

LISTA DE COTEJO PARA PRESENTACION DEL TRABAJO FINAL AL TUTOR



ALUMNO: Godoy, Marcia

FECHA: 14-12-2023

Recomendaciones:

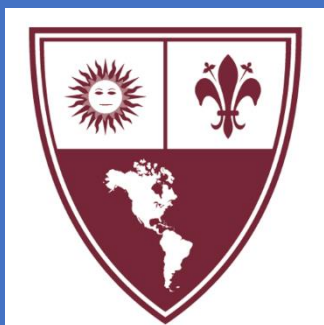
INDICADORES	SI	NO
Introducción realizada en tiempo	X	
Introducción buena calidad en forma	X	
Desarrollo: recopila datos	X	
Desarrollo: argumenta con datos experimentales y teóricos	X	
Desarrollo: identifica y aplica modelos, teorías o principios	X	
Resultados: presenta solamente datos relatados	X	
Resultados: presenta gráficos o tablas	X	
Resultados: llega a una conclusión coherente y conexa	X	
Resultados: logra buena interpretación de los mismos	X	
Entrega los trabajos en fecha	X	
Respeto las reglas ortográficas	X	
Respeto las normas Vancouver	X	

TUTORES: Dra. Virginia Jewtuchowicz

Firma:

Dra. María Isabel Brusca

Firma:



CANDIDIASIS BUCAL: DIFERENCIACIÓN DE CEPAS CANDIDA SPP. Y TRATAMIENTOS ANTIFÚNGICOS

TESIS PARA LA
OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE
ODONTOLOGO

ALUMNA: GODOY,
MARCIA.

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGIA
TUTORES: DRA. JEWUCHOWICZ, VIRGINIA
DRA. BRUSCA, MA. ISABEL

DICIEMBRE 2023

ÍNDICE

CANDIDIASIS BUCAL: DIFERENCIACIÓN DE CEPAS CANDIDA SPP. Y TRATAMIENTOS	
ANTIFÚNGICOS.....	2
RESUMEN	2
SUMMARY	3
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO PRINCIPAL.....	6
OJETIVOS SECUNDARIOS.....	6
HIPOTESIS.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS	6
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	7
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	9
<i>Candida albicans</i>	11
<i>Candida dubliniensis</i>	12
<i>Candida glabrata</i>	13
<i>Candida parapsilosis</i>	14
<i>Candida tropicalis</i>	14
<i>Candida auris</i>	15
CONCLUSIÓN.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22

CANDIDIASIS BUCAL: DIFERENCIACIÓN DE CEPAS CANDIDA SPP. Y TRATAMIENTOS ANTIFÚNGICOS.

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ODONTOLOGO

Universidad Abierta Interamericana. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Carrera de Odontología

Autor: Godoy, Marcia

Tutora: Dra. Brusca, María Isabel

RESUMEN

Candida spp es una de las especies de levaduras más comunes dentro de la cavidad oral como comensal habitual, que a su vez es hallada frecuentemente como agente etiológico de infecciones superficiales (piel y mucosas) como también en infecciones sistémicas en huéspedes con factores de riesgo, ocasionando índices elevados de mortalidad a nivel mundial.

En las últimas décadas han emergido nuevas especies en diversos lugares del mundo como *C. dubliensis* en Dublín, *C. auris* en Japón, que acorde a la globalización imperante se han diseminado con rapidez, reportándose casos de infecciones sistémicas micóticas.

La utilización de medicamentos antifúngicos y/o fungistáticos del tipo de los azoles o equinocandinas han disminuido su efectividad debido a la capacidad mutagénica de la especie *candida*, lo cual impulso el uso de otras alternativas medicamentosas como la nistatina, el tamoxifeno, terpenos, probióticos, péptidos con acción antifúngica o cocteles de citoquinas, entre otras. Todas las drogas utilizadas poseen efectos adversos.

Varias especies son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2022 como patógenos fúngicos a investigar y poder desarrollar acciones de salud pública, donde están en sentido crítico: *candida auris* y *albicans*, y en alta prioridad: *C. glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*.

En la actualidad, la capacidad mutagénica de la *candida spp*, como la sobrevida en superficie, son un factor de difusión de la enfermedad a tener presente, sin olvidar los propios factores de virulencia que le son característicos.

Se requiere continuar investigando propuestas medicamentosas y acompañar con medidas preventivas para mitigar la diseminación de *candida* patógena.

SUMMARY

Candida spp is one of the most common yeast species within the oral cavity as a habitual commensal, which in turn is frequently found as an etiological agent of superficial infections (skin and mucous membranes) as well as in systemic infections in hosts with risk factors, causing high mortality rates worldwide.

In recent decades, new species have emerged in various parts of the world such as *C. dubliensis* in Dublin, *C. auris* in Japan, which according to the prevailing globalization have spread rapidly, reporting cases of systemic fungal infections.

The use of antifungal and/or fungistatic medications such as azoles or echinocandins have decreased their effectiveness due to the mutagenic capacity of the candida species, which promoted the use of other medicinal alternatives such as nystatin, tamoxifen, terpenes, probiotics, peptides with antifungal action or cytokine cocktails, among others. All drugs used have adverse effects.

Several species are considered by the World Health Organization (WHO) in 2022 as fungal pathogens to investigate and develop public health actions, where they are in critical sense: *candida auris* and *albicans*, and in high priority: *C. glabrata*, *tropicalis* and *parapsilosis*.

Currently, the mutagenic capacity of *Candida spp*, such as surface survival, is a factor in the spread of the disease that must be considered, without forgetting the virulence factors that are characteristic of it.

It is necessary to continue investigating medicinal proposals and accompany with preventive measures to mitigate the spread of pathogenic *candida*.

PALABRAS CLAVE

Candida, patógenos emergentes, fármacos antifúngicos, tratamientos antifúngicos.

INTRODUCCION

El género *Candida* pertenece al reino Fungi, división *Ascomycota*, subdivisión *Deuteromycotina* clase *Blastomycetes*, familia *Cryptococcaceae* (1, 2).

Se han descrito aproximadamente 200 especies que se caracterizan por ser levaduras globosas, elipsoidales que se reproducen de forma asexual por gemación. Pueden presentar pseudohifas e hifas. Bioquímicamente se asimilan y fermentan carbohidratos, son anaerobios facultativos.

Las especies del género *Candida* son parte de la microbiota de la piel, mucosa oral, gastrointestinal y vaginal de los seres humanos. De especial interés es su presencia en la cavidad oral como comensales habituales (1-2), ya que aún en pacientes sanos se han hallado presencia de hifas de este microorganismo (3).

Candida albicans es la especie de mayor prevalencia, aunque podemos encontrar especies emergentes como: *Candida glabrata* (4), *Candida hamuelonii* (5-6), *Candida auris* (7), *Candida tropicalis* (8).

C. albicans, se caracteriza por ser una levadura con capacidad de cambiar su morfología (levadura, pseudoconidio, clamidoconidio e hifa), de reproducción asexual por gemación multipolar con formación de blastoconidios(1-3), así como también de reproducción sexual. Posee factores de virulencia que le permiten transitar de microorganismo comensal a patógeno, estos son:

- Adherencia a la superficie epitelial oral, mediante interacciones electroestáticas y expresión de adhesinas (Als, Hwp1p, Int1p, Mnt1p)(1-3).
- Dimorfismo. *C. albicans* presenta con capacidad de cambiar su morfología (levadura, pseudoconidio e hifa), desencadenada en respuesta a estímulos ambientales del hospedero. La forma de levadura se asocia con la adhesión inicial y diseminación, mientras que la forma de hifa permite a *C. albicans* adherirse e invadir el tejido del hospedero. El crecimiento de la hifa es direccional (tigmotropismo), le permite invadir las uniones intercelulares y además le otorga resistencia a la fagocitosis (2).
- Secreción de enzima, aspartil proteasas (SAPs) y fosfolipasas (PL), siendo la más importante la PLB-1a, secretada en el extremo de la hifa durante la invasión a los

tejidos(3). Las SAPs permiten a *C. albicans* evadir las defensas del hospedero y degradar E-cadherinas y otras proteínas de unión intercelular del hospedero.

- Formación de biofilms, se divide en cuatro fases principales: adherencia, proliferación, maduración y dispersión(1). Esto favorece la adherencia tanto a tejidos como a superficies inertes como la prótesis dental, e impide a los antifúngicos ejercer su acción.

Los pacientes expuestos a ámbitos hospitalarios por larga estadía, terapia de antibióticos, uso de catéteres en algunos casos, que se convierten en multiplicadores de microorganismos emergentes, donde se pueden encontrar especies del complejo de *C. haemulonii*, quien, a su vez, es fenotípicamente similar a la *C. Auris* (4).

El tratamiento de la candidiasis sugería la anfotericina como terapia de elección, sin embargo, los azoles y las equinocandinas también son utilizadas como herramientas terapéuticas (2-3)

El tratamiento clínico de la candidiasis oral se basa en la prescripción de antifúngicos convencionales administrados en forma de suspensiones, comprimidos o geles orales. Sin embargo, estas formulaciones debido a la acción de la saliva son incapaces de mantener la concentración del agente activo en la lesión durante un periodo de tiempo adecuado, provocando efectos secundarios importantes e interacciones con fármacos de uso común en pacientes crónicos(9).

Debido a esto han surgido sistemas mucoadhesivos en base a fármacos convencionales, capaces de adherirse a la mucosa bucal mejorando su biodisponibilidad, aumentando su periodo de liberación y consecuentemente, su efecto local en la ubicación blanco (10).

Se prueba medicamentos de origen natural, como en la investigación de Mauriera, N y otros(11), donde se concluyó que el extracto etanólico del propóleo chileno de Olmué inhibe, en agar Sobouraud in vitro, inhibe el desarrollo de *Candida spp.*

La candidiasis puede iniciarse como infecciones leves y superficiales de la piel y de las mucosas, y producir también infecciones sistémicas graves con riesgo de vida para el paciente (8).

Conocer la especie de *Candida spp.* presente en cada caso, permite establecer el perfil de susceptibilidad y sensibilidad hacia diferentes antifúngicos o combinaciones medicamentosas, permitiendo una mejor y más pronta resolución de la infección micótica, no sólo disminuyendo el tiempo de enfermedad, sino mejorando la calidad de vida del paciente. (12-16)

OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar las cepas resistentes a tratamientos antifúngicos en la Candidiasis Bucal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar estudios comparativos entre las especies de *Candida spp.*
- Describir los fármacos antifúngicos en las candidiasis bucales
- Comparar tratamientos antimicóticos de acuerdo con su eficacia.

HIPOTESIS

- La Candidiasis es una infección oportunista que presenta nuevas cepas, aumentando su patogenicidad y virulencia, pudiendo diseminarse desde la cavidad bucal al resto del organismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizará una búsqueda bibliográfica de artículos publicados durante los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Académico; en los idiomas inglés y español. Se utilizarán los siguientes descriptores “CANDIDA”; “CANDIDIASIS ORAL/BUCA”; “TRATAMIENTOS PARA CANDIDA”; “ESPECIES DE CANDIDA”; “MICROBIOLOGIA/CANDIDA” (Tabla1)

BASE DE DATOS	CRITERIOS DE BUSQUEDA
GOOGLE ACADEMICO Desde 2013 hasta 2023	“CANDIDA”; “CANDIDIASIS ORAL/BUCAL”; “TRATAMIENTOS PARA CANDIDA”; “ESPECIES DE CANDIDA”; “MICROBIOLOGIA/CANDIDA”
PUBMED DESDE 2013 HASTA 2023	"CANDIDA"; "CANDIDIASIS ORAL/BUCCAL"; CANDIDA TREATMENT"; "CANDIDA SPECIES"; "MICROBIOLOGY/CANDIDA"
SCIELO 2013-2023	“CANDIDA”; “CANDIDIASIS ORAL/BUCAL”; “TRATAMIENTOS PARA CANDIDA”; “ESPECIES DE CANDIDA”; “MICROBIOLOGIA/CANDIDA”

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda

La selección de los trabajos se realizó a partir del título y el resumen en una primera instancia, por un operador único.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Artículos científicos originales y revisiones bibliográficas publicados entre los años 2013-2023, que tengan mencionadas en sus artículos las especies: *c. albicans*, *c. tropicalis*, *c. auris*, *c. glabrata*, *c. hameuloni*, como tratamientos y posibles nuevas especies.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Artículos escritos sobre candida en un idioma diferente al español o inglés.

Aquellos que traten sobre candida vaginal.

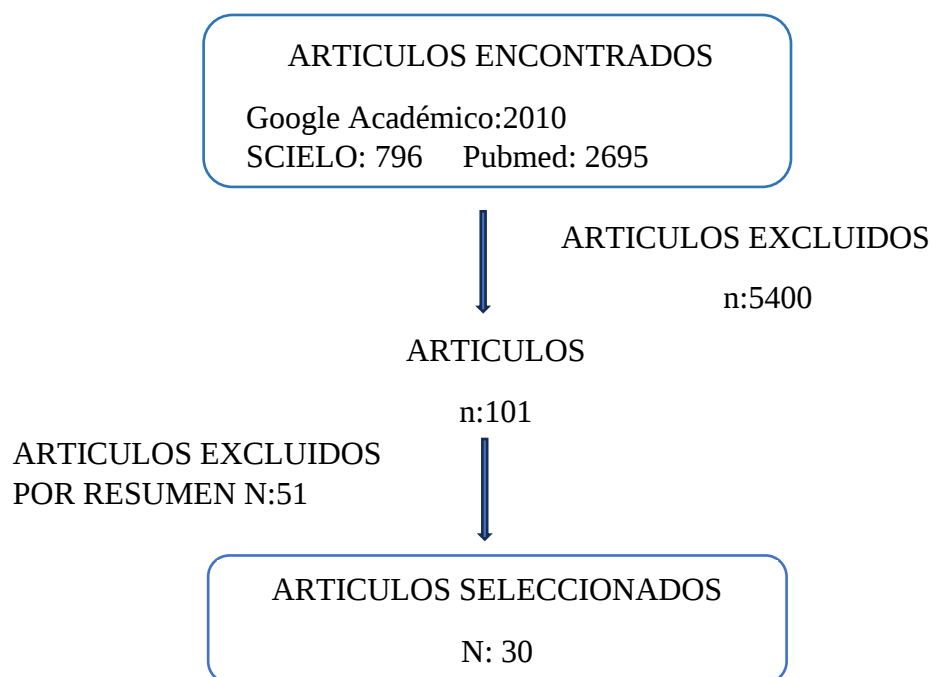
Los que contengan referencias a candida pero que no aporten datos relevantes al estudio considerado.

Los que sean descriptivos de un único caso.

RESULTADOS

Sumando los artículos buscados con las palabras claves se obtuvieron 5.501 artículos en las tres bases diferentes.

En base al título de cada artículo, 5400 estudios fueron excluidos por no ser acordes a los criterios de inclusión. 51 artículos fueron eliminados luego de la lectura del resumen. En la lectura completa de 50 artículos fueron elegidos 30 trabajos.



DISCUSION

La Candidiasis presenta variantes preponderantes en la cavidad oral que corresponden mayoritariamente a la especie *C. albicans*, pero en las últimas décadas se han encontrado variedades con mayor virulencia y resistencia a los tratamientos antifúngicos convencionales: *Candida glabrata* (4), *Candida hamuelonii* (5-6), *Candida auris* (7), *Candida tropicalis* (8).

Las resistencias no solo están dadas por la especie de candida sino también por factores inherentes al huésped como existencia de enfermedades prevalentes, infecciones sistémicas masivas, septicemias, como pacientes inmunocomprometidos, entre otros; al mismo tiempo que factores de virulencia propios de la *Candida* que incluyen la formación de tubo germinal, adherencias, cambio fenotípico, formación de biopelículas y la producción de enzimas hidrolíticas (17).

Pristov establece que, en la actualidad, las enfermedades sistémicas por *Candida* son la cuarta causa principal de estas infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo, siendo a su vez, causadas en un 90% por una “oportunistas” *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. Krusei* (17-18).

Los azoles han sido la droga de elección para el tratamiento de *Candida* por muchos años, aunque recientemente esta especie aumento la resistencia a ella, tanto en el ámbito clínico como *in vitro*.

Existen tres formas de resistencia de la *Candida* hacia los azoles (TABLA 1):

- 1- Introducción de bombas de expulsión multifármaco en la pared celular del hongo permitiendo que la célula bombee el fármaco para disminuir la inhibición de enzimas y la alteración de la pared celular. Las bombas son el resultado de la regulación positiva de genes con mutaciones puntuales (CDR1/CDR2 y MDR1) y factores de transcripción (TAC1 y MDR1), que codifican las bombas de salida, observadas en las cepas de *C. glabrata* resistentes a azoles (4,17-19).
- 2- Alteración o regulación positiva del gen que codifica la enzima a la que se dirige (ERG11), donde se produce una alteración del sitio de unión de la enzima impidiendo que se unan los azoles (18)

- 3- Desarrollo de vías de derivación alternativas, como resultado de mutaciones, para evitar la alteración de la membrana celular y acumulación de productos tóxicos que impidan el normal funcionamiento por acción de los azoles- (17-18)

Antifúngico	Base genética de resistencia	Base genética de resistencia
	Regulación positiva de CDR1/CDR2 y MDR1 mediante mutaciones puntuales en los factores de transcripción TAC1 y MRR1	Regulación al alza de los transportadores de drogas
Azoles	Mutaciones puntuales en ERG	Disminución de la afinidad de unión del lanosterol 14- α -desmetilasa por el fármaco
	Regulación positiva de ERG11 mediante duplicación génica y regulación del factor de transcripción	Aumento de la concentración de lanosterol 14- α -demetilasa
	Mutaciones puntuales en ERG3	Inactivación de la desaturasa de esteroides C5 que conduce a alteraciones en el ergosterol sintético senda
Equinocandinas	Mutaciones puntuales en FKS1 y FKS2	Disminución del procesamiento de glucano sintasa para el fármaco

Tabla 2. Resumen de los mecanismos de resistencia de azoles y equinocandinas por Spampinato et al. [18]

Ante la resistencia a azoles como antifúngicos se incrementó el uso de equinocandinas cuya acción inhibe la síntesis de β 1,3 D-glucano (polisacárido presente en la pared celular) mediante la inhibición no competitiva de β -(1,3) D-glucano sintetasa, siendo un antifúngico de amplio espectro (Figura 1).

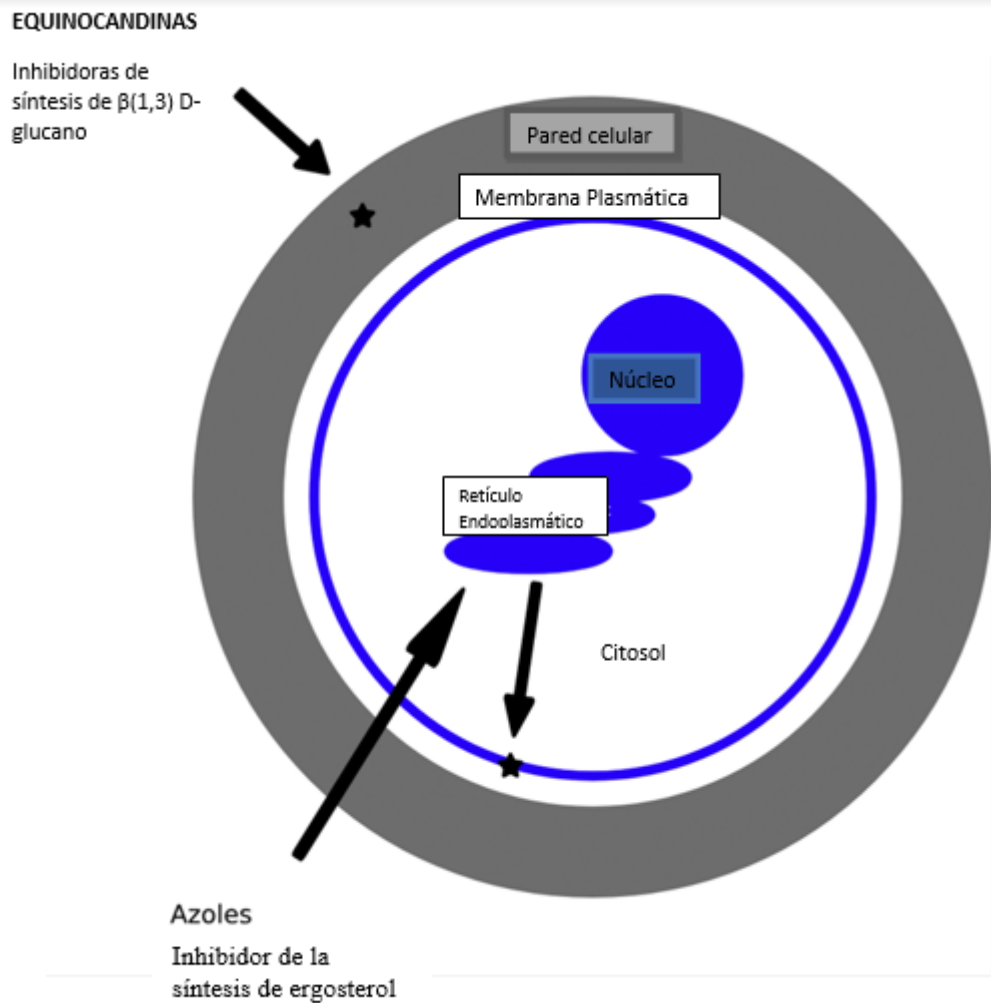


Fig.1. Principales dianas y sitios de acción de azoles y equinocandinas (17)

Las equinocandinas también vieron afectada su acción ante mutaciones de la célula fúngica (genes FKS1 y FKS2, donde se sustituye la serina 645 por prolina, fenilalanina y tirosina) en el sitio de destino(17).

El tratamiento con antimicóticos convencionales se ve afectado por la resistencia multidroga de las *Candida spp.* repercutiendo a nivel mundial en los protocolos de tratamiento para estas infecciones(19).

Candida albicans

C. albicans es la principal causa de candidiasis en la mayoría de los ámbitos clínicos. Es un patógeno oportunista que reside en la en la cavidad bucal, la conjuntiva, en el tracto gastrointestinal y genitourinario (1-3,9,12,14,17-19).

Cuando el huésped se encuentra inmunocomprometido, *C. albicans* puede causar desde infecciones superficiales hasta diseminaciones internas.

Factores de virulencia ligados a su capacidad de cambiar de morfología (levadura, pseudohifas e hifas), como la formación de biopelículas permiten que las células se adhieran y proliferen, no sólo en el huésped sino también en dispositivos biomédicos, convirtiéndose éstos en focos de diseminación (1-3,17,19).

López Ávila y colaboradores (19) nombra dos mecanismos por los que *Candida albicans* puede adquirir resistencia a un azol:

- 1- Por mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol.
- 2- Por la alteración en las bombas de expulsión: ATP binding cassette (ABC) y facilitadores mayores (MF).

Candida albicans puede volverse resistente a los azoles, polienos y equinocandinas al aumentar el número de bombas de salida en la célula, como se describió anteriormente (Tabla 1). El desarrollo de resistencia de especies de *Candida* a los fármacos antifúngicos parece deberse a la plasticidad genómica del hongo (17-19).

El tamoxifeno posee un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de cepas bucales clínicas de *C. albicans* sensible y resistente a azoles, de acuerdo con los estudios realizados por Muthular, M, Passero, P, Bálsamo, F y colaboradores (20).

Candida dubliniensis

Candida dubliniensis es una especie de *Candida* identificada por primera vez en 1995 (21-22).

Comparte muchas características fenotípicas con *C. albicans*, pero es poco común en la microflora humana normal, aunque se encontró como parte de la placa microbiana periodontal (20), por lo que su prevalencia es rara en infecciones invasivas por *C. dubliniensis*. Su incidencia disminuye gracias a la eficacia de las terapias antirretrovirales. *Candida dubliniensis* es muy prevalente en las cavidades orales de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que tienen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)(20).

Sullivan, D y colaboradores establecen que a diferencia de *C. albicans* y otras especies de *Candida*, los aislados de *C. dubliniensis* no muestran actualmente un aumento de la resistencia a los azoles y equinocandinas (21). El fluconazol es el único fármaco al que *C. dubliniensis* ha mostrado una mayor resistencia (20-21). El mecanismo principal de la resistencia al fluconazol es similar al de *C. albicans*, una sobreexpresión de la bomba de salida facilitadora principal *MDR1* y *CDR1* (21).

Estudios epidemiológicos sugieren que *C. dubliniensis* es menos patógena que *C. albicans*. *C. dubliniensis* es menos tolerante a la temperatura elevada y la concentración de NaCl y H₂O₂, por lo que se infiere una ventaja competitiva a la hora de colonizar y causar infecciones en el cuerpo humano por parte de *C. albicans* (21).

También se ha observado una prevalencia relativamente alta de *C. dubliniensis* en las cavidades orales de pacientes con estomatitis de dentaduras postizas (22) y diabetes (23).

Candida glabrata

La especie *Candida glabrata* es la responsable de la resistencia en los hospitales, y es la segunda más frecuentemente aislada de las infecciones por *Candida*. Junto con *Candida glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, son las tres causas más frecuentes de candidiasis bucal. (17).

Pristov y Ghannoum (17) establece que sus cepas causan septicemia gracias a su resistencia al fluconazol, debido a una sobreexposición a las bombas de salida, aunque no cuenta con la capacidad de cambiar de levadura a hifas o secretar enzimas proteasas.

Walter L, Gow N y Munro C, consideran las equinocandinas como el más nuevo agente antifúngico que inhibe la síntesis de β -(1,3)-glucano, componente estructural de la pared celular fúngica, tienen disminuida la susceptibilidad hacia *C. glabrata*. Las cepas de *C. glabrata* resistentes al fluconazol aisladas del torrente sanguíneo de pacientes infectados muestran también resistencia a las equinocandinas. Considera que el aumento del uso de azoles y equinocandinas promueven alteraciones fisiológicas mutacionales estables o reversibles que aumentan las cepas multirresistentes (24).

Spampinato, C y Leonardi, D establece el descubrimiento de aislados de *C. glabrata* con mayor resistencia a las equinocandinas debido a mutaciones en el gen *FKS1* o *FKS2*, o en ambos (17).

Castillo-Martínez N, Mouriño-Pérez R, Cornejo-Bravo J M., y col. (25) resumen que tras haber identificado 6 especies de *Candida*, 53% colonizantes y 47% causantes de candidiasis en pacientes con VIH, la especie prevalente fue *C. glabrata* en un 33%; aunque *C. albicans* (27%) fue más resistente a fluconazol.

Candida parapsilosis

Pristov y Ghannoum (17) comunican que *Candida parapsilosis* es una especie de levadura que se ha convertido en una de las principales causas de sepsis e infecciones de heridas y tejidos en personas inmunodeprimidas. *C. parapsilosis*, a diferencia de *C. albicans* y *C. tropicalis*, no es un patógeno humano obligatorio, pero es un comensal humano normal y uno de los hongos más frecuentemente aislados de las palmas de las manos. Las infecciones por *C. parapsilosis* han aumentado, convirtiéndose en la segunda o tercera causa de candidemia, después de *C. albicans*, en algunos centros médicos europeos, asiáticos y latinoamericanos (17).

Según Izquierdo G, Santolaya M E. (26) *C. parapsilosis* es una especie que se presentaba en un 34%, que actualmente está en aumento en el ambiente intrahospitalario de neonatos de los últimos diez años, asociada a una transmisión horizontal, por las manos del personal asistencial.

C. parapsilosis presentan resistencia a los azoles, al fluconazol y a las equinocandinas. El mecanismo de resistencia a la equinocandina en *C. parapsilosis* difiere de los cambios fenotípicos observados en otras especies de *Candida*. *C. parapsilosis* por *Candida* tiene un polimorfismo natural en el gen *FKS1*, lo que conduce a una reducción de la susceptibilidad *in vitro* a la equinocandina (17).

Candida tropicalis

C. tropicalis se aisló originalmente de un paciente con bronquitis fúngica en 1910 y se denominó *Oidium tropicale*, pero no fue hasta el 2009 que se obtuvo su genoma

secuenciado (27). La candidiasis oral, la *candida* vaginal y la onicomicosis son micosis superficiales causadas por este género, mientras que la candidiasis sistémica afecta a la sangre y a órganos profundos como los pulmones y el tracto gastrointestinal.

Pristov y Ghannoum consideran a *C. tropicalis* como la segunda más virulenta, después de *C. albicans* (17). *Candida tropicalis* se observa con mayor frecuencia en pacientes con neutropenia y neoplasias malignas (16). Los factores de virulencia de *C. tropicalis* incluyen la adhesión (biopelículas) a las células epiteliales y endoteliales bucales, la secreción de enzimas líticas (proteinasas, fosfolipasa, hemolisinas) y el cambio fenotípico.

Candida tropicalis resistente a los fármacos antifúngicos disponibles en la actualidad, como los derivados azoles, la anfotericina B y baja resistencia a las equinocandinas(17,27).

C. tropicalis es una especie clínicamente relevante. Es la levadura más prevalente en Asia y la segunda o tercera especie más aislada en Brasil (20,9%) y otros países de América Latina (13,2%). El aumento de estos porcentuales en casos de infecciones, superficiales y/o sistémicas, de todo el mundo la coloca dentro de patógenos emergente, de acuerdo con la revisión de Zuza-Alves y col.(27).

Candida auris

Candida auris es una especie descubierta en 1996 (17,28) , descrita en 2009 en Japón , con una septicemia sanguínea en 2011 en Corea del sur (29). 1.7 billones de personas alrededor del mundo sufren una infección micótica (28).

Este patógeno está asociado a pacientes enfermos críticos e inmunocomprometidos, incluyendo ancianos, diabéticos, recientemente intervenidos quirúrgicamente, intubados, hemodializados, enfermos renales, o que han utilizado antibióticos de amplio espectro y/o antifúngicos por tiempo prolongado(28).

C. Auris puede ser confundida con *C. haemulonii* si se utilizan métodos bioquímicos fenotípicos convencionales (28).

Candida, C. auris puede causar candidiasis superficial e invasiva, así como infecciones del torrente sanguíneo, comparte muchos factores de virulencia con *C. albicans*, como genes y vías implicadas en la remodelación de la pared celular, la

adquisición de nutrientes, las secreciones enzimáticas y las bombas de salida de múltiples fármacos (17,29).

Candida auris es única en el sentido de que es multirresistente, exhibe resistencia al fluconazol y susceptibilidad variable a otros azoles, anfotericina B y equinocandinas (17,28-29)

La Candida auris se ha convertido en una amenaza importante en el ámbito sanitario, ya que ha causado brotes en los hospitales y ha demostrado ser difícil de tratar debido a su naturaleza multirresistente. Se especula que las manos de los trabajadores de la salud, así como los dispositivos médicos, pueden contaminarse y provocar contaminación cruzada entre los pacientes si la limpieza es inadecuada. Muchas de las especies de *Candida* pueden sobrevivir durante períodos prolongados en superficies, ya sean húmedas o secas, hasta por 7 días(28). *Candida auris* parece ser resistente a los compuestos cuaternarios y a los desinfectantes catiónicos tensioactivos, aunque se pudo demostrar que los desinfectantes de peróxido de hidrógeno mejorados no esporicidas mostraron una alta actividad contra especies de *Candida*, incluida *C. auris*(29).

CONCLUSIÓN

La especie *Candida spp* forma parte de la microbiota habitual de los seres vivos, son patógenos oportunistas que tienen la capacidad de causar infecciones superficiales, de piel o mucosa, o sistémicas.

Levaduras del género *Candida* se han ido describiendo y catalogando adecuadamente en diferentes años (30):

C. albicans, *C. krusei*, *C. tropicalis* (1923).

C. kefyr (*pseudotropicalis*) (1931).

C. glabrata (*Torulopsis glabrata*), *C. guilliermondii* (1938).

C. stellatoidea (1939).

C. parapsilosis (1959).

C. dubliniensis (1995).

C. parapsilosis complex: *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. etapsilosis* (2005).

C. Auris (2009)

Se observa Figura 2 una línea de tiempo representativa de las especies *candida* más representativas del ámbito odontológico en la actualidad.

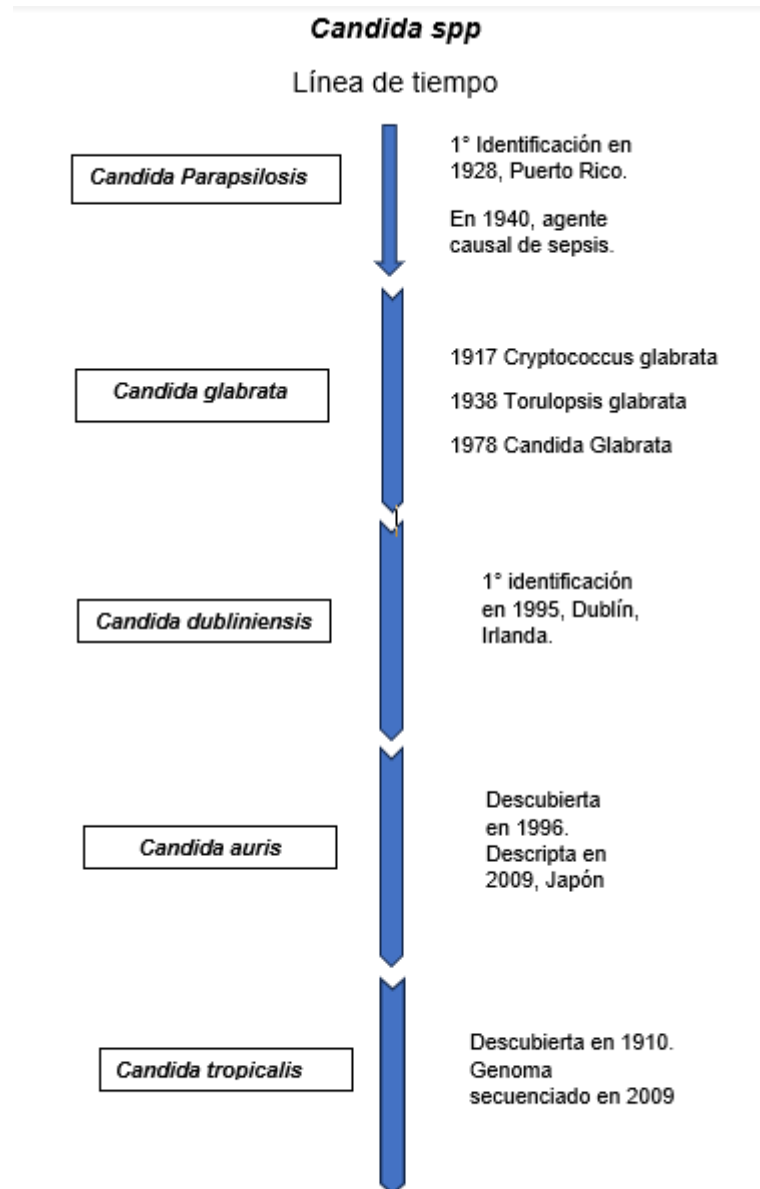


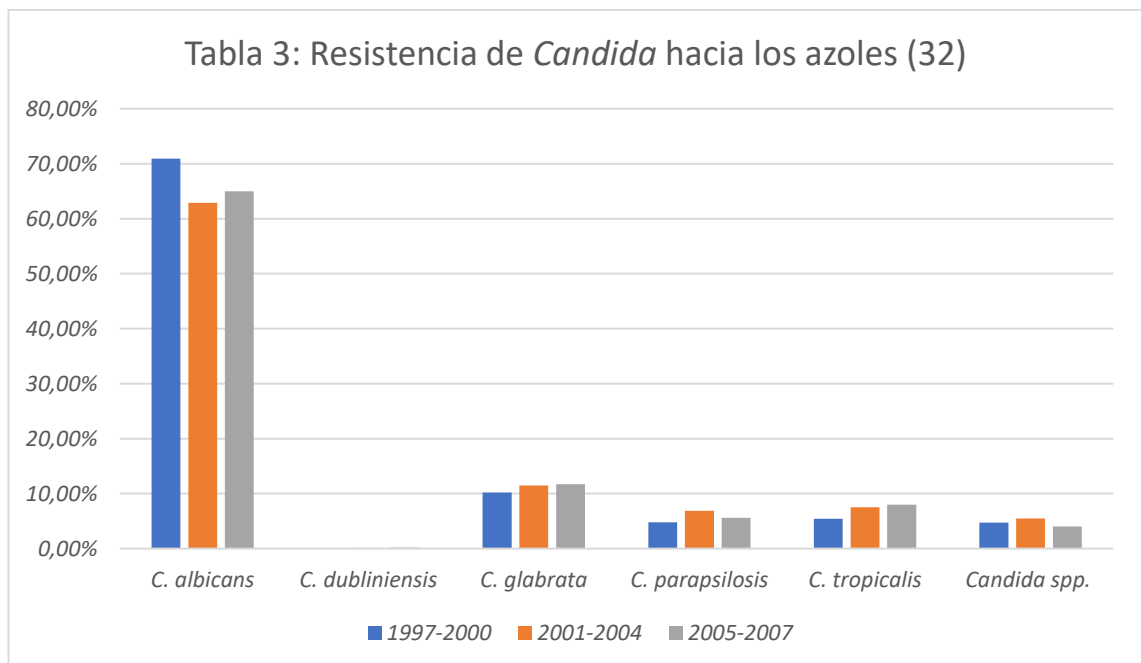
Fig.2 Definición taxonómica de las diferentes *Candida spp.* (1-30)

Las infecciones por candidiasis son actualmente de más difícil tratamiento y cualquier especie puede estar involucrada, y se modifican las prevalencias de cada especie según la región estudiada, aunque predominan 4 de ellas: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (31).

Los medicamentos habituales en su tratamiento son los azoles y equinocandinas, que en varias ocasiones ya no son efectivos por la resistencia que poseen estos fungís.

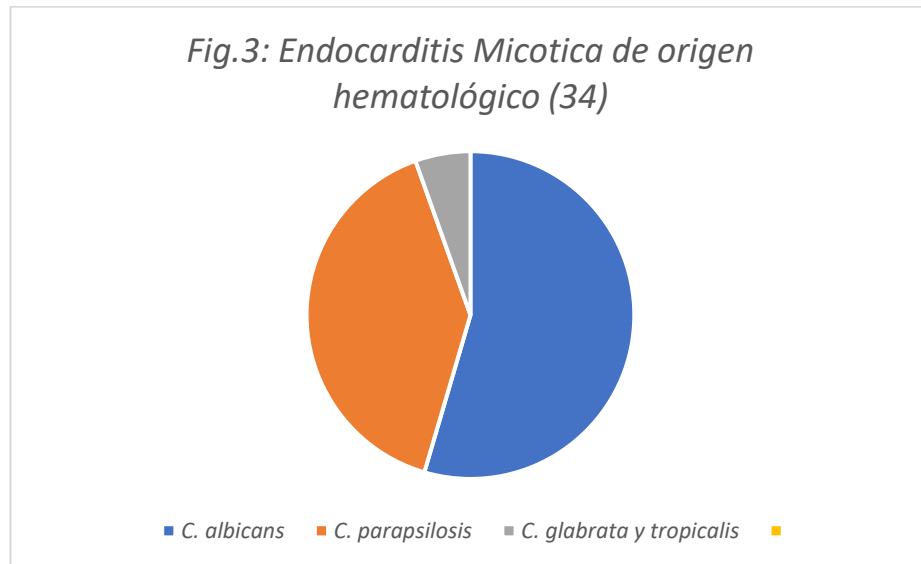
Los antimicóticos utilizados en el tratamiento pueden ser fungistáticos o fungicidas, siendo los más utilizados los derivados imidazólicos. Existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles, por lo que es necesario conocer la cepa de *Candida spp.* para la toma de decisión de un tratamiento y pronóstico (19).

De acuerdo con la vigilancia fúngica desde 1997 a 2007 se estableció la resistencia a los azoles de la especie *candida* que se puede apreciar en la Tabla 3, en sus diferentes periodos, donde se aprecia la variabilidad de esta característica (32).



La colonización de *C. auris* también es un problema creciente, ya que eventualmente puede causar infecciones y brotes invasivos. Actualmente, no existe una acción recomendada para la descolonización de *C. auris*, y esto, junto con su resistencia a múltiples fármacos, la convierte en una levadura difícil de manejar (28-29). Se encuentra emergente en nuestro país. Su incidencia y prevalencia se vio acrecentada por el aumento de pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en el periodo de la pandemia por COVID-19, y del transporte de este patógeno no sólo en el individuo per se, sino también en objetos (33).

Baquero , G A, Cuervo , J, Moscoso , E, y col (fig.3) establecen la presencia de endocarditis micóticas de origen hematológico de la siguiente forma: *Candida albicans* es la especie aislada con mayor frecuencia con 40-50% de los casos de endocarditis, seguida de *Candida parapsilosis* 33%, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* 4.5%(34).



En la cavidad bucal predominan *C. albicans* en mayor medida, y se encuentran también en la placa y bolsas periodontales (35) junto a *C. dubliniensis*, ambas en asociación con bacterias anaerobias (20). Las prótesis removible (36) y aparatología de ortodoncia son factores predisponentes a la colonización de *C. albicans* y *C. tropicalis* a los 6 meses (37).

Ante la resistencia a azoles y equinocandinas por parte de la especie *candida*, se estudia la posibilidad de hacer uso del tamoxifeno (20). La nistatina y el miconazol son los medicamentos antimicóticos tópicos más utilizados a pesar de requerir un largo periodo de tratamiento. El fluconazol oral es eficaz en el tratamiento de la candidiasis oral que no responde al tratamiento tópico. Otras alternativas de tratamiento sistémico, oral o intravenoso, menos utilizadas son el itraconazol, el voriconazol o el posaconazol. Las novedades disponibles incluyen equinocandinas (anidulafungina, caspofungina) e isavuconazol. Otras alternativas son los nuevos fármacos, como el ibrexafungerp, o el uso de anticuerpos, citoquinas y péptidos antimicrobianos (38)(Tabla 4)

Tabla 4- ACTIVIDAD IN VITRO DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS CONTRA LAS PRINCIPALES ESPECIES DE CANDIDA CAUSANTES DE INFECCIÓN ORAL (38).

Antifungal drugs	Species of <i>Candida</i>						
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida</i> spp.
Nystatin	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Amphotericin B	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Miconazole	●●	■○	●●	●●	○	●●	●
Clotrimazole	●●	■	●●	●●	○	●●	●
Fluconazole	●●	■○	●●	●●	○	■○	●
Isavuconazole	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Itraconazole	●●	■○	●●	○	○	■○	●
Posaconazole	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Voriconazole	●●	●	●●	●●	●	●●	●●
Anidulafungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●
Caspofungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●
Micafungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●

Antifungal activity: ●● very active, ● active, ■ variable activity, ○ resistant.

En 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una lista de patógenos fúngicos prioritarios para guiar la investigación, el desarrollo y las acciones de salud pública, y aquí están presentes en sentido crítico: *candida auris* y *albicans*, y en alta prioridad: *C. glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis* (Fig. 4)(39).

Las especies mencionadas pueden encontrarse en la cavidad bucal(35) y pasar al torrente sanguíneo ante una inmunodeficiencia del huésped, como otros factores predisponentes: enfermedades sistémicas (diabetes, HIV, SIDA, enfermedades oncológicas, transplantados), como de larga hospitalización como sucedió con el COVID-19 entre otras situaciones (intervenciones quirúrgicas, dializados), o la falta de medidas de profilaxis referidas a la eliminación de micosis adheridas a superficies (prótesis removibles, aparatos de ortodoncia, catéteres, manos), lo cual no simplifica su control de proliferación para estandarizar protocolos de acción.

Fig 4- Lista de patógenos fúngicos de la OMS (39)

GRUPO DE PRIORIDAD CRÍTICA	GRUPO DE ALTA PRIORIDAD	GRUPO DE MEDIANA PRIORIDAD
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

De todo lo expuesto se concluye que en la actualidad ninguno de los antifúngicos disponibles reúne las características de un antifúngico ideal: amplio espectro de acción, fungicida, tasa de resistencia nula, múltiples vías de administración, elevada capacidad de penetración en tejidos, pero sin toxicidad; y además desarrollar una acción profiláctica y terapéutica, sin producir efectos adversos y manteniendo una elevada efectividad. Por lo que resta investigar y descubrir nuevos antifúngicos que limiten o destruyan las colonias fúngicas patógenas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Negroni, M. Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica. Argentina: Ed. Médica Panamericana; 2010;23:363-369
- 2- Riera, F. Asociación Panamericana de Infectología. Infecciones fúngicas sistémicas : manual práctico.3a edición bilingüe. Argentina, Córdoba; 2019.
- 3- Salazar Vásquez, M Sacsquispe Contreras, S Presencia de hifas de cándida en adultos con mucosa oral clínicamente saludable Rev. Estomatológica Herediana, 2005; 15(1):54-59.
- 4- Muñoz del Valle G M *Candida glabrata* Un patógeno emergente. Rev. Biociencias. 2015;10(1): 89-102
- 5- Navarrete Cuadrado, K. Estrada, J. Salinas, H. Bolaño Cervantes, M. Infección nosocomial por *Candida haemulonii* en un lactante mayor. Rev. Biociencias. Enero-Jun 2020;15(1):145-15
- 6- Bravo, J. Larrarte, y col. *Candida haemulonii*: causa infrecuente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Rev. Infection. 2018; 22 (1): 121-129
- 7- González Ortega N *Candida auris*, nuevo hongo patógeno multirresistente Trabajo de Fin de Grado, Grado en Farmacia Tutor: José Manuel de la Rosa Reyes Facultad La Laguna Área de Microbiología, Facultad de Farmacia 2020.
- 8- Zuza-Alves D, Silva-Rocha P, Chaves G An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. Rev. Microbiol. Oct 2017.
- 9- Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Rev. Clin Dermatol. 2016;34(4):487-494.
- 10- Liang J, Peng X, Zhou X, Zou J, Cheng L. Emerging Applications of Drug Delivery Systems in Oral Infectious Diseases Prevention and Treatment. Molecules. 2020;25(3).
- 11- Maureira N y otros. Susceptibilidad de Cepas de *Candida* Oral a Extracto Etanólico del Propóleo Chileno de Olmué Int. J. Odontostomat.,2017; 11(3):295-303.
- 12- Bengel, Wolfgang. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. Rev. Elsiever. 2010; 23(10):510-517.

- 13-Rebolledo Cobos, M. y col. Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Rev. Cubana de Estomatología 2020, 57(1).
- 14-Rodriguez M, y col. Estudio Comparativo: Prevalencia Patologías Bucales en Pacientes Pediátricos Oncológicos 1997 -2007. Int. J. Odontostomat. Jun 2010; 4(2): 14
- 15-Álvarez Gómez G y col. Alteraciones en la cavidad bucal en pacientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello. Medellín, Colombia. Rev. Odont. Mex Jun 2017; 21(2): 87-97.
- 16- Estrada Pereira, G. y col. Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico. MEDISAN [Internet]. Sep 2015; 19(9): 1080-1087.
- 17- Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. Clin Microbiol Infect. 2019 Jul;25(7):792-798.
- 18- Spampinato, C Leonardi, D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. Biomed Res Int 2013; 2013:204237
- 19- López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, et al. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en Candida albicans. Una revisión. Rev Biomed. 2016;27(3):127-136.
- 20- Muthular M, Passero P, Bálsamo, F y col. Efecto inhibitorio Efecto inhibitorio del dietilestilbestrol sobre aislamientos clínicos de *Candida albicans* sensibles y resistentes a los azoles. Rev Iberoam Micol. 2019;36(3):115–119
- 21- Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, y col. Comparison of epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of Candida dubliniensis and Candida albicans. FEMS Yeast Rev 2004; 4:369-76
- 22- Pontón, J. Ruchel, R. Clemons, K.V. Coleman, D.C., et al. Patógenos emergentes. Med. Mycol. 2000; 38 (1): 225–236.
- 23- Willis A, Coulter W, Sullivan DJ, y col. Isolation of *C. dubliniensis* from insulin-using diabetes mellitus patients. J. Oral Pathol. Med 2002; 29(2): 86–90.
- 24- Walker LA, Gow NA, Munro CA. Fungal echinocandin resistance. Fungal Genet Biol. Febr 2010;47(2):117-26.

- 25- Castillo-Martínez N, Mouriño-Pérez R, Cornejo-Bravo J M, y col. Factors related to oral candidiasis in HIV children and adolescents, species characterization and antifungal susceptibility. *Rev. chil. infectol.* Ago 2018; 35(4): 377-385.
- 26- Izquierdo G, Santolaya M E. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev. chil. infectol.* Febr 2014; 31(1): 73-83.
- 27- Zuza-Alves D L, Silva-Rocha W P, Chaves G M. Una actualización sobre *Candida tropicalis* basada en enfoques básicos y clínicos. *Frente. Microbiol.*, Oct 2017; 8 (1927): 1-25
- 28- Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.* Oct 2020;16(10): e1008921
- 29 - Eyre DW, Phil D, Sheppard A, et al. A *Candida Auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *N Engl J Med* 2018; 379:1322-31
- 30- Arenas G. *Micología Medica Ilustrada*, Internet, McGraw Hill Interamericana editores. 2014; V(20):1-18
- 31- Tiraboschi I N, Pozzi N C, Farías L, y col. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev. chil. infectol.* Oct 2017; 34(5): 431-440.
- 32- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1366-77.
- 33- Fernández, N. Un patógeno fúngico emergente multirresistente en Argentina. *Rev Arg de Micr* 2022; 54:261-262
- 34- Baquero , G A, Cuervo , J, Moscoso , E, y col. Heterogeneidad del tratamiento para candida parapsilosis en endocarditis micótica de válvula nativa. *Revista Repertorio de Medicina Y Cirugía*, 2021; 30(1), 53–58.
- 35- Gutiérrez-Romero F, Moreno-Sosa M, Padilla-Avalos C y col. Análisis Microbiológico del Fluido Crevicular para Determinar Presencia de *Candida albicans* en Bolsas Periodontales de Sujetos Adultos. *Int. J. Odontostomat.* Mar 2022; 16(1): 1-6.

- 36- - Lee Muñoz X, Cajas Cajas N, Gómez Carranza L, y col. Ocurrencia de levaduras del género *Candida* y estomatitis protésica antes y después del tratamiento rehabilitador basado en prótesis removible. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2015; 8(1): 31-37.
- 37- Hernández-Solís Sandra E, Rueda-Gordillo Florencio, Flota-Alcocer Alan D, Agullar-Ayala Fernando J, Rodríguez-Fernández María del S.C., Lama-González Esperanza M. Influencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de *Candida* spp. en la cavidad oral. *Rev. chil. infectol.* Jun 2016; 33(3): 293-297.
- 38- Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, Eraso E. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Mar 2019;24(2): e172-e180.
- 39- World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva. 2022