproteínas le confieren ésta habilidad (Han y cols., 2011; McCullough y Ross, 1996).

La capacidad de formación de hifas y pseudohifas, la adherencia a células epiteliales y endoteliales, la producción de proteinasas, el recambio fenotípico, la producción de fosfolipasa y la modulación antigénica son factores de virulencia conocidos que

contribuyen a la patogenicidad de *C. albicans* (Neppelenbroek y cols., 2013; Han y cols., 2011; Fidel y cols., 1999; McCullough y Ross, 1996).

El principal tipo de células de defensa que actúan contra *C. albicans* son los leucocitos polimorfonucleares, por lo que los pacientes neutropénicos son especialmente susceptibles a candidemias (Han y cols., 2011; Fidel y cols., 1999). Así mismo los linfocitos T juegan un papel crítico en candidiasis de superficies mucosas. (Han y cols., 2011; Fidel y cols., 1999).

1.10.2 *Candida glabrata*

C. glabrata es la segunda especie más frecuente, y es el agente causal de infecciones invasivas (Flevvari y cols., 2013; Li y cols., 2007). Es una especie saprófita relativamente no patogénica de la flora normal de individuos sanos (Fidel y cols., 1999). En EU la prevalencia es de 20 a 24% de todas las especies de *Candida*. La prevalencia de *C. glabrata* como organismo responsable de la candidiasis orofaríngea va del 5-10% (De la Rosa y cols., 2013; Flevvari y cols., 2013; Li y cols., 2007; Fidel y cols., 1999), y puede aumentar en los casos en que el hospedero presenta tratamiento previo con fluconazol, o con el uso exagerado de terapia inmunosupresora y antimicrobiana de amplio espectro (De la Rosa y cols., 2013; Flevvari y cols., 2013; Fidel y cols., 1999). La colonización en pacientes hospitalizados se ve exacerbada por la duración de la hospitalización y el uso previo de antimicrobianos (De la Rosa y cols., 2013; Fidel y cols., 1999).

Candida glabrata no es dimórfica, se presenta como blastoconidia en sus dos formas: comensal y patógena; y es resistente natural a agentes antifúngicos azólicos, principalmente al fluconazol (De la Rosa y cols., 2013; Niimi y cols., 2010; Li y cols., 2007; Fidel y cols.,

1999); fue por ello que inicialmente se le clasificó dentro del género *Torulopsis* (Fidel y cols., 1999). Su baja virulencia se relaciona a la falta de formación de hifas, lo que impide su adherencia a las células epiteliales (Fidel y cols., 1999). No expresa las adhesinas específicas para permitir su adherencia (Li y cols., 2007; Fidel y cols., 1999); y tampoco es capaz de elaborar enzimas destructoras de células epiteliales como fosfolipasas (Li y cols., 2007), ni de inducir la producción de citosinas proinflamatorias por sí sola (Li y cols., 2007).

Los mecanismos de protección inmunitaria críticos para *Candida albicans* también funcionan en cierto nivel como protectores contra *C. glabrata* (Li y cols., 2007; Fidel y cols., 1999). Existe controversia sobre su participación en sinergismo con *C. albicans* para producir infección ya que comúnmente se aíslan ambas especies en candidiasis bucal de pacientes con compromiso sistémico (De la Rosa y cols., 2013; Li y cols., 2007; Fidel y cols., 1999).

1.10.3 *Candida parapsilosis*

Patógeno exógeno encontrado principalmente en la piel y es muy reconocido por su capacidad de formar biopelículas en catéteres y otros dispositivos implantados (Flevari y cols., 2013; Trofa y cols., 2008; Kuhn y cols., 2002); su prevalencia en la población sana en Latinoamérica es de 23.4% (Trofa y cols., 2008). Es la segunda especie de *Candida* más comúnmente aislada de muestras de sangre (Trofa y cols., 2008). Se disemina por contaminación manual dentro de hospitales y enfermerías (Flevari y cols., 2013; Trofa y cols., 2008). Existe un alto riesgo de infección por este microorganismo en pacientes inmunocomprometidos, pacientes tratados largo tiempo con antibióticos, nutrición

parenteral, receptores de trasplante y aquellos que poseen catéter venoso central de uso prolongado (Trofa y cols., 2008). La infección clínica se caracteriza por fiebre, shock séptico y falla renal (Trofa y cols., 2008).

No forma hifas verdaderas, sino que existe en forma de pseudohifa (Trofa y cols., 2008)

1.10.4 *Candida tropicalis*

Candida tropicalis es un patógeno importante en pacientes neutropénicos, con enfermedades hematológicas y mucositis (Flevari y cols., 2013), es muy común en Latinoamérica con una prevalencia de 22% en infecciones fúngicas invasoras (Flevari y cols., 2013) y su incidencia mundial fue de 4%-7% (Flevari y cols., 2013).

1.10.5 *Candida krusei*

Candida krusei es una especie patógena emergente, resistente natural al fluconazol (Flevari y cols., 2013; Niimi y cols., 2010; Abbas y cols., 2000). Esta especie de *Candida* tiene una prevalencia de 2-5% a 4.5% en los casos de fungemia en instituciones hospitalarias (Flevari y cols., 2013; Abbas y cols., 2000). Coloniza a más de 40% de pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol (Flevari y cols., 2013; Abbas y cols., 2000). Sin embargo; en pacientes neutropénicos se han encontrado frecuencias similares para los grupos que han recibido y que no han recibido el tratamiento profiláctico (Abbas y cols., 2000). En ERC con tratamiento de diálisis, reporta frecuencia de 3.4% para la población mexicana (De la Rosa y cols., 2013).

La tasa de mortalidad reportada entre los pacientes con candidiasis por *C. krusei* es de 49%; entre pacientes con neutropenia es de 93% y entre pacientes con infección diseminada es de 83% (Abbas y cols., 2000).

1.11 Mecanismos de patogenicidad

Se define patogenicidad a la capacidad del hongo para producir infección (Thompson y cols., 2011). En cuanto a la patogenicidad de *C. albicans* se debe a factores de virulencia del hongo como son, la transición morfológica entre levadura e hifa (Neppelenbroek y cols., 2013; Han y cols., 2011;), la expresión de adhesinas e invasinas en la superficie celular, tigmotropismo, formación de biopelículas, conmutación fenotípica y la secreción de enzimas hidrolíticas (Mayer y cols., 2013; Thompson y cols. 2011; Niimi y cols., 2010). Aptitudes propias del hongo incluyen: la rápida adaptación a cambios en el pH, flexibilidad metabólica, sistemas poderosos de adquisición de nutrientes y maquinarias en respuesta al estrés (Mayer y cols., 2013; Han y cols., 2011).

1.12 Polimorfismo

La importancia morfológica de la *Candida* radica en que su virulencia, la capacidad de colonización, la rápida diseminación a los tejidos del hospedero, la adhesión a las células y la formación de la biopelícula, se deben a su capacidad de convertirse de levadura a hifa (Neppelenbroek y cols., 2013; Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011). Esta transición recibe el nombre de dimorfismo (Mayer y cols., 2013; Farah y cols., 2010) y es necesaria para la virulencia de *C. albicans* (Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011). Dicha especie es un organismo polimórfico que se presenta en 3 formas: como una célula ovoidea en forma de levaduras (blastospora); como células elipsoidales alargadas con constricciones

en el septo (seudohifas) o como hifas verdaderas. Otros cambios morfológicos incluyen la formación de células blancas y opacas formadas durante la conmutación y la formación de clamidosporas, con una estructura de pared gruesa (Mayer y cols., 2013; Neppelenbroek y cols., 2013; Thompson y cols., 2011; Odss, 1979).

Todas las formas dependen del microambiente en el que se encuentran. (Mayer y cols., 2013; Thompson y cols., 2011; Farah y cols., 2010; Odss, 1979). Un pH menor a 6 estimula el crecimiento de levaduras; un pH mayor a 7, induce el crecimiento de hifas. La inanición, la presencia en suero de N-acetilglucosamina, la temperatura fisiológica y la concentración de CO₂ promueven la formación de hifas (Mayer y cols., 2013; Neppelenbroek y cols., 2013; Odss, 1979).

Las hifas expresadas por *Candida albicans* influyen en su virulencia por tres factores: i) su capacidad de penetración en las capas epiteliales por fuerzas mecánicas (Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011); ii) la facultad de ramificarse dentro y entre las células epiteliales (Thompson y cols., 2011) y iii) por fagocitosis, las hifas de *C. albicans* pueden causar lisis de macrófagos y neutrófilos (Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011).

1.13 Señalización

La morfología también depende de la comunicación microbiana denominada “quorum sensing” o tigmotropismo (Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011), y está facilitada por moléculas de señalización como farnesol, tirosol y dodecanol. Debido a esta propiedad, las altas concentraciones celulares ($>10^7$ células/ml⁻¹) promueven un crecimiento en levadura; mientras que concentraciones bajas ($<10^7$ células/ml⁻¹), promueven la formación de hifas (Mayer y cols., 2013; Han y cols., 2011; Thompson y cols., 2011; Niimi y cols., 2010). Se

crea que esta facultad sigue a la formación de hifas que penetran en pequeños surcos, grietas o espacios débiles durante la infección (Thompson y cols., 2011; Niimi y cols., 2010) y es proporcional a la densidad celular. (Niimi y cols., 2010).

1.14 Formación de biopelícula

Candida albicans coloniza formando biopelículas en un ambiente húmedo, como las mucosas de boca y vagina, así como sobre la superficie de diversos dispositivos poliméricos (Niimi y cols., 2010; García-Sánchez y cols. 2004). Se definen como comunidades microbianas estructuradas que se encuentran adheridas a una superficie y están encerradas en una matriz de material exopolimérico (Han y cols., 2011; Niimi y cols., 2010; Ramage, Saville y cols., 2005; Douglas, 2003). La formación de biopelículas tiene repercusiones clínicas importantes debido a que incrementa la resistencia a antifúngicos y a las respuestas inmunes (Niimi y cols., 2010). Estas biopelículas pueden diseminarse dentro del torrente sanguíneo produciendo infecciones sistémicas fatales o fijarse a superficies inertes (Han y cols., 2011; Ramage, Saville y cols., 2005; García-Sánchez y cols., 2004).

1.15 Candidiasis bucal

La candidiasis bucal (CB) es la infección oportunista más frecuente en la cavidad bucal (Yamashita y cols., 2013; Han y cols., 2011; Niimi y cols., 2010). La CB surge en sujetos que están colonizados por *Candida spp* y se encuentran predispuestos debido a una disfunción o reducción local de sus defensas (Yamashita y cols., 2013; de la Rosa y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Han y cols., 2011; Ramirez-Amador y cols., 2002; Fidel y cols., 1999). Por lo que se ha descrito como la “enfermedad del paciente enfermo” (Bulacio y cols., 2012; Niimi y cols., 2010; Aguirre, 2002). Se necesita de diferentes factores

facilitadores sistémicos y locales del huésped para desarrollar la enfermedad (Yamashita y cols., 2013; Tarçin, 2011; Aguirre, 2002; Fidel y cols., 1999).

El balance entre colonización y CB depende de la capacidad de *Candida* para modular los factores de virulencia en respuesta a los cambios ambientales, combinado con la competencia del sistema inmunológico del hospedero unido a las terapias antifúngicas administradas (Han y cols., 2011; Aguirre Urizar, 2002). La CB se produce a partir de reservorios locales en el individuo (Aguirre Urizar, 2002; Fidel y cols., 1999).

La prevalencia de la candidiasis bucal es de 23.2% en pacientes con ERC en etapa 5 (De la Rosa y cols., 2013), con una presentación clínica predominante de forma eritematosa y cuya especie predominante es *C. albicans* (De la Rosa y cols., 2013).

La prevalencia de candidiasis orofaríngea por especies de *Candida* no-*albicans* es generalmente menor al 10% (Fidel y cols., 1999).

1.16 Factores de riesgo para colonización e infección por *Candida* spp.

Los factores predisponentes al desarrollo de la patogenicidad de *Candida* incluyen los siguientes:

- Antibióticos de amplio espectro que alteran la microbiota bucal, produciendo el sustrato para el desarrollo de *Candida*. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010; Pappas y cols., 2009).
- Inmunomoduladores y drogas citotóxicas: producen susceptibilidad a la infección y otros efectos adversos. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010).

- Antidepresivos, antipsicóticos, anticolinérgicos, antihipertensivos y antiadrenérgicos: producen xerostomía como efecto adverso colateral. La reducción en el flujo salival disminuye también los constituyentes salivales antifúngicos (lactoferrina, lisozima, histatinas e inmunoglobulinas. (Bossola y Tazza, 2012; Tarçin, 2011; Farah y cols.2010).
- Daño en la mucosa y neutropenia prolongada debido a discrasias sanguíneas y malignidades. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010; Pappas y cols., 2009).
- Deficiencias nutricionales, producen pérdida de la integridad en las mucosas; mientras que, dietas ricas en carbohidratos favorecen la adherencia de las especies de *Candida*. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010; Pappas y cols., 2009; Aguirre Urizar, 2002).
- Desórdenes endócrinos, principalmente el control deficiente en diabéticos, mantiene altos los niveles de glicemia en el cuerpo y por lo tanto favorece la colonización e infección de estos individuos (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010). También se asocia el hipotiroidismo, el hipoparatiroidismo y la insuficiencia renal (Manfredi y cols., 2013; Aguirre Urizar, 2002).
- Desórdenes inmunológicos: disminuye las respuestas de defensa del hospedero dejándolo susceptible a desarrollar infecciones oportunistas locales o sistémicas (Bulacio y cols., 2012; Tarçin, 2011; Galván y Mariscal, 2006; Ramírez-Amador y cols., 2002). En estos casos la candidiasis se convierte en una manifestación de gran variedad de estados de inmunosupresión. (Farah y cols.2010).

- Cambios en la cantidad y calidad de la saliva: promueven el microambiente en que se desarrolla la candidiasis. (Bossola y Tazza, 2012; Bulacio y cols., 2012; Tarçin, 2011; Farah y cols.2010).
- Otros factores como el grupo sanguíneo, el estado de gravidez y los portadores de prótesis, si bien no desarrollan por completo la candidiasis, se mantienen en riesgo debido a la alta carga de *Candida* en su fase comensal. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010).
- El hábito del tabaco disminuye la cantidad de saliva producida y alteran sus propiedades antibacterianas incrementando la colonización de la cavidad bucal por *Candida albicans* (López-Pintor y cols., 2012; Tarçin, 2011).
- Uso de dispositivos como catéter venoso central, prótesis removible, fístulas de diálisis por tiempo prolongado (Pappas y cols., 2009; Miranda y cols., 2009; Trofa y cols., 2008; Galván y Mariscal, 2006, Campos de Pinho y cols., 2003).

1.17 Presentación clínica de la candidiasis bucal

La progresión en las formas de presentación de la *Candida* se relaciona con la evolución de la inmunosupresión y los factores locales o sistémicos predisponentes (Han y cols., 2011; Niimi y cols., 2010; Aguirre Urizar 2002). Las formas clínicas reconocidas son candidiasis eritematosa, candidiasis pseudomembranosa, candidiasis asociada a prótesis bucal, queilitis angular, glositis romboidea media y la forma hiperplásica (Niimi y cols., 2010). Sus características clínicas se describen en el Anexo B.

1.18 Diagnóstico de candidiasis

El diagnóstico de candidiasis bucal se determina por el aspecto clínico de las lesiones y su correlación con los hallazgos de la historia clínica. (Tarçin, 2011; Olsen y Stenderup, 1990).

Uno de los procedimientos más usados para confirmar el diagnóstico de candidiasis es por medio de una citología exfoliativa en las zonas donde se encuentren lesiones sugestivas, utilizando un abatelenguas y realizando el frotis en un portaobjetos de cristal para su posterior tinción con ácido periódico de Shiff (PAS) e identificación de hifas de *Candida*. La presencia de hifas y blastosporas sobre las células epiteliales son un indicador de infección, aunque las hifas predominan en un frotis citológico. (Tarçin, 2011; Niimi y cols., 2010; Olsen y Stenderup, 1990).

Cuando se desean obtener células para cultivo o un diagnóstico preciso de la especie colonizadora, se frota sistemáticamente un hisopo estéril sobre la superficie mucosa y se cultiva en un medio específico para verificar la presencia de infección (Tarçin, 2011; Niimi y cols.).

1.19 Candidemia

La candidiasis diseminada está asociada al ambiente hospitalario mostrando una alta tasa de mortalidad cruda con rangos entre 36 a 63%; incluso con una terapia antifúngica, es la cuarta causa de infecciones nosocomiales en EEUU (Flevari y cols., 2013; Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009; Chow y cols., 2008; Torres y cols., 2008; Kuhn y cols., 2002). *Candida spp* es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en 70-90%

(Cornistein y cols, 2013; Mayer y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Galván y Mariscal, 2006); la incidencia de mortalidad reportada en EEUU es de 29 por cada 100,000 habitantes por año (Trofa y cols., 2008). Los factores de riesgo asociados a su presentación son: neutropenia, daño y colonización de la mucosa gastrointestinal, estancia en unidades de cuidados intensivos, catéter venoso central y el uso de antimicrobianos de amplio espectro (Cornistein y cols., 2013; Mayer y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Miranda y cols., 2009; Chow y cols., 2008; Trofa y cols., 2008; Kuhn y cols., 2002).

La flora normal bacteriana y el sistema inmunitario limitan el crecimiento de la *Candida* y frenan su excesiva proliferación manteniendo un equilibrio (Gordillo y Solis, 2008; Galván y Mariscal, 2006). Este equilibrio se altera debido a alteraciones funcionales del sistema inmunológico celular y humoral, alteraciones en las barreras físicas y cambios en la microflora (Gordillo y Solis, 2008). La neutropenia, indica inmunosupresión generalizada y es el principal factor de riesgo de infección grave (Bulacio y cols., 2012; Gordillo y Solis, 2008; Galván y Mariscal, 2006).

Además existe un incremento en la proporción de especies de *Candida no- albicans* como causales de candidemia en pacientes en unidades de cuidados intensivos (Chow y cols., 2008; Campos de Pinho y cols., 2003).

La especie más frecuentemente aislada en el estudio de Zuloaga y cols, en donde estudio a pacientes en unidades de cuidados intensivos, fue *C. albicans* con 43% y la suma de otras especies del género fue de 50%, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* en conjunto sumaron 37.3%; *C. glabrata*, 9.1%; y las menos frecuentes, *C. guilliermondi* y *C. krusei*. *Candida tropicalis* es la principal causa de fungemia en pacientes neutropénicos o con neoplasias

hematológicas; posee una alta sensibilidad al fluconazol (Bulacio y cols., 2012; Zuluoga y cols. 2010; Galván y Mariscal, 2006). Las variaciones en las especies de *Candida* están estrechamente ligadas al uso profiláctico de fluconazol (Bulacio y cols., 2012; Zuluoga y cols. 2010; Galván y Mariscal, 2006).

1.20 Tratamiento de la candidiasis bucal

El manejo exitoso de la candidiasis bucal requiere la identificación y la posible corrección de los factores locales predisponentes (Mondal y cols., 2013; Tarçin, 2011; Pappas y cols., 2009; Kuhn y cols., 2002). Se recomienda que en cualquier deficiencia nutricional o durante el uso de corticosteroides tópicos, se siga un régimen antifúngico profiláctico (Flevari y cols., 2013; Tarçin, 2011).

En el caso de factores predisponentes no controlables, como la inmunosupresión sistémica, el uso de antifúngicos debe determinarse en base a varios factores como, la historia médica del paciente, síntomas bucales, y severidad de la infección (Bulacio y cols., 2012; Tarçin, 2011).

También es recomendable realizar pruebas para la identificación del microorganismo causal y las pruebas de resistencia a los fármacos desarrolladas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (Mondal y cols., 2013; Pappas y cols., 2009; Chow y cols., 2008).

Existen 4 principales clases de antifúngicos con diferentes mecanismos de acción (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009):

- Los análogos fluorinados de pirimidina 5-fluorocitosina (5-FC): producen síntesis aberrante del RNA interfiriendo con la replicación del hongo (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009).
- Los polienos: anfotericina B y nistatina, actúan como moléculas heterocíclicas anfipáticas que se unen al ergosterol de la membrana del hongo y forman poros, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana y rompe su equilibrio hidrostático llevando a la muerte celular, por ello su mecanismo es fungicida (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009).
- Azólicos: inhiben la 14- α demetilasa de lanosterol del citocromo P450, por lo que a su vez se inhibe la síntesis de ergosterol, resultando en la acumulación de esteroides tóxicos que inhiben el crecimiento de los hongos; por ello su mecanismo es fungistático (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009). Se dividen en 2 grupos; imidazoles, como miconazol, fluconazol y ketoconazol y; triazoles, como el itraconazol (Niimi y cols., 2010).
- Equinocandinas: derivados semisintéticos de lipopéptidos cíclicos como caspofungina, micafungina y anidalfungina (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009). Inhiben la síntesis de β (1-3)-glucano el principal componente de la membrana celular del hongo (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009). Solo están disponibles para su aplicación parenteral, no se utilizan para infecciones bucales (Niimi y cols., 2010; Kuhn y cols., 2002).

Para el tratamiento de candidiasis bucal se utilizan los polienos y los azoles (Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009).

La anfotericina B es un antifúngico macrólido poliénico con acción fungicida, derivado del *Streptomyces spp* con afinidad por los esteroides de la membrana celular del hongo que promueve la permeabilidad celular; sin embargo las tasas de nefrotoxicidad son muy altas de un 49-65% y los preparados para su uso tópico en boca contienen azúcares (Flevari y cols., 2013; Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009).

La nistatina ha sido el tratamiento tradicional de elección, utilizada en una concentración de 100 000 IU/ml en una dosis de 4-6 ml como enjuague bucal durante 2 minutos 4 veces al día, durante 7-14 días, después de la higiene (Tarçin, 2011; Pappas y cols., 2009).

El fluconazol (FCZ) generalmente es efectivo contra la candidiasis en 50-200mg diarios de 7-14 días ha probado alcanzar la recuperación clínica del paciente, sin embargo la cura micológica ha sido más difícil de alcanzar debido a la resistencia natural o adquirida de las especies de *Candida* que colonizan al hospedero (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Pappas y cols., 2009; Fidel y cols., 1999); el uso de este fármaco se ha limitado debido al aumento en la prevalencia de la resistencia por *Candida spp* (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Niimi y cols., 2010; Pappas y cols., 2009).

El voriconazol (VCZ) pertenece a la familia de los triazoles y posee una actividad de amplio espectro en concentraciones $\leq 1\text{mg/l}$ contra la mayoría de la especies de *Candida*, incluidas las especies resistentes al fluconazol, como *C. krusei* (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Pappas y cols., 2009; Swinney cols. 2005). Puede ser considerado como un tratamiento en pacientes con candidiasis resistente (Flevari y cols., 2013; Pappas y cols., 2009; Swinney cols. 2005). Se prescribe una dosis de 200 mg dos veces al día

(Pappas y cols., 2009). La respuesta general global depende de la especie responsable de la candidiasis (Swinney cols. 2005; Kuhn y cols., 2002).

El itraconazol es un antifúngico triazólico con gran espectro de actividad (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Fidel y cols., 1999). Posee mayor espectro de actividad contra la mayoría de las especies de *Candida* no-*albicans*, específicamente *C. glabrata* y *C. krusei* (Flevari y cols., 2013; Fidel y cols., 1999)

Las equinocandinas son recomendadas como primera línea de tratamiento para la candidiasis en pacientes con previa exposición a derivados azólicos o infecciones por *C. glabrata* o *C. krusei* (Flevari y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012; Pappas y cols., 2009).

1.21 Resistencia a los antifúngicos

La resistencia a los antifúngicos se divide en dos categorías: resistencia clínica y resistencia *in vitro* (Fidel y cols., 1999). La resistencia clínica significa una falta en la respuesta clónica al agente antifúngico; es debida a bajas concentraciones del fármaco en el suero o tejidos por numerosas razones atribuidas a régimen del tratamiento (Bulacio y cols., 2012; Gallé y cols. 2011; Torres y cols., 2008; Fidel y cols., 1999); se ha relacionado también a estados de severa inmunosupresión, en pacientes con SIDA.

La resistencia *in vitro* se ha subdividido en resistencia primaria y secundaria. La resistencia primaria, también conocida como intrínseca o innata ocurre cuando el organismo es resistente naturalmente al agente anti fúngico (Gallé y cols., 2011; Fidel y cols., 1999); y la resistencia secundaria o adquirida es aquella que ocurre cuando las cepas productoras de

infección desarrollan la resistencia al agente antifúngico (Gallé y cols., 2011; Fidel y cols., 1999).

Existen numerosos reportes de pacientes inmunocomprometidos infectados o colonizados que han recibido largos tratamientos con agentes antimicóticos en los cuales *C. glabrata* y *C. Krusei* presentan resistencia al antifúngico (Bulacio y cols., 2012; Pappas y cols., 2009; Chow y cols., 2008; Torres y cols., 2008; Fidel y cols., 1999). Estas levaduras resistentes son capaces de producir una infección debilitante e invasiva difícil de erradicar (Galván y Mariscal, 2006; Fidel y cols., 1999).

Tratamientos antifúngicos prolongados con exposición repetida a dosis bajas de fluconazol se ha asociado a la aparición y propagación de cepas de *C. albicans* resistentes (Cornistein y cols., 2013; Gallé y cols., 2011; Niimi y cols., 2010; Gordillo y Solís, 2008; Chow y cols., 2008; Torres y cols., 2008; Ceballos y cols., 1999).

Candida krusei, *C. glabrata* y *C. tropicalis* suelen ser especies más resistentes a los antifúngicos azólicos (Bulacio y cols., 2012; Gordillo y Solis, 2008). *C. glabrata* comúnmente muestra resistencia secundaria *in vitro* a fluconazol e itraconazol (Bulacio y cols., 2012; Niimi y cols., 2010; Gordillo y Solis, 2008; Torres y cols., 2008; Fidel y cols., 1999).

Se ha reportado que las especies no *C. albicans* tienen una frecuencia de resistencia a los antifúngicos azólicos de 10-35% en pacientes hospitalizados (Cornistein y cols., 2013; Bulacio y cols., 2012).

Los mecanismos específicos de resistencia a los antifúngicos han descrito la alteración en la composición del ergosterol de la membrana plasmática del hongo, lo que reduce la absorción del agente dentro de la célula (Niimi y cols., 2010; Fidel y cols., 1999). Las investigaciones sobre este tema han demostrado al menos tres mecanismos de resistencia conocidos: i) cambios en la enzima lanosterol demetilasa P-450 (Gallé y cols., 2011), ii) cambios en la desaturasa Δ^{5-6} -esterol y, iii) un mecanismo de bombas de flujo de salida dependiente de energía (Gallé y cols., 2011; Niimi y cols., 2010; Fidel y cols., 1999).

El gran nivel de resistencia de *Candida* a los fármacos azólicos se correlaciona con la sobreexpresión en la membrana plasmática de proteínas que bombean del fármaco fuera de la célula, esto reduce la concentración intracelular del antifúngico (Niimi y cols., 2010). Existen 2 clases de bombas de flujo: proteínas cassette unidas a ATP (ABC) y bombas de la superfamilia del facilitador principal (MFS) (Gallé y cols., 2011; Niimi y cols., 2010).

Las proteínas ABC son transportadores primarios que usan la hidrólisis de ATP; las bombas MFS son transportadores secundarios que utilizan fuerza motriz de protones a través de la membrana plasmática (Niimi y cols., 2010).

Existen 29-30 genes ABC expresados en *C. albicans*, y 2 de ellos en *C. glabrata*; esta expresión ha sido correlacionada con el aumento en la resistencia a los azoles; en específico la expresión de ABC1 en combinación con una insensibilidad de Erg11p a los azoles es lo que le da la resistencia innata a *C. krusei* (Niimi y cols., 2010).

La incrementada resistencia está asociada con el incremento de la actividad metabólica en la formación de la biopelícula (Niimi y cols., 2010). Las bombas de flujo juegan un rol en

la resistencia al FCZ sólo en la fase temprana de la formación de la biopelícula (Niimi y cols., 2010).

La frecuencia estimada de resistencia a los azoles en *C. albicans* es de 4-6% en pacientes con SIDA (Badiee y cols., 2009; Fidel y cols., 1999).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El paciente con enfermedad renal en etapa cinco y tratamiento dialítico presenta manifestaciones sistémicas y locales bucales importantes. La variable inmunosupresión y el estado urémico generan daño a la integridad de la mucosa bucal predisponiéndola a colonización e infecciones locales o diseminadas por distintas especies de *Candida* (Godoy y cols., 2013; Levey y Coresh, 2012; Perez Martínez y cols., 2005; Shu-Fen Chuang y cols., 2005). *Candida spp* es un hongo levaduriforme oportunista que coloniza a pacientes sanos e inmunocomprometidos, puede generar infecciones locales o diseminadas que desarrollan la sensibilidad disminuida o resistencia al tratamiento antifúngico (Godoy y cols., 2013; Takeuchi y cols., 2013; Levey y Coresh, 2012; Torres y cols., 2008; Galván y Mariscal, 2006; Shu-Fen Chuang y cols, 2005) Las infecciones fúngicas invasoras afectan la economía, la calidad de vida de los pacientes, y de los servicios de salud, incluso puede llevar a la muerte del individuo afectado (Takeuchi y cols., 2013; Godoy y cols., 2013; Serefhanoglu y cols., 2012; Kanafani y Perfect, 2008; Torres y cols., 2008; Cueto-Manzano y Rojas- Campos, 2007; Cannon y cols., 1999; Fidel y cols., 1999; Mahmoud y Rice, 1999).

Son escasos los estudios que analizan la frecuencia de resistencia a antifúngicos en pacientes con ERC colonizados por *Candida spp* por lo cual, se plantea obtener el perfil de sensibilidad/resistencia a algunos antifúngicos azólicos y poliénicos mediante la identificación de *Candida spp*.

3. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica en nuestro país es un problema de salud pública; los pacientes que la padecen tienen el riesgo de desarrollar infecciones fúngicas locales e invasoras con pronósticos desfavorables. Los resultados del presente trabajo de investigación aportarán información sobre la frecuencia de aislamientos de *Candida* spp resistentes a diversos antifúngicos, los cuales se encuentran colonizando e infectando la mucosa bucal de pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis. Esta información puede ser fundamental para el manejo y la prevención de infecciones diseminadas. Por otro lado, permitirá profundizar en el conocimiento de los factores que se asocian a las manifestaciones clínicas de la candidiasis bucal, y sus propiedades dimórficas en este grupo de pacientes. Así mismo los hallazgos de este estudio, resaltara la importancia de la exploración de la cavidad bucal, la individualización del diagnóstico y el tratamiento para mejorar así la calidad de vida de estos pacientes. Se espera que esta información auxilie al médico tratante para el manejo adecuado de estas infecciones bucales, como forma de prevención de candidemia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la susceptibilidad antifúngica *in vitro* de aislamientos de *Candida* por especie obtenidos de la mucosa bucal de pacientes con ERC en diálisis crónica.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar la susceptibilidad *in vitro* a nistatina, fluconazol, miconazol y voriconazol en los aislamientos clínicos de *Candida* por especie.
- Determinar la prevalencia de aislamientos clínicos de *Candida* por especie que esté colonizando e infectando la mucosa bucal de los pacientes con ERC en tratamiento de diálisis.
- Identificar la capacidad de dimorfismo de las cepas de *Candida spp* obtenidas de estos pacientes.
- Analizar la posible asociación entre la resistencia antifúngica por especie de *Candida* y la condición clínica del paciente y la capacidad dimórfica del hongo.

5. METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo transversal observacional analítico, se llevó a cabo de octubre de 2013 a octubre de 2014 como un proyecto Interinstitucional en el que colaboraron la Clínica de Especialidades y Centro de Cirugía Simplificada "Dr. Pedro Bárcenas Hiriart", y el Hospital General, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado (ISSSTE), el Laboratorio de Bioquímica, Microbiología y Patología Bucal de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y la Especialización y Maestría en Patología y Medicina bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

5.1 Población de estudio

La población de estudio consistió de pacientes adultos consecutivos ambulatorios diagnosticados con ERC en etapa 5, de la unidad de hemodiálisis de la Clínica de Especialidades y Centro de Cirugía Simplificada "Dr. Pedro Bárcenas Hiriart", así como pacientes, ambulatorios con ERC en diálisis peritoneal de la consulta externa de medicina interna del Hospital General del ISSSTE.

5.2 Criterios

5.2.1 Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años que aceptaron participar en el estudio, con enfermedad renal crónica en etapa 5 y que se encontraban recibiendo tratamiento de ≥ 3 meses con diálisis crónica al momento de su estudio.

5.2.2 Criterios de exclusión.

Pacientes cuyas condiciones clínicas imposibilitaran tomar las muestras. Pacientes que se encontraran en tratamiento antifúngico por infección sistémica o local en el momento de tomar la muestra. Pacientes con trasplante renal con crisis aguda de rechazo a injerto renal que se encontraban eventualmente en diálisis.

5.2.3 Criterios de eliminación.

Casos de pacientes en los que el cultivo resultara inespecífico o se contaminara y no pudiera contactarse para una nueva toma de muestra.

5.3 Tamaño de la muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó considerando un alfa de 0.05 y un poder de 0.80, la proporción de pacientes con diálisis y *Candida spp* seleccionada fue del 70% considerando los resultados de Farah y cols., 2010 y la del grupo control del 30% tomando en cuenta los resultados de Mayer y cols., 2013. El valor de muestra delta fue del 0.20 y el tamaño de muestra fue de 90 personas. Se utilizó el paquete JMP v8. (Statistical Analysis System) STATA para calcular el tamaño de la muestra.

5.4 Consideraciones éticas.

A todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión se les invitó a participar en el proyecto de investigación. Se les proporcionó información clara y comprensible sobre los objetivos del estudio, los procesos que se llevarían a cabo, así como las metas a corto y largo plazo. La carta de consentimiento informado se elaboró conforme a lo establecido en

el apartado IV del capítulo 100 de la Ley General de Salud (www.salud.gob.mx/unidades/cdi/.../LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf).

Se les solicito firmar la carta de consentimiento informado que contiene también las firmas del responsable encargado del estudio y 1 testigo. En los casos de pacientes analfabetas o incapacitadas físicamente para escribir, los puntos del consentimiento fueron explicados de manera verbal y se colocó una rúbrica en el lugar de la firma. Anexo C

5.5 Llenado de la ficha de registro

El anexo D corresponde a la ficha de registro de los datos generales del paciente, datos de la ERC (Amato y cols., 2005), hallazgos de la revisión de la mucosa bucal, la medición del flujo salival y presencia de candidiasis, así como los indicadores o variables a medir durante el estudio; también contiene un apartado para describir en caso de encontrar alguna otra lesión bucal relacionada (petequias, equimosis, palidez de la MB, ulceraciones). Se registraron los hallazgos clínicos, y los resultados obtenidos de las pruebas de laboratorio que se realizaron.

La causa de ERC se estableció de conforme a la clasificación de la United States Renal Data System (USRDS). Los criterios para las mediciones de consumo de tabaco y alcohol se encuentran establecidos en el anexo E.

5.6 Procedimientos clínicos: exploración bucal y toma de muestra

5.6.1 Medición de flujo salival

Previo al examen bucal, se realizó la medición del flujo salival mediante la técnica de Schirmer modificada que consiste en medir la saliva acumulada en el piso de la boca durante 5 minutos con la cabeza agachada usando una tira Whatman (papel filtro

milimetrado), la cual se coloca dentro de la boca del paciente en la carúncula lingual durante 5 minutos. Se consideró disminución del flujo salival cuando la lectura fue ≤ 20 mm (Khovidhunkit y cols., 2006). Se registró la medición obtenida en la hoja de recolección de datos.

5.6.2 Exploración de la mucosa bucal

El examen bucal se realizó utilizando las medidas de protección universal (guantes, cubrebocas), bajo condiciones adecuadas de iluminación nos auxiliamos de un abatelenguas para desplazar y extender los tejidos, de forma sistemática, la exploración se inició desde los labios, comisuras, mucosas labiales y bucales, encías, paladar duro, paladar blando y lengua (Figura 1).

En caso de reconocer una lesión sugestiva de candidiasis, se registró el tipo de lesión y su localización de acuerdo a lo descrito al anexo B, y se tomó una citología exfoliativa que fue fijada con citospray y llevada al laboratorio de patología de la Especialización y Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM Xochimilco para su posterior tinción con Ácido Peryodico de Schiff (PAS) (Aguirre-Urizar, 2002; Olsen y Stenderup, 1990). La confirmación de candidiasis se realizó mediante la búsqueda de hifas y pseudohifas de *Candida* en proliferación sobre las células epiteliales con el microscopio de luz (Figura 2). (Manfredi y cols., 2013; Aguirre-Urizar, 2002; Olsen y Stenderup, 1990). Así mismo, se registraron las diferentes lesiones relacionadas a la ERC identificadas en la MB (equimosis, petequias, palidez de MB, úlceras) (De la Rosa y cols., 2006).

5.6.3 Toma de la muestra bucal para cultivo

La toma de la muestra bucal para cultivo para determinar la colonización se llevó a cabo cuando el paciente se encontraba en ayuno y/o había tomado alimentos por lo menos dos antes de la toma de muestra, se realizó con la técnica de hisopado, que consiste en tomar

una muestra con un hisopo estéril que se frotó sobre las superficies de la mucosa especialmente en el dorso de la lengua, recorriendo el resto de las superficies en sentido de las manecillas del reloj; mucosa bucal derecha, paladar duro, mucosa bucal izquierda y comisuras labiales (Aguirre-Urizar, 2002; Olsen y Stenderup, 1990) (Figura 3).

Posteriormente cada hisopo se sumergió en un tubo que contenía un medio de transporte de Stuart. Se identificaron con la fecha, los datos generales del paciente y se trasladó al laboratorio de Bioquímica, Microbiología y Patología de la Facultad de Estomatología de la UASLP.

5.7 Métodos microbiológicos

Una vez en el laboratorio de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en no más de 24 hrs. se realizaron los siguientes procedimientos:

- Se rotularon los medios de cultivo con los datos generales del paciente y se asignó un código progresivo para cada uno.
- En placas de Agar dextrosa Sabouraud, se realizó una siembra en “césped” de la muestra contenida en el medio de transporte. Se incubó a 36° C durante 24 a 48 horas. Una vez transcurrido el tiempo de incubación, se evaluó el crecimiento obtenido en color, tamaño, consistencia y bordes de las colonias y se registró en la hoja de recolección de datos (Mondal y cols., 2013) (Figura 4).
- Se consideró colonización cuando hubo crecimiento de colonias en el medio de cultivo de Agar Dextrosa Saboreaud y su confirmación por crecimiento de colonias de cualquier color en el cultivo de CHROMagar Candida® (Manfredi y cols., 2013) acorde a la definición de “adquisición y mantenimiento de una población estable de

las levaduras *Candida* que no desarrolla enfermedad clínica” (Neppelenbroek y cols., 2013; Tarçin, 2011; Niimi y cols., 2010).

- Los cultivos positivos, se resembraron en CHROMagar® *Candida* por la técnica de siembra en “agotamiento”, incubándolo a 35° C durante 48 horas. Se consideró como cultivos positivos cuando se observó crecimiento de colonias en cualquiera de 4 colores diferentes, de acuerdo a las indicaciones del producto: verde claro, *Candida albicans*; verde intenso u oscuro, *Candida dubliniensis*; azul, *Candida tropicalis*; rosa lisa, *Candida glabrata*; rosa rugosa o lila, *Candida krusei* (Figura 5). En la hoja de recolección de datos se describió color, tamaño, número, forma y superficie de las colonias. Los cultivos positivos a una o más especies se resembraron y purificaron en placas de CHROMagar® *Candida*, hasta separar las colonias diferentes y purificarlas (Mondal y cols., 2013).
- Las colonias aisladas se resembraron en placas o tubos inclinados de agar glucosado de Sabouraud adicionado con cloranfenicol, tomando una asada y pinchando diferentes puntos a lo largo de la placa, obteniendo una porción de cada colonia en una misma intención. Se incubaron a 36 °C por dos días (Mondal y cols., 2013).
- Para la prueba de dimorfismo; con un asa metálica se tomó una muestra de las cepas aisladas en los tubos inclinados y con ella se realizaron tres líneas cortantes en la superficie de las placas de Agar maíz Tween-80 (Corn meal agar-Tween 80), se incubaron a 37° durante 72 horas y se observaron en el microscopio invertido en busca de formación de hifas y pseudohifas (Figura 6). De este cultivo se realizó un frotis con tinción de Gram, considerando positividad al dimorfismo cuando se

observan tubos germinales, formación de pseudohifas y/o hifas verdaderas, así como producción de clamidoconidias (Mondal y cols., 2013).

- Las especies identificadas en CHROMagar® como *Candida no-albicans* se confirmaron mediante el sistema de asimilación de carbohidratos del sistema IDE 32C AUX (BioMerieux®, Lyon, Francia) (Figura 7).
- Para la prueba de susceptibilidad antifúngica: se utilizó el método M 44 A-3 del CLSI, descrito para la evaluación de la sensibilidad al Fluconazol (FCZ), Miconazol (MCZ), Nistatina (NY) y Voriconazol (VCZ). Se realizó la prueba de difusión de disco sobre placas de agar Mueller-Hinton agar (Dibico®, México) suplementado con 2% de glucosa y azul de metileno (0.5 µg/ml). La superficie del agar fue inoculada usando un hisopo estéril embebido en una suspensión de levaduras ajustada a una turbidez estandarizada de 0.5 McFarland. Sobre esta siembra se colocaron los discos de difusión de FCZ (25 µg), MCZ (50µg), NIS (100 µg) y VCZ (1µg) (BioRad®, France) dispuestos en 4 cuadrantes (Mondal y cols., 2013) (Figura 8). Las placas fueron incubadas a 37°C y las lecturas se realizaron a las 24 y 48 horas midiendo el diámetro del halo de inhibición del crecimiento de colonias, de acuerdo a los criterios descritos en el anexo F y considerando las categorías “susceptible dosis dependiente” y “resistente”, como una sola categoría (Figuras 9 y 10).
- Los resultados obtenidos se registraron en la hoja de laboratorio, para su posterior inclusión en la base de datos del proyecto. Anexo G.

6. VARIABLES

6.1 Variable dependiente

Susceptibilidad (Sensibilidad/resistencia) al fluconazol, miconazol, voriconazol y nistatina.

6.2 Variables independientes

Sexo, edad, causa de ERC, DM, tabaquismo, estudios clínicos de laboratorio como son: glucosa, urea, creatinina, albumina, leucocitos totales, linfocitos, hemoglobina, hemoglobina glucosilada; factores locales como uso de prótesis total, flujo salival, colonización e infección por *Candida spp.*

6.3 Análisis estadístico

Se empleó un análisis estadístico en el que se calcularon medias y desviación estándar de las variables cuantitativas, se realizó la distribución de frecuencias, de las variables categóricas, así mismo se indicaron los porcentajes de las diferentes categorías de las variables de interés. Para las variables continuas que no presentaron una distribución normal se utilizó el valor de la mediana y la distribución inter-cuartilar. Se generaron modelos de regresión logística múltiple (OR) para la variable dependiente resistencia, comparado con los otros grupos (susceptible dosis dependiente y sensible) con la variable independiente de *Candida spp.*; así mismo, un análisis bivariado para las variables dependientes colonización e infección con las variables independientes tipo de diálisis, presencia de DM, uso de prótesis bucales, uso de antibióticos. También se dicotomizaron las variables cuantitativas: glucosa, urea, creatinina, albúmina, leucocitos totales, linfocitos y hemoglobina para realizar el mismo análisis bivariado. Y se estudió la presencia de posibles interacciones. Se capturaron los datos en el programa Excel 2000 y el análisis estadístico con el programa JMP v8 (Statistical Analysis System).

7. RESULTADOS

7.1 Resultados del estado general de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron 119 pacientes con ERC en tratamiento de diálisis, 69 (58.0%) del género masculino, con una mediana de edad de 62 años (Q_1 - Q_3 : 52-68.2). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes (70%) refirieron tener estudios de educación básica o superiores, y el 4% de los pacientes eran analfabetas; 98 pacientes (82.4%) reportaron no tener ocupación al momento de que se les examinó.

El Cuadro 1 muestra las características clínicas de los 119 pacientes estudiados. La principal causa de ERC fue la nefropatía diabética en 69 pacientes (58.0%), seguida por más de 10% debida a causas desconocidas. Noventa pacientes (75.6%) recibían tratamiento con la modalidad de HD y 29 pacientes (24.4%) con la modalidad de DPCA; con una mediana de tiempo de tratamiento de 25 (Q_1 - Q_3 : 15-42.7) meses. Aproximadamente un cuarto de los pacientes reportaron hábitos de tabaquismo y alcoholismo, y menos del 15% reportaron haber usado antibióticos en los 3 meses previos a su inclusión en el estudio.

En cuanto a los resultados de laboratorio se observó que las medianas fueron elevadas en urea (102.0 mg/dL) y creatinina (6.9 mg/dL) en sangre, condiciones que señalan la gravedad de la ERC, así como la marcada disminución de los linfocitos (1320/mL) y del valor de la hemoglobina (10.9 mg/dL) en relación a sus valores de referencia. Cuadro 2.

7.2 Características bucales.

Al realizar la exploración de la cavidad bucal se encontró que 37/119 pacientes (31%) usaban prótesis removible con una mediana de tiempo de uso de 7.4 (Q_1 - Q_3 : 5.7-11.4)

años. La mediana de la medición del flujo salival fue de 44.5 (Q₁-Q₃: 35-55) mm/5 min. Únicamente 6/119 (5%) pacientes mostraron disminución del flujo salival (<20mm/5 min). La candidiasis se encontró en 18 pacientes (15.1%). Dentro de la exploración realizada, también se encontró que cerca de una tercera parte de los pacientes examinados (29/119, 24.4%) presentaron alguna lesión de la mucosa relacionada a ERC siendo las más frecuentes: la palidez de la MB en 20 casos (69.0%), y equimosis y petequias en 7 (5.9%).

7.3 Resultados de la colonización fúngica

El Cuadro 3 muestra la distribución de las especies identificadas, del total de los pacientes estudiados, 67/119 (56.3%) se encontraban colonizados bucalmente por una o más especies de *Candida* (Agar dextrosa Sabouraud); de estos, se observó que 51/67 (76.1%) tenían una sola especie y en 16/67 (23.9%) mostraron dos o más.

Cuando se realizó la tipificación por especies (especie única y especies múltiples), en la identificación primaria mediante CHROMagar *Candida*, se obtuvo un total de 88 aislamientos diferentes, en ambos grupos la frecuencia de *Candida albicans* fue mayor al 50%. La combinación más frecuente en el grupo de especies múltiples fue de *C. albicans* con *C. glabrata* (8/16, 50%). También se observó, en ambos grupos, la presencia de especies distintas al género *Candida* como la (*Geothrichium capsulatum*). Un hallazgo trascendente en este estudio fue que cuando se tipificaron las muestras en primera instancia mediante CHROMagar *Candida*, y posteriormente la confirmación de las especies no *albicans* mediante la prueba bioquímica (API 20C AUX), en 5 pacientes se aislaron dos cepas con diferente perfil fenotípico (identificado por el medio cromógeno), distribuidas de la siguiente manera: 1 caso con 2 cepas *C. albicans*; 1 caso con 2 cepas *C. glabrata*;, 3 casos con una cepa *C. albicans* y 2 cepas *C. glabrata*.

La frecuencia por especies en estos aislamientos, mostró que *Candida albicans* fue la más alta en 48/88 aislamientos (54.5%), seguida por *Candida glabrata* en 26/88 (29.5%), *Candida tropicalis* 5/88 (5.7%), *Candida parapsilosis* 3/88 (3.4%); así como el hallazgo de 3 aislamientos de otras especies de hongos diferentes al género *Candida* (*G. capsulatum*), dos aislamientos de *Candida famata* y uno de *Candida intermedia*. En estos aislamientos también se realizó la prueba de dimorfismo donde hubo 42 aislamientos (47.7%) positivos a la formación de tubo germinal, hifas y pseudohifas, lo que demuestra una gran capacidad de virulencia. Cuadro 4.

7.4 Resultados de la prueba de susceptibilidad a antifúngicos

El cuadro 5 muestra que más del 70% de los aislamientos fueron resistentes a los derivados azólicos FLZ y VRZ; el 44.3% fue resistente al MCZ y únicamente el 10% mostró resistencia al polieno nistatina. Se observó también que la categoría Susceptible Dosis Dependiente (SDD) mostró un porcentaje importante de 27.3% similar a lo obtenido por este mismo fármaco en la categoría Susceptible (28.4%).

Como se describe en el Cuadro 6, las especies de *Candida* identificadas se dividieron en 2 grupos: *Candida albicans* y *Candida no-albicans*. Se encontró asociación significativa para la resistencia a Nistatina ($p=0.0192$) en *Candida albicans*, con una RM de 7.8 (IC 95% de 0.9 a 65.3). El resto de los antifúngicos no mostraron asociaciones significativas entre ambos grupos ($p>0.05$).

El Cuadro 7 muestra los resultados del análisis para la búsqueda de asociaciones entre la resistencia a los antifúngicos y la colonización por *Candida glabrata*; se estudió esta

especie por ser la más frecuente de las especies no-*albicans*, sin obtener resultados significativos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se realizó el análisis para identificar asociación entre dimorfismo y la resistencia a los antifúngicos. Cuadro 8.

7.5 Análisis de los factores predisponentes con la colonización y la presencia de candidiasis bucal.

Al realizar los análisis bivariados entre presencia de colonización en los pacientes con ERC (variable dependiente) y los posibles factores de riesgo (diabetes, tabaquismo, uso de prótesis removible, uso de antibióticos y presencia de especies múltiples) se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el hábito tabáquico ($p=0.0030$); con una RM de 4.0 (IC del 95% de 1.5 a 10.8); y el tratamiento dialítico ($p=0.0016$), con una RM de 4.0 (IC del 95% de 1.6 a 9.9). Cuadro 9

También se analizó la posible asociación de la candidiasis bucal confirmada por citología exfoliativa con los mismos factores; se observó que existía asociación significativa con el hábito tabáquico ($p=0.0018$), con una RM de 5.3 (IC 95% de 1.8-15.5); el uso de prótesis removible ($p<0.0001$), con una RM de 17.9 (IC 95% de 4.7- 67.6); y la presencia de especies múltiples ($p=0.0091$), con una RM de 4.7 (IC 95% de 1.5-14.5). Cuadro 10.

El Cuadro 11 se refiere a los valores de laboratorio que se observaron alterados en los pacientes con ERC y su asociación con el desarrollo de la candidiasis, observando asociación significativa con la elevación de la urea en sangre ($p=0.0005$), con una RM de 0.05 (IC 95% de 0.09-0.31).



Figura 1. Exploración del paciente con IRC en hemodiálisis

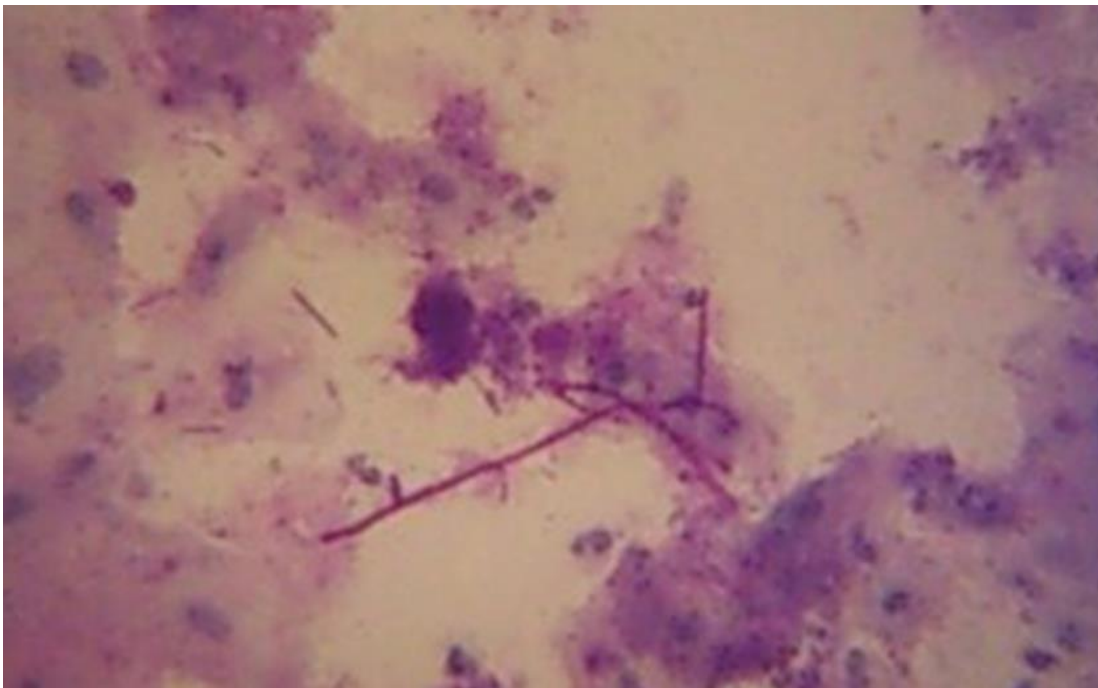


Figura 2. Hifas de *Candida spp* sobre células epiteliales (40x), tinción con PAS

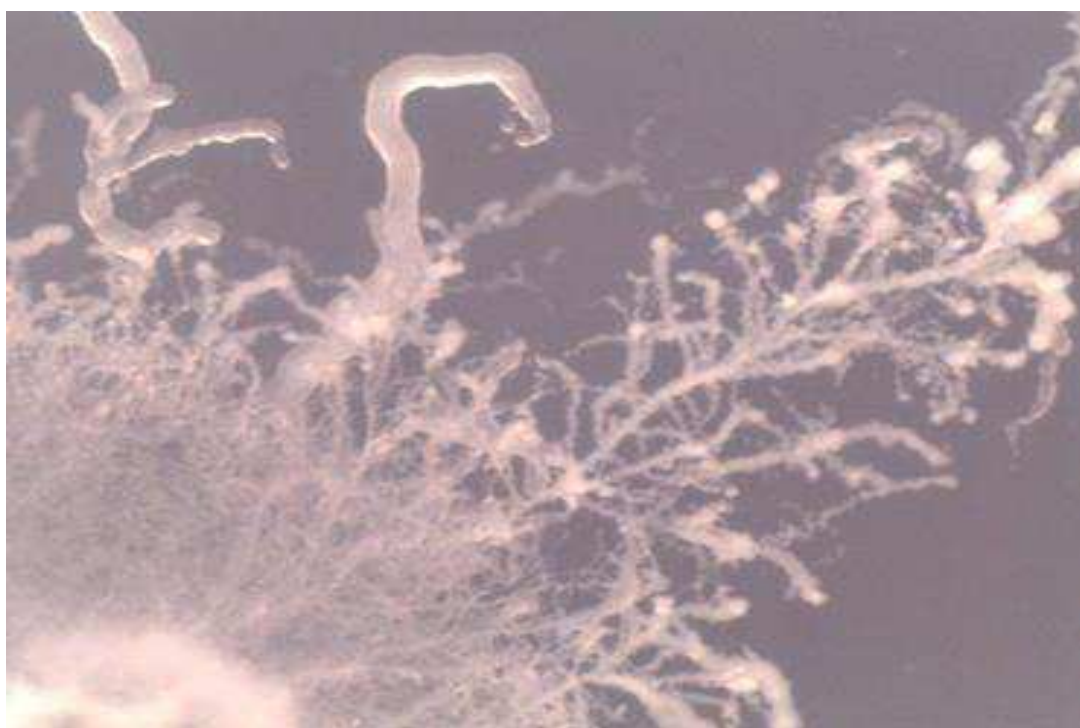


Figura 3. Toma de muestra para cultivo mediante hisopo estéril, haciendo un recorrido metódico por toda la mucosa





Figura 5 . Colonias verde claro (*C. albicans*) y las colonias de color azul ¿?? en CHROMagar Candida®



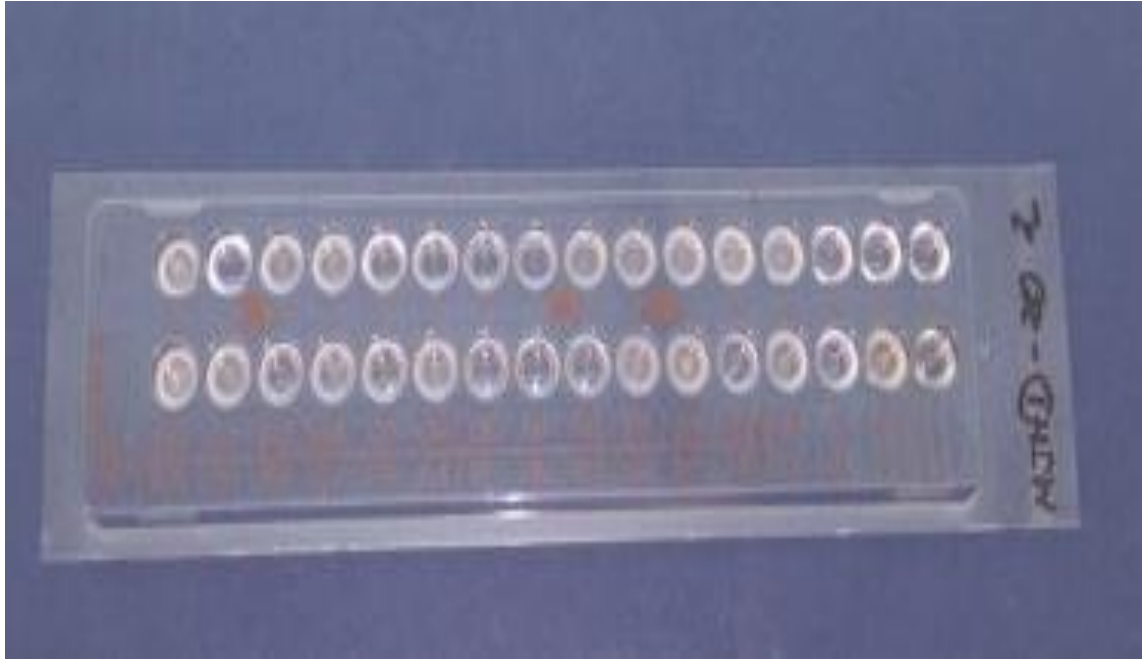


Figura 7. Medición de la turbidez para la confirmación de especies de *Candida no-albicans* por medio del uso de API20.

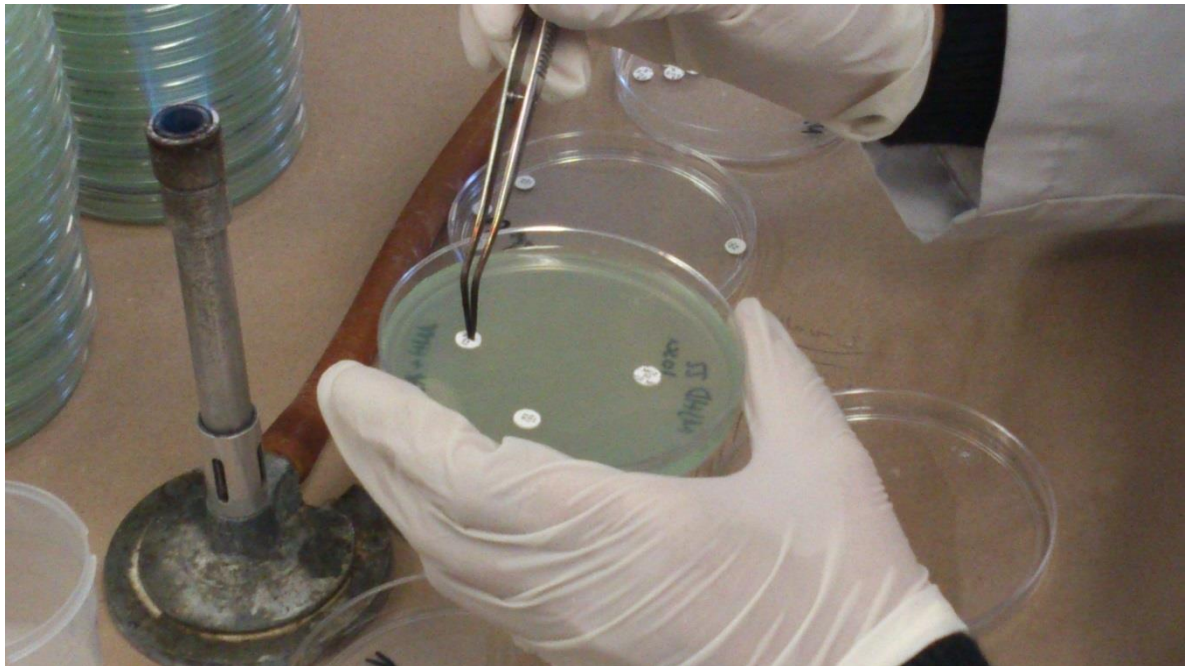


Figura 8. Colocación de los discos de difusión de los antifúngicos sobre agar Mueller-Hinton agar (Dibico ®, México) suplementado con 2% de glucosa y azul de metileno (0.5 µg/ml) para la prueba de susceptibilidad.

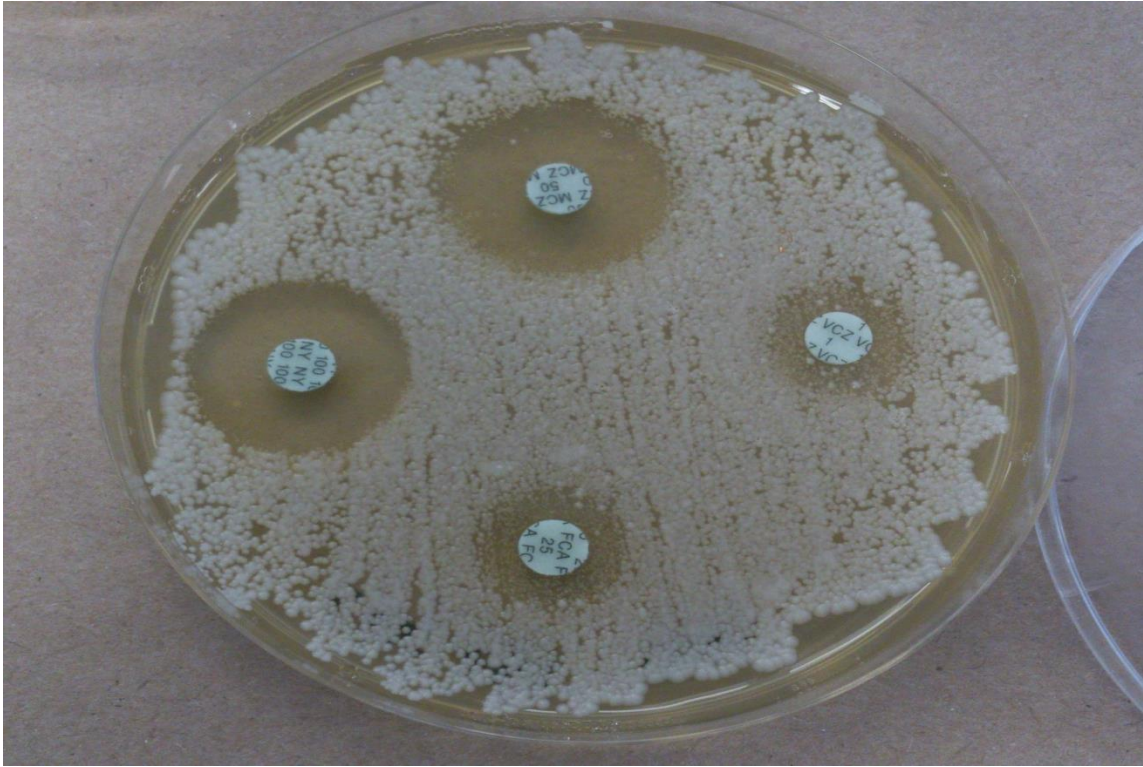


Figura 9. Crecimiento de colonias alrededor de los discos de difusión. Describir mejor estos halos

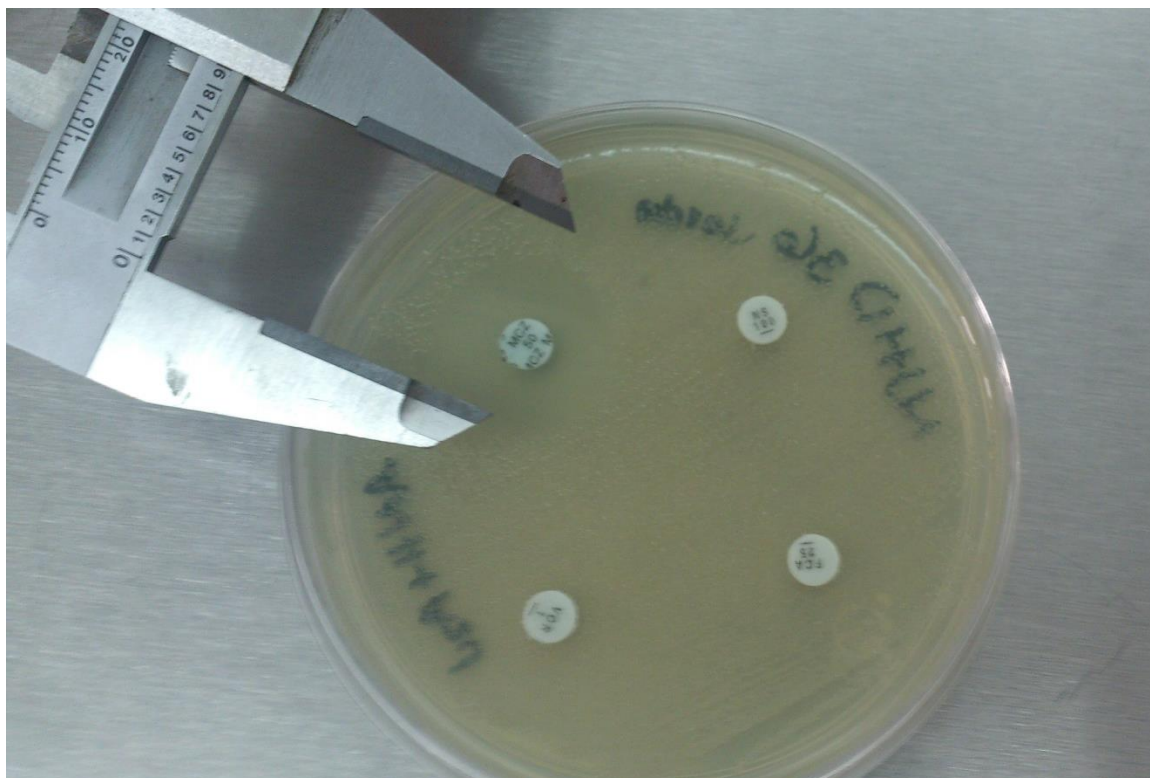


Figura 10. Medición del diámetro de inhibición alrededor de los discos de difusión.

Cuadros

Cuadro 1. Características demográficas de 119 pacientes con ERC en diálisis crónica.

	n = 119	
Característica	n	(%)
<i>Sexo</i>		
Hombres	69	(58.0)
Mujeres	50	(42.0)
<i>Edad</i> (años) Mediana (Q ¹ - Q ³)	62 (52-68.2)	
<i>* Enfermedad renal</i>		
Nefropatía diabética	69	(58.0)
Causa desconocida	16	(13.4)
Otra causa conocida	15	(12.6)
Glomerulonefritis	13	(10.9)
Hipertensión	3	(2.5)
Enfermedad urológica	2	(1.7)
Enfermedad renal poliquística	1	(0.8)
<i>DM</i> Tiempo de diagnóstico en años (mediana) (Q ¹ - Q ³)	12.5 (8-42)	
<i>Modalidad de diálisis</i>		
Hemodiálisis	90	(75.6)
Diálisis Peritoneal	29	(24.4)
<i>Tiempo de diálisis</i> meses (mediana) (Q ¹ - Q ³)	25 (15-42.7)	
<i>Tabaco</i>		
Si	29	(24.4)
<i>Alcohol</i>		
Si	24	(20.2)
<i>Uso de antibióticos</i>	15	(12.6)

*USRD -United States Renal Data System

Cuadro 2. Resultados de laboratorio de 119 pacientes con ERC en diálisis crónica

Laboratorio clínico	n= 119	
	Mediana	(Q ₁ - Q ₃)
Glucosa (70-110 mg/dL)*	90.0	80.0-111.0
Urea (10-50 mg/dL)*	102.0	75.0-146.0
Creatinina (0.7-1.5 mg/dL)*	6.9	5.5-9.2
Albúmina (3.5-5.0 g/dL)*	4.1	3.6-4.1
Leucocitos totales (5000-10000 /UL)*	6100	4300-7500
Linfocitos (2000-4000/mL)*	1320	1000-1800
Hemoglobina (12-16mg/dL)*	10.9	9.6-12

*Valores de referencia establecidos en el laboratorio del ISSSTE-SLP.

Cuadro 3. Distribución de especies en 67 pacientes colonizados

Especie única = 51			Especies múltiples = 16		
	n	(%)		n	(%)
<i>C. albicans</i> *	34	(66.6)	<i>C. albicans/ C. glabrata</i> ***	8	(50.0)
<i>C. glabrata</i> **	11	(21.5)	<i>C. tropicalis/ C. glabrata</i>	3	(18.8)
<i>C. tropicalis</i>	2	(3.9)	<i>C. albicans/ C. tropicalis</i>	2	(12.5)
<i>C. parapsilosis</i>	1	(2.0)	<i>C. albicans/ No-Candida</i>	2	(12.5)
<i>C. famata</i>	1	(2.0)	<i>C. albicans/ C. parapsilosis</i>	1	(6.2)
<i>C. intermedia</i>	1	(2.0)			
<i>G. capsulatum</i>	1	(2.0)			

*1 caso con 2 cepas *C. albicans*; **1 caso con 2 cepas *C. glabrata*;, *** 3 casos con una cepa *C. albicans* y 2 cepas *C. glabrata*

Cuadro 4. Resultados de las especies en 88 aislamientos de 67 pacientes ERC colonizados

Aislamientos	n = 88	
	n	(%)
<i>C. albicans</i>	48	(54.5)
<i>C. glabrata</i>	26	(29.5)
<i>C. tropicalis</i>	5	(5.7)
<i>C. parapsilosis</i>	3	(3.4)
<i>G. capsulatum</i> (género diferente a <i>Candida</i>)	3	(3.4)
<i>C. famata</i>	2	(2.3)
<i>C. intermedia</i>	1	(1.1)

Cuadro 5. Resultados de la susceptibilidad por fármaco en 88 aislamientos de 67 pacientes

Antifúngico	n = 88		
	Sensible (%)	SDD* (%)	Resistente (%)
Fluconazol	15 (17.1)	3 (03.4)	70 (79.5)
Voriconazol	18 (20.5)	1 (01.1)	69 (78.4)
Miconazol	25 (28.4)	24 (27.3)	39 (44.3)
Nistatina	67 (76.1)	12 (13.6)	9 (10.2)

Método M 44 A-3. *SDD: Susceptible Dosis Dependiente

Cuadro 6. Asociación de *C. albicans* con la resistencia a antifúngicos en 88 aislamientos.

Antifúngico	n = 88				P*
	C.albicans = 48		C. no-albicans = 40		
	N	(%)	n	(%)	
Fluconazol	38	(79.2)	32	(80.0)	0.9231
Miconazol	21	(43.8)	18	(45.0)	0.9064
Voriconazol	38	(79.2)	31	(77.5)	0.8500
Nistatina	8	(16.7)	1	(2.5)	0.0192

*Análisis bivariado mediante prueba de chi cuadrada.

Cuadro 7. Asociación de *Candida glabrata* con la resistencia a antifúngicos en 88 aislamientos.

n = 88					
Antifúngicos	<i>C.glabrata</i> = 26		<i>C. no-glabrata</i> = 62		<i>P</i> *
	n	(%)	n	(%)	
Fluconazol	22	(84.6)	48	(77.4)	0.4355
Miconazol	8	(30.8)	31	(50.0)	0.0938
Voriconazol	21	(80.8)	48	(77.4)	0.7253
Nistatina	1	(3.8)	8	(12.9)	0.1650

*Chi cuadrada.

Cuadro 8. Asociación de dimorfismo con la resistencia a antifúngicos en 88 aislamientos de 67 pacientes colonizados.

Antifúngicos	n =88				
	Filamentación (+) = 42		Filamentación (-) = 46		<i>P</i> *
	N	(%)	n	(%)	
Fluconazol	33	(78.6)	37	(80.4)	0.8287
Miconazol	21	(50.0)	18	(39.1)	0.3049
Voriconazol	33	(78.6)	36	(78.3)	0.9718
Nistatina	7	(16.7)	2	(4.3)	0.0516

* Chi cuadrada.

Cuadro 9. Asociación de factores predisponentes con la colonización por *Candida spp.*

		n =119				
		Colonizados = 67		No colonizados = 52		
		n	(%)	n	(%)	P
Sexo	Masculino	40	(59.7)	29	(55.8)	0.6665
	Femenino	27	(40.3)	23	(44.2)	
Diabetes mellitus		42	(62.7)	27	(51.9)	0.2382
Diálisis	HD*	58	(86.6)	32	(61.5)	0.0016
	DPCA**	9	(13.4)	20	(38.5)	
Tabaquismo		23	(34.3)	6	(11.5)	0.0030
Prótesis		25	(37.3)	12	(23.1)	0.0931
Antibióticos		10	(14.9)	5	(9.6)	0.3014

*HD: hemodiálisis; **DPCA: diálisis peritoneal crónica ambulatoria; Chi cuadrada.

Cuadro 10. Asociación de factores predisponentes con la presencia de candidiasis.

		n =119				
		Candidiasis = 18		No candidiasis = 101		
		N	(%)	n	(%)	<i>P</i>
<i>Sexo</i>	Masculino	12	(66.7)	57	(56.4)	0.4130
	Femenino	6	(5.0)	44	(43.6)	
<i>Diabetes mellitus</i>		12	(66.7)	58	(57.4)	0.4586
<i>Tabaquismo</i>		10	(55.6)	19	(18.8)	0.0018
<i>Prótesis</i>		15	(83.3)	22	(21.8)	<0.0001
<i>Antibióticos</i>		3	(16.7)	12	(11.9)	0.5857
<i>Especies múltiples</i>		7	(38.9)	12	(11.9)	0.0091

*HD: hemodiálisis; **DPCA: diálisis peritoneal crónica ambulatoria; Chi cuadrada.

Cuadro 11. Valores de laboratorio asociados a la presencia de candidiasis de pacientes con ERC en diálisis crónica.

Característica	Candidiasis = 18		No candidiasis = 101		<i>P</i>
	n	(%)	n	(%)	
Glucosa ≥110mg/dl	4	(22.2)	26	(25.7)	0.6801
Urea ≥50 mg/dL	13	(72.2)	95	(94.1)	0.0005
Albúmina ≤3.5 mg/dL	1	(5.6)	15	(14.9)	0.2506
Leucocitos totales ≤ 5000 /UL	7	(38.9)	27	(26.7)	0.2516
Linfocitos ≤2000/mL	14	(77.8)	72	(71.3)	0.4154
Hemoglobina ≤12mg/dL	13	(72.2)	71	(70.3)	0.9320

*Chi cuadrada.

9. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron una alta frecuencia de resistencia a los antifúngicos azólicos (70%), así como el hallazgo de casos colonizados con especies múltiples, especies raras poco reportadas y especies distintas al género *Candida*, que colonizan e infectan la MB de pacientes con ERC en etapa 5 en tratamiento de diálisis.

En este estudio se observó una mayor proporción de hombres (58%), característica consistente con lo reportado en un estudio previo sobre prevalencia de ERC en México, donde la proporción de varones también fue levemente más alta que en las mujeres (53%, pacientes con DPCA y 51%, pacientes con HD); similar, también a lo informado por la URSDS en 2014 de los Estados unidos de Norteamérica y otras investigaciones que han reportado a los hombres levemente más afectados que las mujeres (Kolesnyk y cols.,2014;; Méndez-Durán y cols., 2010,URSDR,).

Así mismo la mediana (62 años) de edad observada en el presente trabajo es consistente a lo reportado en estudios nacionales e internacionales realizados en pacientes con DM y enfermedad renal crónica. (National Institutes of Health, 2014, Dante y cols., 2005; Cueto-Manzano, 2003)

Se observó que la causa más frecuente de ERC en etapa 5, fue la nefropatía diabética, (58%), este hallazgo corrobora lo descrito por otros autores en la población mexicana, así como en otras estadísticas mundiales (Abdelouahab y cols., 2015; Lim, 2014; Levey y Coresh, 2012; Martínez y cols., 2011; Méndez-Durán y cols., 2010; Dante y cols., 2005). La DM es un riesgo importante para el desarrollo de la ERC; debido principalmente a la nefropatía por la DM y la asociación con HTA y enfermedad cardiovascular (Lim, 2014) lo

que comprueba la importancia de la vigilancia del paciente para que no alcance esta etapa de la enfermedad, ya que se le ha mencionado como un predictor de mortalidad en enfermos que reciben tratamiento dialítico (Cueto-Manzano, 2003).

La frecuencia de colonización de la MB por *Candida spp* observada fue de (56%), y es mayor a la reportada por otros autores, como el estudio realizado en Brasil, donde se demostró menos del 20% de pacientes colonizados (Pieralisi y cols., 2014); y en otro estudio en realizado en México, en pacientes con HD del IMSS, la frecuencia fue menor al 45% (De la Rosa y cols., 2013). Esta frecuencia identificada El porcentaje de colonización identificada en el presente estudio es semejante a las prevalencias obtenidas reportadas en poblaciones de pacientes en tratamiento de cáncer y pacientes VIH/SIDA (Bulacio y cols., 2012; Patton y cols., 2013; Sánchez-Vargas y cols., 2005).

En cuanto a los factores predisponentes, algunos ya conocidos para la colonización en la población estudiada, se identificó asociación significativa con el tratamiento de hemodiálisis y el hábito tabáquico; éste último, similar a lo reportado en la MB de pacientes con trasplante renal (López- Pintor y cols., 2012). Otros autores, en reportes de pacientes con ERC en HD no obtuvieron esta asociación (Pieralisi y cols., 2014; De la Rosa y cols., 2013).

A propósito de abordar la fuerte asociación que existe con el tratamiento de HD; estudios previos especifican que la asociación al tipo de diálisis no ha sido significativa (De la Rosa y cols., 2013; Thorman y cols., 2008); por lo que podríamos pensar en un factor no considerado en este estudio, que fue el tiempo de diálisis, ya que muchos de los pacientes

en HD han estado expuestos previamente a DPCA, lo que significa que han tenido una evolución prolongada y por lo tanto, mayor deterioro.

Algunos autores mencionan, a este respecto, que las manifestaciones bucales, en específico la disminución del flujo salival, predispone a infecciones bacterianas y micóticas locales (Bozzola y Tassa, 2012), incluso han encontrado asociación de la colonización a este factor (De la Rosa y cols., 2013); sin embargo, en nuestro trabajo se observó que durante el tratamiento de hemodiálisis no se reflejaba una marcada DFS. Este resultado puede apoyarse en un estudio realizado sobre FS a un grupo de pacientes entre 5-25 años de edad en HD cuyos resultados no mostraron diferencias significativas al compararlos con pacientes sanos (Fregoneze y cols., 2013).

El hábito tabáquico, que también mostró asociación con la colonización, influye en la colonización porque ejerce un daño térmico y químico a los tejidos con los que entra en contacto; sin embargo varios estudios confirman que son necesarios otros factores que actúen en conjunción a éste para el desarrollo de colonización por *Candida spp* (Alsheri y cols., 2015; Muzorovic y cols., 2013).

Un hallazgo importante de esta investigación fue que la condición inmunológica de los pacientes no se encontraba fuera de sus límites normales en el valor de leucocitos totales, es decir, no existía una condición de inmunosupresión en la población, a diferencia de lo reportado en el estudio de pacientes trasplantados de distintos órganos donde la frecuencia de colonización de la MB sobrepasó el 70% en pacientes inmunosuprimidos (Ribeiro y cols., 2011; Sant'Ana y cols., 2002).

De esta manera, se confirma que en nuestra investigación el antecedente de hábito tabáquico y DM son factores que condicionan la integridad de la MB (Alshari y cols., 2015), más que la afección del estado general del paciente y que en conjunción podrían actuar sinérgicamente induciendo la colonización por más de una especie de *Candida*, un hallazgo particular de nuestro estudio. Estos resultados también fueron reflejados en un estudio Sueco, el cual afirma que las condiciones de la MB encontradas en los pacientes con ERC eran independientes del tipo de diálisis, el género, el hábito tabáquico y la presencia de diabetes (Thorman y cols., 2008).

El porcentaje de candidiasis bucal (15%) encontrado en este trabajo fue menor al reportado por el trabajo de Pieralisi, de 30.8% en pacientes brasileños (Pieralisi y cols., 2014); y fue similar a lo encontrado por de la Rosa de 16.4% (De la Rosa y cols., 2013) en pacientes mexicanos con tratamiento de HD, La presencia de candidiasis se identificó asociada al hábito tabáquico, la presencia de especies múltiples y el uso de prótesis removibles. (Pieralisi y cols., 2014; De la Rosa y cols., 2013; López-Pintor y cols. 2012). Esta última condición presente en 31% aunada a la poca frecuencia de lesiones bucales asociadas a la ERC (24%), reflejan que el cuidado de la cavidad bucal en estos pacientes podría estar limitando el desarrollo de la infección; no obstante también comprueba que la condición de la integridad de la MB es un factor determinante de colonización e infección (De la Rosa y cols., 2013; Thorman Y cols., 2008).

Candida albicans fue la especie con mayor frecuencia identificada, lo cual coincide con lo reportado en la literatura por otros autores en pacientes con daño renal en tratamiento de hemodiálisis, trasplantados renales y pacientes con candidemia en unidades de cuidados intensivos, donde *C. albicans* es la especie más encontrada seguida por *C. glabrata*

Pieralisi y cols., 2014, de la Rosa y cols., 2013; Godoy y cols., 2013; Serefhanoglu y cols., 2012; Chow y cols., 2008).

Un hallazgo relevante de este estudio es la identificación de especies múltiples presentadas en los pacientes colonizados (25.4%), mayor a lo reportado por otros estudios de pacientes en hemodiálisis (Pieralisi y cols., 2014; De la Rosa y cols., 2013). Una posibilidad podría deberse a la edad de la población estudiada, pacientes mayores de 50 años, en quienes se ha demostrado que las condiciones inmunológicas limitadas propias de la edad, el deterioro de la integridad de las mucosas y el frecuente uso de dispositivos protésicos, permiten una mayor colonización por especies de *Candida* (Flevari y cols., 2013). La literatura nos indica que posiblemente la persistencia de más de una especie de *Candida* podría predisponer a episodios de candidiasis recurrente, como lo demuestra el estudio de Sant'Ana y cols., 2002 en pacientes con SIDA de tiempo de evolución prolongado del estado de inmunosupresión.

Al comparar nuestros resultados sobre resistencia antifúngica en poblaciones similares, observamos que la alta frecuencia de resistencia al fluconazol observada con respecto a una población brasileña de pacientes con ERC (Godoy y cols., 2013) que fue de 14% y pacientes con candidemia de 1.96% al mismo fármaco (Serefhanoglu y cols., 2012). Y también fue mucho menor en un estudio de MB y mucosa vaginal de pacientes que recibieron trasplantes de diferentes órganos, donde la resistencia a los antifúngicos azólicos utilizados fue menor al 10%, excepto los colonizados por *Candida glabrata* que mostraron 50% de resistencia al VRZ (Geusau y cols., 2014).

Se sabe que *C. glabrata* es naturalmente resistente al fluconazol y algunos otros derivados azólicos (Lyon y cols., 2008). Podríamos inferir que la elevada frecuencia de resistencia a los antifúngicos azólicos se explicaría por la mayor colonización de la MB por especies de *Candida no albicans* respecto al estudio de Godoy y cols., 2013; sin embargo en el estudio de pacientes trasplantados de Geusau y cols., 2014 la frecuencia de colonización por especies *C. no-albicans* no muestra una mayor resistencia al 10% para los antifúngicos azólicos. El hecho de haber registrado los antecedentes del uso de antibióticos y antifúngicos utilizados previamente en el paciente, y el análisis realizado a la presencia de dimorfismo en los aislamientos, no arrojaron resultados significativos; por lo que no podemos determinar aún una causa precisa para la alta frecuencia de resistencia a los antifúngicos azólicos, salvo la gran frecuencia de especies reportadas como resistentes a estos medicamentos (Niimi y cols., 2010; Lyon y cols., 2008).

Teniendo dos poblaciones incluidas en esta investigación, destaca que la proporción de pacientes colonizados y resistentes a los AF azólicos en el grupo de hemodiálisis es más frecuente. Se sabe que la hospitalización genera un fenómeno competitivo potenciado por tres factores conocidos: agentes causales, formas de diseminación e individuos con susceptibilidad incrementada; como nos lo muestra el estudio de Dinowska y cols., 2014 donde se comparó la frecuencia de colonización, infección y resistencia a Nistatina en 2 grupos de pacientes, hospitalizados y externos y se demostró que existía mayor prevalencia de colonización por especies de *Candida* en los primeros; así como resistencia a la Nistatina en 50% de los aislamientos obtenidos. Y de igual forma señala que los pacientes colonizados por microorganismos resistentes a los fármacos son difíciles de detectar debido a la falta de síntomas y que finalmente lleva a un “curso silencioso de la enfermedad”; a

pesar de estas afirmaciones, nuestros resultados solo permitieron deducir el efecto clínico del microorganismo en el paciente y el efecto de la susceptibilidad a los antifúngicos de las especies de *Candida* observadas.

9.1 Debilidades

Una de las limitaciones del presente trabajo, fue no contar con todos los exámenes de laboratorio que nos apotrarían mejor información acerca del estado glicémico de los pacientes mediante el resultado de hemoglobina glucosilada.

Otra limitación fue el haber realizado la medición del flujo salival durante al tratamiento de HD; según lo reportado por algunos autores, el FS se eleva durante el proceso de filtración (Fregoneze y cols., 2013, Martins y cols., 2006).

Por otro lado, en los procedimientos microbiológicos utilizados, también valdría la pena considerar las pruebas genéticas para determinar las especies encontradas en estudios posteriores; como vimos en este estudio, existieron placas de CRHOMagar colonizadas por las 2 de las mismas especies pero con diferentes características fenotípicas.

9.2 Contribuciones

Nuestro estudio es uno de los pocos que han analizado cuanto a medición de la susceptibilidad antifúngica para en el paciente con ERC. Los hallazgos más importantes nos aportaron conocimientos muy particulares como la colonización en más del 50% de los pacientes, la gran proporción de especies múltiples colonizadoras y la gran resistencia a los antifúngicos azólicos. Estos puntos, podrían encaminar nuevas objetivos en investigaciones

posteriores y remarcan la importancia de la individualización de los procedimientos diagnósticos y el tratamiento.

10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Nuestros resultados comprueban que existe una gran resistencia a los antifúngicos azólicos en los pacientes con ERC en hemodiálisis; más no se pudo establecer una causa certera para este efecto. No se estudió la susceptibilidad a antifúngicos si no se evalúan los factores clínicos y microbiológicos propios de cada caso.

Aunque el polieno nistatina mostró mayor efectividad, la presencia de *Candida albicans*, es un factor de riesgo para la resistencia a este fármaco. Además de que ésta especie fue la más frecuente, existe una gran proporción de especies no- *albicans*, y que en muchos casos se presentaron de manera combinada en un mismo paciente; esta diversidad refuerza la importancia de especificar la especie para implementar el tratamiento.

De manera particular, el hallazgo de dimorfismo en estas especies no aportó ningún dato sobre su relación con la resistencia a los antifúngicos evaluados.

Las condiciones generales del paciente con ERC no son determinantes para la colonización por *Candida spp*, excepto por el tipo de tratamiento, donde HD fue un factor de riesgo.

Otros factores que condicionan la integridad de la mucosa bucal, determinan la prevalencia de colonización y la presencia de candidiasis, tal fue el caso del uso de dispositivos de prótesis removible y la historia de hábito tabáquico, cuyos efectos en la cavidad bucal, las mostró como factores de riesgo.

Como se mencionó anteriormente, los sucesivos estudios deberían incluir algunas mejoras en su metodología sobre todo un análisis minucioso de las características que diferencian las modalidades de HD y DPCA; podrían también contemplar otras variables como la especie detectada por PCR, el ambiente hospitalario, la capacidad de formación de biopelícula y el uso de otro grupo de antifúngicos.

11. REFERENCIAS

1. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Girgawy E, Abi Said D y cols. *Candida krusei* fungemia. Arch Intern Med 2000; 160: 2659-64.
2. Aguirre Urizar JM. Candidiasis orales. Rev Iberoam Micol 2002; 19:17-21.
3. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 218-26.
4. Alshehri FA, Javed F. Oral *Candida* carriage and species prevalence among tobacco-smokers and non-smokers with and without tipe 2Diabetic Mellitus. OHDM 2015; 14: 44-8.
5. Amato D, Álvarez AC, Castañeda LR, Rodríguez E, Ávila DM, Arreola F y cols. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. Kidney Int Suppl 2005;97: S11-7.
6. Badiée P, Alborzi A, Davarpanah MA, Shakiba E. Distributions and antifungal susceptibility of *Candida* species from mucosal sites in HIV positive patients. Arch Iran Med 2010; 13: 282-7.
7. Bossola M, Tazza L. Xerostomia in patients on chronic hemodiállysis. Nat Rev Nephrol 2012; 8: 176-82
8. Bouhabel A, Saadi N, Bendjeddou J, Laib Z, Hannache K, Aberkane A. diabetic Nephropaty in Hemodialysis patients in Constantine, Algeria. Saudi J Kidney Dis Transpl 2015; 26: 141-3.
9. Bulacio L, Paz M, Ramón S, Ramos L, Pairoba C, Sortino M y cols. Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility. J Mycol Med 2012; 22: 348-53.

10. Campos de Pinho RJ, Franco GR, Rosa CA, Hahn RC, Soares HJ. Phenotypic and genotypic identification of *Candida spp.* isolated from hospitalized patients. Rev Iberoam Micol 2004; 21: 24-8.
11. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. Crit Rev Oral Biol Med 1999; 10: 359-83.
12. Ceballos SA, Gaitan CLA, Orihuela CF, Olea BD, Ceballos GL, Quindós G. Resistencia *in vitro* a los antifúngicos en *Candida albicans* de pacientes infectados por el VIH con y sin candidosis oral. Rev Iberoam Micol 1999; 16:194-7.
13. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchnner AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, y cols. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2008; 8:1206-13.
14. Chuang SF, Sung J M, Kuo S C, Huang J J, Lee S Y. Oral and dental manifestations in diabetic and non diabetic uremic patients receiving hemodialysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 99: 689-95.
15. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31:380-4.
16. Correa-Rotter R, Cusumano AM. Present, Prevention, and management of Chronic Kidney Disease in Latino America. Blood Purif. 2008; 26: 90-4.
17. Cueto-Manzano AM. Peritoneal dialysis in Mexico. Kidn Int 2003; 83: S90-2.
18. Cueto-Manzano AM y Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peitoneal dialysis in Mexico. Perit Dial Int 2007; 27:142-48.

19. De la Rosa GE, Miramontes ZM, Sanchez VO, Mondragón PA. Oral colonization and infection by *Candida spp* in diabetic and non-diabetic patients whit chronic kidney disease. Nefrologia 2013; 33: 764-70.
20. De la Rosa GE, Miramontes ZM, Bustos J, Mondragón PA. Especies de *Candida* en candidosis bucal en pacientes diabéticos con y sin IRC. Rev ADM 2013; 7: 202-08.
21. De la Rosa GE, Mondragón PA, Irigoyen CME, Bustamante RMA. Lesiones bucales en un grupo de pacientes con trasplante renal Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10: 196-204.
22. Dynowska M, Ejdys E, Biedunkiewicz A, Kubiak D, Sucharsewska E, Roslan M. yeast isolated from frequently in-patients and out-patients. Annals of Parasit 2014; 60: 199-206.
23. Duarte A, Márquez A, Araujo C, Pérez C. Modalidades de la prueba del tubo germinal. Rev Soc Ven Microbiol 2009; 29: 66-68.
24. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. Aust Dent J 2010; 55: 48-54.
25. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 80-96.
26. Flevari A, Theodorakapoulou M, Velegraki A, Armaganidis A, Dimopoulos. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. Clin Interv Aging 2013; 8: 1199-208
27. Fregoneze AP, de Oliveira LOA, Brancher JA, Tissori VE, de Paula MR, Strazzeri BMJ. Sialometric analysis in young patients with chronic renal insufficiency. Spec Care Dentist 2013; 33: 118-22.

28. Gallé F, Sanginetti, Colella G, Di Onofrio V, Torelli R, Rossano F y cols. Oral candidosis: characterization of a sample of recurrent infections and study of resistance determinants. *New Microbiol* 2011; 34: 379-89.
29. Galvan B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 12-15.
30. García-Sánchez S, Aubert S, Iraqui I, Janbon G, Ghigo JM, D'Enfert C. *Candida albicans* biofilms: a developmental state associated with specific and stable gene expression patterns. *Eukaryot Cell* 2004; 3: 536-45.
31. Geusau A, Antoniewicz L, Poitschek C, Presterl E, Willinger B. In vitro susceptibility of *Candida* isolates from organ transplant recipients to newer antifungals.
32. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev*, 1999; 12: 501-17.
33. Guirado L, Vela E, Cléries M, Díaz JM, Facundo C, García-Maset R y cols. ¿Por qué el trasplante renal de donante vivo da mejores resultados que el trasplante renal de donante cadáver?. *Nefrología* 2008; 28: 159-67.
34. Godoy J, de Souza BMP, Nakamura SS, Yamada SS, Shinobu-Mesquita C, Peralisi N y cols. Colonization of the oral cavity by yeasts in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 229-34.
35. Gordillo RF, Solís HSE. Prevalencia de *Candida albicans* de la cavidad oral de pacientes con cáncer. *Rev Odont Lat* 2008; 2: 38-41.
36. Han TL, Cannon RD, Villas-Boas SG. The metabolic basis of *Candida albicans* morphogenesis and quorum sensing. *Fungal Genet Biol* 2011; 48: 747-63

37. Himmelreich U, Somorjai RL, Dolenko B, Lee OC, Daniel HM, Murray R y cols. Rapid identification of *Candida* species by using nuclear magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4566-74.
38. Huang X, Carrero JJ. Better prevention than cure: optimal patient preparation for renal replacement therapy. *Kidney Int* 2014; 85: 507-10.
39. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en el anciano. *Nefrología* 2014; 34: 285-92.
40. Jaimes AA, Hernández PF, Martínez HE, Rodríguez CAA, Arenas G. Roberto. Portadores de *Candida* en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar *Candida*. *Med Int Mex*, 2008; 24: 262-66.
41. Kanafani Z A, Perfect J R. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 120-28.
42. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecois-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-33.
43. Kaushik A, Reddy S S, Umesh L, Devi B K Y, Santana N, Rakesh N. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Indian J Nephrol*, 2013; 23: 125-29.
44. Kolesnyk I, Noordzij M, Kolesnyc M, Kulyzky M, Jagger KJ. Renal replacement therapy in Ukraine: epidemiology and international comparisons. *Clin Kidney J* 2014; 7: 330-5.

45. Kuhn D M, George T, Chandra J, Mukherjee P K, Ghannoum M A. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and Echinocandins. *Antimicrob Agents Chemoter*, 2002; 6: 1773-80.
46. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *J Calif Dent Assoc* 2013;41:263-8
47. Levey A S, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet*, 2012; 379:165-80
48. Levey A S, Exkardt K U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J y cols. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney Int* 2005; 1: 135-146.
49. Li L, Kashleva H, Dongari B A. Cytotoxic and cytokine-inducing properties of *Candida glabrata* in single and mixed oral infection models. *Microb Pathog* 2007; 42:138-47.
50. Lim AKH. Diabetic nephropaty- complications and treatment. *Int J of Nephrol and Renov Dis* 2014; 7:361-81.
51. López-Jornet P, Camacho A F, Bermejo F A. A simple test for salivary gland hypofunction using oral Schirmer's test. *J oral Pathol Med* 2006; 35: 244-8
52. López-Pintor R M, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e381-7.
53. Lyon JP, Moreira LM, Cardoso MAG, Saade J, Resende MA. Antifungal susceptibility profile of *Candida spp* oral isolates obtained from denture wearers. *Brazilian Journal of Microbiology* 2008; 39: 668-72.
54. Manfredi M, Polonelli L, Aguirre-Urizar JM, Carrozzo M, McCullough. Urban legends series: oral candidosis. *Oral Dis* 2013; 19:245-61.

55. Martínez RHR, Cueto MAM, Rojas CE, Cortés SL. Estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención. *El residente* 2011; 1: 44-50.
56. Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 205-8.
57. Mayer F L, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 2013; 4: 119-128.
58. McCullough M J, Ross B C, Reade P C. *Candida albican*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes and methods of strain differentiation. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 136-44.
59. Méndez-Duran A, Méndez-Bueno J F, Tapía-Yañez T, Muñoz-Montes A, Aguilar Sanchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 31: 7-11.
60. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa API, Sienra RA, Gobara S y cols. *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *J Hosp Infect* 2009;72: 9-16
61. Mondal S, Mondal A, Pal N, Banerjee P, Kumar S, Bhargava D. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility patterns of *Candida*. *J Institute of Medicine*, 2013; 35: 45-49.
62. Murali P, Narasimhan M, Periasamy S, Harikrishnan. A comparison of oral and dental manifestations in diabetic and non-diabetic uremic patients receiving hemodialysis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16: 374-79.

- 63.** Muzurović S, Hukić M, Babajić E, Smajić R. The relationship between cigarette smoking and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects. *Med Glas (Zenica)* 2013;10:397-9.
- 64.** National Kidney Foundation. Diálisis Peritoneal: lo que usted necesita saber. 11_50_0221_PatBro_PD_SPAN 2006. 13 pp.
- 65.** Neppelenbroek K H, Seó R S, Urban V M, Silva S, Dovigo LN, Jorge J H y cols. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory a review of conventional, commercial and molecular techniques. *Oral Dis* 2013; 10: 1-16.
- 66.** Niimi M, Firth N A, Cannon R D. Antifungal drug resistance of oral fungi. *Odontology* 2010; 98: 15-25.
- 67.** Olsen I, Stenderup A. clinical-mycologic diagnosis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 11-18.
- 68.** Pappas P, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K, Calandra T F, Edwards J E y cols. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Treatment Guidelines for Candidiasis* 2009; 48: 503-36.
- 69.** Patton L L, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Nittayananta W, Carrozo M, Ranganathan K. Urban legend series: Oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis* 2013; 19: 533-50.
- 70.** Pérez Martínez J, Llamas Fuentes F, Legido A. Insuficiencia renal crónica: revisión y tratamiento conservador. *Archivos de Medicina* 2005; 01: 1-10.
- 71.** Pieralisi N, Godoy J, Yamada S, Santana R, Svidsinski T. Oral lesions and colonization by yeasts in hemodialysis patients. *J Oral Pathol Med*. Accepted for publication September 2014.

72. Qi Q G, Hu T, Zhou D. Frequency, species and molecular characterization of oral *Candida* in hosts of different age in China. J Oral Pathol Med 2005; 34:352-56.
73. Ramage G, Saville S P, Thomas D P, López-Ribot J L. *Candida* biofilms: an update. Eukariot Cell 2005; 4: 633-38
74. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Irigoyen-Camacho E, Anaya-Saavedra G, González-Ramírez I. Asociación de lesiones bucales con el estado serológico para el VIH. Salud Pública Mex 2002; 2: 87-91
75. Ribeiro PM, Bacal F, Koga-ito CY, Junqueira JC, Jorge AOC. Presence of *Candida spp* in the oral cavity of heart transplantation patients. J Appl Oral Sci 2011; 19: 6-10.
76. Sánchez-Vargas L O, Ortiz L N G, Villar M, Moragues M D, Aguirre J M, Cashat C M y cols. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 82-92.
77. Sant'Ana PL, Pípelo ME, Martínez R, Queiroz-Telles F, Simao FM, Alcántara AP y cols. Multicenter Brazilian study of oral *Candida* species isolated from Aids Patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 253-57.
78. Santoro D, Benedetto F, Mondello F, Pipito N, Barilla D, Spinelli F y cols. Vascular Access for hemodialysis current perspectives. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014; 7: 281-94.
79. Serefhanoglu K, Timurkaynak F, Can F, Cagir U, Arslan H, Ozdemir F N. Risk factors for candidemia whit non-*albicans Candida spp* in intensive care unit patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. J Formos Med Assoc 2012; 111: 325-32.
80. Serrano R, Gimeno A, Plumed L, Pemán J, Álvarez B, Plazas J y cols. Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infección fúngica

- invasora frente a aislamientos fúngicos de colonización en pacientes críticos no neutropénicos. *Rev Iberoam Mic* 2013; 30: 14-20.
81. Swapna L A, Reddy R S, Ramesh T, Reddy L R, Vijayalaxmi N, Karmakar P y cols. Oral health status in hemodialysis patients. *J Clin Diagn Res*, 2013; 9: 2047-50.
 82. Swinne D, Watelle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazoles and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 24-8
 83. Tarçin B G. Oral candidosis: etiology, clinical manifestations, diagnosis and management. *MUSBED* 2011; 1: 140-48.
 84. Takeuchi Y, Ishikawa H, Inada M, Osamu S, Umeda M, Yamazaki T. study of the oral microbial flora in patients with renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 182-90.
 85. Thompson D S, Carlisle P L, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell* 2011; 10: 1173-82.
 86. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scan J Urol and Nephrol* 2008. 0: 0-00.
 87. Torres D N A, Álvarez M C A, Rondon S M A. Evaluación mediante tres técnicas de susceptibilidad a fluconazol en especies de *Candida* aisladas en pacientes con infecciones invasoras. Bogotá-Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 135-43.
 88. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk J D. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 606-25.
 89. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2014 USRDS annual data report: An overview of the

epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System, 2014.

90. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindos G. Actividad in vitro de la anfotericina B y la anidalfungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 272-77
91. Yamashita K, Ohara M, Kojima T, Nishimura R, Ogawa T, Hino T y cols. Prevalence of drug-resistance opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. J Oral Sci 2013; 2: 145-55.
92. Zuluaga R A, De Bedout G C, Agudelo R C A, Hurtado P H, Arango A M, Restrepo M A y cols. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). Rev Iberoam Micol 2010; 27:125-29.
93. www.salud.gob.mx/unidades/cdi/.../LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf. Última reforma publicada DOF 04-06-2014.

ANEXO A

Etapas de la enfermedad renal crónica

Etapas	Tasa de filtrado glomerular (gfr)
I Daño renal con GFR normal	>90 ml/min por 1.73 m ²
II Leve	60-89 ml/min por 1.73 m ²
III Moderado	30-59 ml/min por 1.73 m ²
IV Severo	15-29 ml/min por 1.73 m ²
V Insuficiencia renal crónica	<15 ml/min por 1.73 m ²

(Levey y Coresh, 2012; Pérez Martínez, 2005).

ANEXO B. Presentación clínica de la candidiasis bucal

Candidiasis pseudomembranosa:

Se presenta en forma de placas blanco-amarillentas sobre la superficie de mucosas y lengua que desprenden al raspado dejando un área eritematosa, son asintomáticas (Tarçin, 2011; Farah y cols., 2010; Niimi y cols., 2010). Se afectan comúnmente el paladar blando, dorso de la lengua, mucosa bucal, encía y orofaringe (Niimi y cols., 2010). Histopatológicamente se encuentran hifas en el estrato espinoso del epitelio, células epiteliales descamadas, fibrina, queratina, colonias bacterianas e infiltrado linfocítico en el tejido conectivo subyacente. (Farah y cols., 2010; Niimi y cols., 2010).

Candidiasis eritematosa:

Se presenta como un área roja depapilada generalmente en el dorso de la lengua, o como múltiples máculas rojas el paladar duro o en la mucosa vestibular. Ocasionalmente los pacientes suelen referir sintomatología dolorosa o sensación de boca ardiente (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010; Niimi y cols., 2010).

Candidiasis eritematosa asociada a prótesis:

Esta lesión se encuentra en forma eritematosa sobre las superficies mucosas que soportan una prótesis dental, los pacientes manifiestan síntomas de ardor o irritación local. (Tarçin, 2011; Farah y cols.2010; Niimi y cols., 2010). Existe otros tipo de candidiasis menos frecuente como queilitis angular y candidiasis hiperplásica (Farah y cols.2010; Niimi y cols., 2010).

ANEXO C. Consentimiento informado

FECHA_____ FOLIO_____

“PATRÓN DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE *CANDIDA* sp EN CAVIDAD BUCAL DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS”

Yo _____ declaro que:

He sido informado (a) que la Universidad Autónoma metropolitana Xochimilco (UAM-X) en colaboración con la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) y el servicio de nefrología de la Clínica de Especialidades con Cirugía simplificada “Dr Pedro Barcenas Hiriart”, ISSSTE, están realizando un estudio para determinar la prevalencia de colonización e infección por *Candida* sp en la mucosa bucal de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Se me ha explicado que la colonización de estos microorganismos puede no manifestarse como enfermedad, sin embargo, el estar colonizado por estos hongos predispone a presentar la infección clínicamente.

Se me ha informado que el estudio se llevará a cabo mediante procedimientos no dolorosos ni invasivos, que no afectarán a mi estado de salud y no me producirán molestias ni complicaciones. Este procedimiento consistirá en un raspado de la lengua y la mucosa bucal con un hisopo estéril, que se transportará en un tubo de material de transporte para cultivo. En el caso de que se identifique alguna lesión asociada a infección en la mucosa bucal, se me tomará una muestra para citología exfoliativa, para corroborar el diagnóstico.

Se me ha informado que toda la información que se recabe del expediente y del diagnóstico será estrictamente confidencial. Los resultados microbiológicos correspondientes a cada caso, será utilizados para fines del protocolo y con estricta confidencialidad.

Se ha hecho de mi conocimiento que no existirá ningún cargo extra por los procedimientos que se han descrito y que los resultados se me informarán o se le informarán al médico tratante.

Cualquier pregunta o duda que tenga acerca de los procedimientos a realizar, puede ser contestada por la Dra. Martha Jessica Olalde Hernández tel. (55 48 70 65 60) o la Dra. Estela de la Rosa García tel. (55 54 52 82 78).

ACEPTO LIBREMENTE TOMAR PARTE DE ESTE ESTUDIO, SÉ QUE PUEDO NEGARME A PARTICIPAR O SUSPENDER MI PARTICIPACIÓN EN EL MOMENTO QUE YO LO DECIDA, EN CASO DE QUE LO HAGA, LA ATENCIÓN QUE COMO PACIENTE RECIBO DE LA INSTITUCIÓN NO SE VERÁ AFECTADA.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del testigo: _____

ANEXO D. Hoja de recolección de datos

“PATRÓN DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE *CANDIDA* sp EN CAVIDAD BUCAL DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS”

Fecha de llenado ____/____/____ No.Expediente_____ Folio_____

Datos de identificación

Nombre: _____	Sexo [☐] M [1] F [2]	Edad: _____ años.
Fecha nacimiento ____/____/____.	Peso _____ Kg Talla _____ cm. IMC _____	

Datos Demográficos

Estado civil: [☐]	Escolaridad: [☐]	Años de estudio: _____	Ocupación: _____
[1] Soltero	[1] Analfabeta		[1] Hogar.
[2] Casado	[2] Primaria		[2] Estudiante.
[3] Unión libre	[3] Secundaria		[3] Oficio
[4] Divorciado	[4] Educ. media		[4] Prof. educ. básica.
[5] Viudo	[5] Educ. superior		[5] Profesionista.
[6] Sin dato	[6] Posgrado		[6] Pensionado.
			[7] Desempleado

Antecedentes de la IRC. *Clasificación de USRDS

Causa IRC [☐]*	Diabetes Mellitus: tiempo de diagnóstico _____ años _____ meses
[1] Nefropatía diabética.	Tipo de diálisis: [☐]
[2] Hipertensión arterial.	[1] Hemodiálisis
[3] Glomerulonefritis.	[2] DPCA
[4] Enfermedad renal poliquística.	
[5] Enfermedad urológica.	Tiempo de diálisis _____ años _____ meses
[6] Otra causa conocida.	
[7] Otra causa desconocida.	

Hábitos tabaco y alcohol

No fumador [0]	Fumador [1]	Ex fumador [2]	Duración _____ años
No bebedor [0]	Bebedor [1]	Ex bebedor [2]	Duración _____ años

Datos de laboratorio fecha (± 1 mes)

Fecha: _____

Glucosa _____	Urea _____	Creatinina _____	Proteínas tot. _____
Albúmina _____	Leucocitos tot. _____	Linfocitos _____	Neutrófilo _____
HB _____	H.G. _____		

Examen bucal

¿El paciente es portador de prótesis bucal total? [☐ Sup. [1] Inf. [2] Ambas [3]]
Medición del flujo salival: _____ mm/5 min Tiempo de P B: _____ años
Consumo de antibióticos: _____ Duración: desde _____ hasta _____

El paciente presenta lesión de candidosis: [] No [0] Si [1]	Localización [] []
Tipo de candidiasis [1] C. Eritematosa. [2] C. pseudomembranosa [3] Asociada a Prótesis [4] Queilitis angular.	[1] Dorso de lengua. [2] Paladar duro/blando [3] Mucosa yugal/ vestibular/ labial. [4] Comisuras bucales.

Lesión de mucosa bucal: _____

Se tomó citología: [] No [0] Si [1]	Localización [] []
Registro de citología: _____	[1] Dorso de lengua. [2] Paladar duro/blando [3] Mucosa yugal/ vestibular/ labial. [4] Comisuras bucales. [5] Prótesis bucal
Resultado: [] Neg [0] Pos [1]	

Resultados microbiológicos

No. de expediente _____ Número de folio o clave de muestra _____

Medio de cultivo	24 horas	48 horas	72 horas	_____ hrs
Agar dextrosa Sabouraud				
Otro medio: (especificar)				

Describir en el cuadro las características de las colonias: color, tamaño (mm), textura, bordes, halo, etc.

Resiembras Fecha _____ Medio de cultivo: _____

	Numero de Resiembra				
Clave de aislamiento	1	2	3	4	5
Resultado					
Identificación Presuntiva					

Anexar los formatos completos de las pruebas Bioquímicas realizadas.

Otros resultados	
------------------	--

ANEXO E. Medición de tabaco y alcohol

La medición de consumo de alcohol y tabaco en el presente estudio se realizará de acuerdo a los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Adicciones 2008.

Consumo de tabaco:

1. No fumadores: menos de 1 cigarrillo al día durante toda su vida
2. Fumadores: al menos 1 cigarrillo al día durante el año previo a su inclusión en el estudio.
3. Ex fumadores: aquellos individuos que habían dejado de fumar al menos 12 meses antes de su inclusión al estudio.

Se interroga la edad de inicio y de término del hábito tabáquico para calcular la duración en años

Consumo de alcohol:

Se calcula en unidades de bebida (UB) de acuerdo al tipo de bebida consumida y tomando en cuenta el contenido de etanol de cada una de ellas:

Vino	125 ml	Ron	30 ml
Licor	30 ml	Brandy	30 ml

Se definieron como:

1. No bebedores: menos de 1 UB por semana
2. Bebedores: al menos 1 UB por semana el año previo a su inclusión en el estudio.
3. Ex bebedores: aquellos individuos que habían dejado de consumir bebidas alcohólicas al menos 1 año antes de su inclusión en el estudio.

Se interroga la edad de inicio y de término del hábito alcohólico, para calcular la duración en años.

ANEXO F. Criterios para la medición de sensibilidad antifúngica

Criterios de medición del diámetro del halo de inhibición de diferentes antifúngicos

Antifúngico	Resistente	Sensibilidad intermedia	Sensible
Nistatina	≤ 10 mm	11-14 mm	≥ 15 mm
Fluconazol	≤ 14 mm	15-18 mm	≥ 19 mm
Miconazol	≤ 13 mm	14-22 mm	≥ 23 mm
Voriconazol	≤ 13 mm	14-16 mm	≥ 17 mm

Mondal y cols., 2013 Valentín y cols., 2007; Pfaller y cols., 2004

ANEXO G. HOJA DE RECOLECCIÓN DE RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

No. de expediente_____

Número de folio o clave de

muestra_____

Cultivo primario y resultados

Medio de cultivo	24 horas	48 horas	72 horas	_____hrs
Agar dextrosa Sabouraud				
Otro medio: (especificar)				

Describir en el cuadro las características de las colonias: color, tamaño (mm), textura, bordes, halos, etc

Resiembras

Medio de

cultivo:_____

	Numero de Resiembra				
	1	2	3	4	5
Clave de aislamiento					
Resultado					
Identificación Presuntiva					

Anexar los formatos completos de las pruebas Bioquímicas realizadas.

Otros resultados	
------------------	--