

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA



**COMPRESIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ESPECIES DE
CANDIDA EN MUCOSITIS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA
LITERATURA**

**KAREN GUIOMAR'S SILVA JIMENEZ
ESTUDIANTE BACTERIOLOGÍA**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE: BACTERIÓLOGA**

2022

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA



COMPRESIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ESPECIES DE
CANDIDA EN MUCOSITIS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA
LITERATURA

KAREN GUIOMAR'S SILVA JIMENEZ
ESTUDIANTE BACTERIOLOGÍA

Director
Dabeiba Adriana García Robayo

Co director
Fredy Gamboa Jaimes

Asesor
Jairo Bustillo

Par evaluador
Dra. Claudia Parra

Par Evaluador
Dra. Claudia Lamby

NOTA DE ADVERTENCIA

ARTÍCULO 23 DE LA RESOLUCIÓN Nº 13 DE JULIO DE 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia en especial a mi Madre,
Joseph , Juan y Daniela por todo su apoyo y
compresión.

A Dios por todo lo que me ha permitido en mi
vida.

Agradezco a mis tutores por su compañía y su
guía durante estos meses para la realización de
esta monografía.

Dedico esta monografía a mi padre y mi abuela
que ya no me acompañan, pero siempre soñaron
con verme profesional, por su acompañamiento en
toda mi vida hasta donde Dios les permitió
acompañarme.

TABLA DE CONTENIDO

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN**
- 3. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA INVESTIGACIÓN**
- 4. MARCO TEÓRICO**

4.1 Generalidades de *Candida*

4.1.2 Microbiota Oral

4.1.3 Taxonomía

4.2 Caracterización fenotípica y genética de *Candida*

4.2.1 Métodos Fenotípicos más utilizados para la identificación de *Candida*

4.2.2 Métodos Génotípicos más utilizados para la identificación de *Candida*

4.3 Patogénesis de *Candida*

4.4 Alteraciones asociadas a *Cándida*

4.5 Presencia de *Candida* en la cavidad bucal

4.6 Enfermedades orales asociadas a *Candida*

4.7 Papel de *C. albicans* en el cáncer oral

4.8 Mucositis en paciente oncológico

4.9 Fases de la Mucositis

5. OBJETIVO GENERAL

6. METODOLOGÍA

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES

10. BIBLIOGRAFÍA

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Factores que predisponen a la colonización e infección oral por *Candida*.

Tabla 2: Clasificaciones de Candidiasis

Tabla 3: Fases de la Mucositis oral.

Tabla 4: Clasificaciones de la Mucositis oral.

Tabla 5: Prevalencia, Descripción de métodos fenotípicos y genotípicos de *Candida* en mucositis oral.

Tabla 6: Posibles correlaciones entre los pacientes con MO y especies de *Candida*

Tabla 7: Posibles correlaciones entre los pacientes con MO y especies de *Candida*.

Tabla 8. Frecuencia de *Candida* en pacientes con Cáncer.

Tabla 9. Pacientes con Cáncer y mucositis oral con *Candida*

Tabla 10. Aislamientos de *Candida* spp y resistencia a fluconazol en 151 pacientes incluidos en la revisión

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Candidiasis oral.

Figura 2. La queilitis angular (rágades comisurales) suele ser simétrica

Figura 3. La estomatitis protésica de clase II de Newton se caracteriza por eritemas difusos.

Figura 4. Lesiones granulares características de una estomatopatía protésica de clase III de Newton

Figura 5. Glositis romboidal media (Colección Prof. Veltmann)

Figura 6. Diagrama PRISMA de inclusión de artículos al estudio

1. RESUMEN

Esta búsqueda se realizó en distintas bases de datos como Pubmed, Elsevier, Embase, Scielo, Scopus, con palabras un algoritmo de búsqueda. Esta revisión de literatura se hizo desde el año 2000 hasta el año 2022, por medio de documentos que permitieron dar cuenta de las diferentes causas, así como el porcentaje en las que hace presencia según su edad y descripción genética, asimismo es posible evidenciar como se ha generado el aumento del proceso de cáncer, en especie de *Candida* se ha determinado que tienen múltiples especies más de 100. La mucositis oral (MO) es una respuesta aguda al tratamiento que afecta a la mayoría de los pacientes que reciben RT por cáncer de cabeza y cuello (CCC). En pacientes que reciben un curso típico de RT de 6 a 7 semanas, la OM se presenta como eritema de la mucosa oral en las primeras 2 a 3 semanas de RT y progresa a ulceración y pseudomembranas a medida que aumentala dosis de radiación. Se recomienda finalmente hacer caracterización de *Candida* en pacientes con MO, debido a que el diagnóstico de *Cándida* se adjudica principalmente a *Candida albicans*. La aparición de resistencia a los fármacos antifúngicos, representa serias preocupaciones sobre la morbilidad y la mortalidad, repetimos la importancia de utilizar métodos útiles para reducir la colonización de *Candida spp*, así como la detección temprana de cepas de *Candida* resistentes a los medicamentos asociado a MO.

2. INTRODUCCIÓN

Diversos estudios determinan que el porcentaje de colonización en cavidad bucal por especies de *Candida*, oscila entre el 20% y el 50% en individuos sanos y es predominante en más del 60% de personas inmunosuprimidas (1). A la fecha, más de 150 especies de *Candida* se han descrito. La presencia de este hongo en boca se asocia con factores de riesgo como el consumo de tabaco, alteraciones de la dieta y el estado inmunitario del paciente que lo predispone a enfermedades orales como pre-malignidades y carcinomas entre otros (2, 3).

C. albicans es la especie más frecuente en candidemias en pacientes pediátricos, seguida de *C. parapsilosis* en neonatos y *C. tropicalis* en recién nacidos y niños con infecciones del torrente sanguíneo en algunas regiones de América Latina y el sur de Asia (8). Sin embargo, en cavidad oral son aún escasos los estudios sobre el papel de la *Candida* en el desarrollo de displasias y su progresión a tumores malignos y sigue siendo objeto de un debate considerable. La mucositis oral se asocia a pacientes que se encuentran en tratamiento con quimioterapia, debido a que la cavidad oral

es más susceptible a ataques directos e indirectos. Uno de los principales signos clínicos de la terapia citotóxica es inducida por radiación. Diversos estudios han demostrado que después de aproximadamente 2 semanas de terapia de irradiación, el número de especies de *Candida* aumenta considerablemente y la candidiasis oral concurrente con mucositis se suma a la incomodidad del paciente, lo que a menudo conduce a la interrupción de tratamiento (145). Por otro lado, altos niveles de levadura pueden persistir durante al menos 6 meses tras la finalización de la radioterapia (145).

El cáncer ha aumentado considerablemente y es en la actualidad, uno de los retos sanitarios más importantes a nivel mundial (3). En 2018 se estimaron alrededor de 18,1 millones de casos nuevos y 9,6 millones de muertes por cáncer (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel y Torre, 2018). El cáncer oral sigue siendo una enfermedad letal en más del 50% de casos diagnosticados anualmente ocupando el sexto lugar de cáncer más común en el mundo. La principal causa de su alta mortalidad es el diagnóstico tardío. En Colombia, cada año se diagnostican 4.000 nuevos casos, que originan un 2% de todas las muertes ocasionadas por cáncer (2,3). Aunque se han propuesto terapias alternativas contra el cáncer, tradicionalmente la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) son las más utilizadas (Arruebo et al., 2011). Se sabe que la RT es responsable de la erradicación de las células atípicas, pero también puede comprometer a las células sanas provocando diferentes complicaciones orgánicas, estas pueden ser locales o sistémicas lo que conlleva a debilitar aún más a los pacientes debido a la aparición de otros síntomas clínicos (Maase, 1994). Lo que nos motiva a evaluar y analizar la evidencia científica de literatura sobre la caracterización genotípica y fenotípica de *Candida* en Mucositis oral (1).

3. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA INVESTIGACIÓN

En más del 50% de los casos, los cánceres orales como los carcinomas están precedidos por lesiones pre-malignas subyacentes (2, 3). De hecho, el aspecto típico es la aparición de manchas blancas y rojas (leucoplasia/eritema) en la mucosa, que posteriormente evolucionan a úlceras y/o bultos. La tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 50 % y, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento tempranos en los últimos 20 años, no ha mejorado significativamente (2, 4).

El diagnóstico y tratamiento tardío del cáncer puede causar estragos en las estructuras orales y faciales, requiriendo reconstrucción con injertos autólogos mediante técnicas microquirúrgicas. Los tratamientos básicos son la cirugía y la radioterapia (9). La quimioterapia se utiliza en los estadios más avanzados como adyuvantes y cuidados paliativos, con o sin

radioterapia. Estos tratamientos al ser tóxicos para las células normales pueden tener efectos secundarios en la mayoría de los pacientes que los reciben, como son lesiones bucales y complicaciones sistémicas (11, 12, 13). La complejidad de estos enfermos, la severidad y las complicaciones orales derivadas de la RT han servido de argumento para sugerir la inclusión del odontólogo dentro del equipo multidisciplinario que trata a estos pacientes oncológicos (14,15).

La presencia en boca de *Candida spp* suele ser asintomática y se presenta entre el 20% y el 50% en individuos sanos (1), principalmente en niños y adultos jóvenes, sin embargo, esta prevalencia puede incrementarse en pacientes hospitalizados e inmunosuprimidos (1). La presencia de este microorganismo puede ir desde comensales inofensivos a microorganismos patógenos, debido a factores tanto del hospedero (susceptibilidad) como de la misma *Candida* (virulencia).

La patogénesis de *Candida* depende de su capacidad de invadir capas superficiales del epitelio además de la secreción de proteinasas candidiásicas (aspartil proteinasas secretadas) y lipasas principalmente en pacientes con un pH ácido en la saliva (2). Esta infección suele ser local y superficial, pero en pacientes gravemente inmunocomprometidos, puede llegar a ser sistémica (candidiasis invasiva) y se asocia con una alta mortalidad (4). Estas levaduras pueden adaptarse a diversas condiciones ambientales y adherirse a muchas superficies, incluyendo la dentina y los materiales de obturación radicular (7). Por otro lado, *C. albicans* puede producir enzimas hidrolíticas, experimentar una transición morfológica, formar una biopelícula y evadir y modular el sistema de defensa del hospedero (8).

Las principales manifestaciones orales (pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica crónica) de la candidiasis se han descrito (4). Además de una serie de lesiones relacionadas como estomatitis protésica, estomatitis angular, glositis romboidea mediana y eritema gingival lineal (3).

Varias investigaciones han documentado el aumento de las tasas de *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* en infecciones fúngicas locales y sistémicas. Algunas de estas especies son resistentes a los agentes antifúngicos (4). Además de la candidiasis de las mucosas, existen especies de *Candida* que parecen estar asociadas con las dos enfermedades infecciosas orales más comunes: la caries dental y la enfermedad periodontal. En estas enfermedades, *Candida* no ha sido clasificada como un patógeno principalcariogénico o periodontal. (3, 4). La evidencia actual sugiere que actúa en un papel complementario, posiblemente sinérgico, con los patógenos bacterianos clásicos (4, 5). *Candida spp* en conductos dentales infectados se encuentra en una prevalencia entre 0,5%-55% (6) y poseen factores de

virulencia que pueden desempeñar un papel importante en la aparición de patologías endodónticas (5).

Los métodos convencionales para la identificación de *Candida* se basan en propiedades morfológicas y fisiológicas. Sin embargo, la identificación precisa de todos los aislamientos de muestras clínicas suele ser compleja y requiere mucho tiempo (5). Por lo tanto, se han desarrollado varios sistemas comerciales rápidos, manuales y automatizados para identificar estos organismos, algunos de los cuales, pueden tener importantes problemas de sensibilidad (4, 5). Para superar estas limitaciones, se han desarrollado nuevas técnicas de tipificación molecular que permiten una identificación precisa y rápida de las especies de *Candida* (5).

La mucositis a menudo se asocia con la colonización por *Candida spp.*, presentándose principalmente en pacientes con cáncer que reciben radioterapia (Arrifin, Heidari, Burke, Fenlon y Banerjee, 2018); Varios estudios han encontrado una fuerte asociación entre Mucositis y micosis y el potencial de propagación sistémica de hongos conllevando a una alta mortalidad (Katagiri, Fukui, Nakamura y Tanaka, 2018; Ramla, Sharma y Patel, 2016), (Pfaller y Diekema, 2007). En condiciones de inmunosupresión, estas infecciones pueden volverse aún más graves a medida que se exacerba la patogenicidad de *Candida spp.* (Coenye, De Prajck, Nailis, & Nelis, 2011).

La mucositis oral puede ser muy dolorosa y puede afectar significativamente la nutrición, la ingesta de alimentos, el cuidado bucal y la calidad de vida. Las infecciones asociadas con lesiones de mucositis oral pueden conducir a una sepsis sistémica potencialmente mortal durante la inmunosupresión severa. (146) La mucositis oral de moderada a grave se asocia con infección sistémica y mortalidad relacionada con el trasplante. En pacientes con neoplasias hematológicas que recibieron trasplante alogénico de células hematopoyéticas, se encontró que la mayor gravedad de la mucositis oral se asoció con una mayor necesidad de nutrición parenteral total y administración parenteral, más días de tratamiento anestésico, más días febriles y mayor incidencia de infección, aumento en la duración de la estancia hospitalaria aumenta, y del costo total de la hospitalización (el aumento. de la duración promedio de la hospitalización fue significativamente mayor durante los ciclos de quimioterapia con mucositis) (146).

Por otro lado, la mayoría de los pacientes que reciben radioterapia para el cáncer oral no pueden continuar con la alimentación oral debido al dolor de la mucositis y, a menudo, reciben nutrición a través de una sonda de gastrostomía o una vía intravenosa. Se ha demostrado que los pacientes con mucositis oral tienen más probabilidades de experimentar dolor intenso y perder un 5 % o más de su peso corporal (146). En un estudio, aproximadamente el 16 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron radioterapia fueron hospitalizados por mucositis (146).

Además, el 11 % de los pacientes que recibieron radioterapia por cáncer de cabeza y cuello interrumpieron la radioterapia de forma inesperada debido a una mucositis grave. (146)

La finalidad de esta revisión integradora es mostrar evidencia científica existente sobre el reconocimiento microbiológico (genotípico y fenotípico) de especies de *Candida* y su comprensión clínica en mucositis.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Generalidades de *Candida*

Candida es un microorganismo oportunista perteneciente al grupo de las levaduras, del que se han identificado más de 150 especies. En humanos, forma parte del microbiota de la piel, tracto gastrointestinal y genitourinario (Maureira et al. 2017).

Candida es la levadura más común aislada de la cavidad oral y se ha informado en el 70% de los individuos sanos (Mun et al., 2016). Es un saprófito oral común; que pueden formar biopelículas, como estrategia de supervivencia en el entorno oral (5). Además de formar biopelículas, este género es capaz de producir exoenzimas, proteasas y metabolitos para adherirse a las células epiteliales e inhibir la función de las células polimorfonucleares (Petrovic et al., 2015). La *Candida* es microorganismo endógeno en una variedad de órganos, que pueden pasar de un estado simbiótico inofensivo a uno patógeno (Plaseno, Omán, 2015).

En infecciones orales causadas por especies de *Candida* se encuentran *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* entre otros, al cambiar, por ejemplo, el estado inmunológico del hospedero puede llegar a causar afecciones importantes debido a su virulencia, como es, evitar la fagocitosis, y expresión de enzimas que inactivan fármacos antifúngicos y destruyen el tejido (10, 13).

La candidiasis clínica de la mucosa oral se manifiesta como una infección superficial (11, 13), y en la mayoría de los casos, aparece con manchas blancas. Los factores predisponentes de la candidiasis son el uso a largo plazo de antibióticos, uso continuado de prótesis dentales con mala higiene oral o desajustadas, uso de corticoides, inmunosupresión y VIH (10).

4.1.2 Microbiota Oral

El microbiota oral es un término que abarca toda la comunidad ecológica entre microorganismos patógenos, comensales y simbióticos que se encuentran en boca. Nuestros cuerpos están formados por alrededor de un billón de células, de las cuales alrededor de 100 millones es representado por bacterias que conviven con cada individuo. El microbiota oral constituye el 26% del microbiota total en el humano. En boca encontramos uno de los ecosistemas más diversos de todo el cuerpo, compuesto por bacterias, hongos, protozoos y virus que viven todos ellos en equilibrio, en condiciones saludables y siempre que la susceptibilidad del huésped no se vea afectada. En la boca, todas las superficies están

recubiertas por el microbiota, la cual al volverse patógena produce infecciones que pueden desencadenar ciertas enfermedades infecciosas bucodentales, como la caries dental, la periodontitis y la endodontitis entre otras.

4.1.3 Taxonomía

La *Candida* pertenece al reino hongo, a la división Deuteromycota, a la clase Blastomycetes, a la familia *Cryptococcaceae*, al género *Candida* y diversas especies entre las que se destaca *C. albicans* como la más frecuente y virulenta.

• 4.2 Caracterización fenotípica y genotípica de *Candida*

En algunos casos, el diagnóstico de candidiasis se vuelve bastante complicado y difícil porque los pacientes tienen diferentes signos y síntomas dependiendo de las condiciones de este (Martins, Ferreira, Barros, Silva y Henríquez, 2014). A continuación, mencionaremos algunas herramientas fenotípicas y genotípicas.

4.2.1 Métodos Fenotípicos más utilizados para la identificación de *Candida*

• Formación de Clamidosporas, tubo germinativo

La prueba del tubo germinativo es de bajo costo, eficiente y un procedimiento sencillo para la identificación de *Cándida albicans* y *no albicans*. (Hoppe y Frey, 1999; Guzel et al, 2011) (18)

Esta se basa en la observación de estructuras de *Candida* en forma de tubo llamadas tubos germinales, cuando estos microorganismos son incubados en suero a temperaturas de 37°C dentro de 2 a 4 horas. (Hoppe y Frey, 1999; Cardenas et al, 2004) (18) El tubo germinativo o pseudofilamento es una extensión no séptica de la levadura, que se diferencia de las verdaderas hifas, por la ausencia de aberturas al final de esta. La prueba *in vitro* garantiza una rápida identificación, y puede realizarse en cultivos primarios o purificados. Esta técnica puede verse afectada por la temperatura, la concentración del inóculo, la composición del medio, las especies y cepas de *Candida* (Mackenzie, 1962), el pH (Pollack y Hashimoto, 1987) (18) y la contaminación bacteriana (Purohit et al., 1977). Un resultado positivo puede darse principalmente en *C. albicans*, pero también en *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. (Bowman y Aearn, 1975; (Sullivan et al., 1999; Gutierrez et al., 2002 año; Kim et al., 2002;)

• Asimilación de carbono y nitrógeno

La asimilación del sustrato se basa en el crecimiento del organismo en presencia de sustancias químicas. Un sustrato puro y ampliamente utilizado para la determinación de levaduras y hongos levaduriformes. La capacidad de un aislado dado para absorber un grupo específico de carbohidratos como única fuente de carbono, utilizado tradicionalmente para identificar *Candida*. La popularidad de esta prueba se debe a la relativa simplicidad del método, su bajo costo y la disponibilidad de protocolos estándar. (Latush et al., 1997), (18).

Las propiedades anabólicas se pueden determinar mediante dos métodos: El primero sobre un agar y el segundo en tubos de ensayo, los cuales contienen nutrientes esenciales además del carbono (Silverman et al., 1990); (Fenn et al., 1994) (Silverman et al., 1990), (18).

• Fermentación de Carbohidratos

Las pruebas de fermentación generalmente se realizan en medio líquido y se basan en producción de ácido y/o dióxido de carbono (Roberts et al., 1976). Si bien la fermentación de carbohidratos es una prueba útil para diferenciar las especies de *Candida*, esta prueba se considera menos sensible y por lo tanto menos confiable que la prueba de asimilación de carbohidratos (Silverman et al., 1990). Las pruebas de fermentación requieren mucho tiempo y trabajo, especialmente en los laboratorios de investigación (Williams y Lewis, 2000), (18).

Se han desarrollado varios sistemas de diagnóstico comercialmente simplificados basados en la prueba del tubo germinal, la formación de clamidosporas y la asimilación de azúcar. Estos métodos comerciales a menudo son una versión más pequeña de las pruebas convencionales, lo que permite una identificación más conveniente y rápida de las especies de *Candida* (Nara Hellen Campanha, 15-Apr-2013), (18).

• Sistema ID 32C

El sistema de identificación 32C (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) es ampliamente utilizado como sistema de referencia, cuenta con una precisión de más del 92% después de 48-72 horas de incubación (Buchaille et al., 1998; Ramani et al., 1998). El sistema contiene una base de datos de 63 especies diferentes e incluye una tira de plástico desechable de 32 pocillos para 29 pruebas. (Ramani et al., 1998; Cardenas et al., 2004), (18).

Según Pincus y colaboradores en el 2007, Pincus et al (2007) la determinación correcta puede oscilar entre 88,5% y 98,0% en comparación con los métodos convencionales. Datos de Ramani y otros (1998) mostró que ID 32C era tan eficaz como API 20C en la identificación de levaduras y patógenos similares aislados en un laboratorio clínico. Por

otro lado, estudios recientes han mostrado una baja tasa de reconocimiento de ID 32C en comparación con otros sistemas bioquímicos (Auxacolor et al. Vitek 2 YST) y espectrometría de masas (Costa et al., 2010; Seyfarth et al., 2011), (18).

• Sistema API *Cándida*

El sistema *Candida* API (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) se basa en la detección reacciones enzimáticas y acidificación de azúcares. El sistema consta de una cinta de 10 tubos, que permite: 12 pruebas de identidad: 5 pruebas de acidificación de carbohidratos y 7 pruebas de enzimas (Fricker-Hidalgo et al. 1996; Campbell et al. 1999). Está diseñado para identificar 15 tipos de levaduras (Fricker-Hidalgo et al., 1996; Campbell et al., 1999). Las reacciones se pueden interpretar a simple vista, por un cambio de color espontáneo sin la adición de reactivos, como en múltiples sistemas API. Según Fricker-Hidalgo et al (1996), la sensibilidad del sistema *Candida* API con y sin pruebas adicionales es de 97,4% y 75,2% respectivamente. Las especies con mayor probabilidad de ser detectadas correctamente por este sistema son *C. tropicalis* (86,7%), *C. parapsilosis* (89,7%), *C. lusitaniae* (91,2 %), *C. glabrata* (96,8 %), *C. albicans* (96,9%), *C. guilliermondii* (100%) y *C. kékfir* (100%).

CHROMagar *Candida*

Es un medio selectivo y diferencial, para el aislamiento de tres especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* (Hoppe i Frey, 1999; Horvath i in., 2003). Después de 24-48 horas de incubación (35°C o más), las colonias se observan de colores, debido a la escisión de los sustratos cromogénicos por enzimas específicas de la especie. (Bauters y Nelis, 2002). El uso de este entorno es beneficioso para facilitar la detección de especies específicas a partir de una mezcla de estas en una muestra. (Campanha et al., 2005). El color de las colonias de *C. albicans* es verde-azul, *C. tropicalis* es azul metalizado con halo rosa y *C. krusei* es rosa. Otras especies forman colonias enteras de color blanco a rosa intenso (Horvath et al., 2003). Además, los informes sugieren que la especie *C. dubliniensis* se observa de color verde oscuro, pero pueden llegarse a confundir con colonias de *C. albicans* (Willingner et al., 2001; Gutiérrez et al., 2002; Campanha et al., 2005) (Schoofs et al., 1997), (Campanha et al., 2005), (18).

• Sistema Vitek YBC y sistema Vitek 2 ID-YST

El Sistema Vitek desarrollado (bioMérieux Vitek, Inc., Hazelwood, MO, EE. UU.), es automatizado para la detección rápida e identificación directa de bacterias directamente en muestras de orina. Luego, el sistema se modificó y se implementó en un laboratorio clínico, como Sistemas Bacterianos Automatizados (AMS) (St Germain y Beauchesne, 1991) (Pfaller et

al., 1988; el-Zaatari et al., 1990; Fenn et al., 1994) útil para identificar 27 especies de levadura de importancia médica. El gráfico de bioquímica de levadura (YBC) es uno de los paquetes de la prueba, que consta de una computadora programada, un lector de incubadora submódulos, módulos de estampado e impresoras (Fenn et al., 1994), (18).

Aislamientos clínicos generalizados policlínicos como *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* ha sido equiparada con alto nivel de confianza (86% a 99.2%) usando el sistema Vitek YBC (Pfaller et al., 1988; el-Zaatari et al., 1990; Dooley et al., 1994). Las tasas de reconocimiento del sistema global oscilan desde el 83 % hasta el 98%, (Oblack et al. 1981; Pfaller et al. 1988; Fenn et al. 1994). Aunque el-Zaatari et al (1990) y mostró una precisión del 94,1% para aislamientos raros (Dooley et al 1994). Las ventajas del sistema son el tiempo mínimo de preparación y la inoculación automática del sustrato (18).

• Prueba de opacidad de Tween 80

La prueba de turbidez Tween 80, se utiliza para determinar la actividad lipolítica de varias bacterias. (Sierra, 1957) y diferentes especies de *Chrysosporium* (Calvo et al., 1991). Las especies patógenas de *Candida* también secretan enzimas lipolíticas como las esterases (Wills, 1965) y las fosfolipasas (Ghannoum, 2000) y se ha sugerido como una prueba útil para distinguir entre diferentes especies de *Candida* (Slifkin, 2000; Dostal et al., 2003). Cuando se liberan ácidos grasos liberado por enzimas fúngicas unidas al calcio, se forman cristales insolubles alrededor del sitio de inoculación (Slifkin, 2000) (Sierra, 1957; Slifkin, 2000), (18).

4.2.2 Métodos Genotípicos más utilizados para la identificación de *Candida*

• PCR Multiplex

Estudios recientes han demostrado que la PCR Multiplex es más sensible y específica en la identificación rápida y simultánea de hongos patógenos más comunes (Luoy Mitchell, 2002; Lau et al., 2008). Esta técnica incorpora diferentes cebadores específicos de especies en un solo tubo de PCR, lo que es clínicamente beneficioso. El problema más común es hibridación entre diferentes secuencias de cebadores. (115)

Carvalho et al (2007) describieron una estrategia de PCR multiplex que permitió la identificación de ocho especies de *Candida* clínicamente significativas, en particular *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. dubliniensis*. (115). La PCR multiplex se basa en la amplificación de dos fragmentos de ITS1 e ITS2 cebadores específicos de levadura y ocho cebadores específicos de especie en una reacción de PCR. Según los autores, este método se

utilizó para determinar la especie de *Candida* desde la muestra clínica con alta especificidad y sin necesidad de su aislamiento directamente de muestras clínicas. (115)

Este método es simple, específico y sensible, con un límite de detección de unas 2 células/ml durante 5 h. Además, puede diferenciar entre especies individuales de *Candida* en infecciones polimicóticas para la relación máxima es 1:10 (116).

En un estudio de Romeo et al (2009) probaron un protocolo de PCR multiplex en donde identificaron *C. glabrata*, *C. nivariensis* y *C. braccarensis* en 81 aislamientos de *Candida* con un 100 % de sensibilidad (sin falsos negativos) y especificidad 100% de especificidad (sin falsos positivos). Arancia y otros (2009) señalan que la PCR multiplex utiliza diferentes pares de cebadores de PCR dirigidos a sus genes MP65, que codifican manoproteínas y pueden identificar el ADN de las especies de *Candida* (100 % positivo) con alta especificidad (117).

- **PCR anidada**

El método de PCR anidado fue adaptado para su uso en la detección de especies de *Candida* por Bournoux *et al.* (1999) y Kanbe *et al* (2002). Este método incluye dos conjuntos de cebadores para la amplificación específica de *Candida spp.*, utilizado en dos ciclos de PCR consecutivos para aumentar la especificidad y la sensibilidad de la identificación de *Candida*. En primer lugar, los cebadores externos se dirigen a una región de amplificación más amplia, a esto le sigue la amplificación real de la secuencia diana utilizando el producto de la reacción anterior. La PCR anidada se considera una técnica muy específica porque si se amplifica el fragmento de PCR incorrecto en el primer paso, existe una posibilidad muy pequeña de que esta región sea amplificada nuevamente por un segundo par de cebadores. Cabe señalar que la segunda ronda de cebadores se diseña cuidadosamente para evitar interferencias (Bournoux *et al.*, 1999). La especificidad fue del 100 %. Kanbe *et al* (2002), (18).

- **PCR en tiempo real**

La PCR en tiempo real (RT-PCR) es una variante de la técnica de PCR estándar que permite la cuantificación en tiempo real del ADN amplificado en cada ciclo de PCR (Trtkova y Raclavsky, 2006). Hay varios métodos de fluorescencia que se pueden aplicar a la PCR en tiempo real y se pueden dividir en dos grandes categorías según el tipo de compuesto de fluorescencia y su comportamiento en el proceso. Por lo tanto, la amplificación se puede monitorear con sondas hibridadas específicamente con partículas de amplicón recién formadas o mediante la tinción de tintes de doble cadena recién formados (como SYBR Green I, BEBO) o LC Green) (Trtkova y Raclavsky, 2006). Según Trtkov y Raclavsky (2006), el

uso de una sonda aumenta la especificidad de la PCR porque se requiere una similitud de secuencia adicional entre el amplicón y la sonda para informar una amplificación exitosa, como el caso de las sondas TaqMan (*Perkin-Elmer Corp., Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.*), cuya principal ventaja es su capacidad para identificar rápidamente varias especies de *Candida*, incluidas *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr* y *C. glabrata* (*Guiver et al., 2001; Yeo y Wong, 2002; Souza et al., 2012*), (18).

• MALDI-TOF

La desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS), es una técnica molecular no basada en la PCR. Ha surgido como una alternativa rápida, fiable y rentable para la identificación de levaduras, convirtiéndose en una herramienta potente y gradualmente disponible en los laboratorios de microbiología clínica (*Dhiman et al, 2011; Spanu et al, 2012*).

Este método se basa en la generación de "huellas proteicas" de los microorganismos que se comparan con los espectros de referencia de una biblioteca bien caracterizada (*Dhiman et al, 2011*). Los procedimientos operativos han sido descritos en detalle por *Timmins et al (1998)*. En resumen, los hongos se someten a una degradación térmica por pirólisis de punto Curie. Las pequeñas moléculas resultantes se escinden en sus puntos más frágiles produciendo fragmentos volátiles (pirolizado) (18) de forma seguida un espectrómetro de masas puede separar los componentes del pirolizado en función de su relación masa-carga para producir un espectro de masas de pirólisis. Por lo tanto, este espectro puede ser analizado como una huella química de la levadura. Esta técnica ha sido especialmente eficaz para la comparación entre cepas de una diversidad de microorganismos de importancia médica (*Timmins et al, 1998*), (18).

• 4.3 Patogénesis de *Candida*

C. albicans coloniza la mucosa oral del 5-50% de los individuos sanos (143). La candidiasis oral está predispuesta al uso de corticosteroides, que es más común en pacientes que reciben quimioterapia por linfoma y neoplasias malignas hematológicas, en pacientes sometidos a trasplante y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Clínicamente, las personas con inmunidad mediada por células reducida a *Candida* inevitablemente desarrollan candidiasis oral. Además, la enfermedad se diagnostica con frecuencia en condiciones inmunosupresoras, especialmente cuando los recuentos de linfocitos T CD4(+) están reducidos (35). Estos datos sugieren un papel importante para la inmunidad mediada por células en esta enfermedad. La experiencia clínica muestra que la candidiasis oral es más común en pacientes con VIH

que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, trasplante de órganos o linfoma. (143).

Una posible explicación es que las defensas locales del huésped se ven afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un hallazgo interesante fue que se observó un patrón de citoquinas Th2 en individuos VIH (+), que fue más pronunciado en pacientes con candidiasis oral. El patrón de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) parece ser el resultado de la disminución de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12 e IFN-g) en lugar de Th2-factor de células tipo aumentado. Alternativamente, esto puede verse afectado por la virulencia de *Candida*. El papel de las respuestas humorales en la candidiasis oral solo se ha estudiado en personas con VIH (+). Los anticuerpos IgA específicos contra *Candida* pueden ser normales o estar elevados en la saliva de personas con VIH(+)(143). Estos anticuerpos específicos no parecen proteger a estos individuos de la candidiasis oral. En cuanto a la función celular, no se ha estudiado la resistencia innata de la mucosa oral (LPMN, macrófagos, células NK) (143).

Sin embargo, las observaciones clínicas sugieren que la candidiasis oral es extremadamente común en individuos neutropénicos. Por otro lado, existen datos sobre los efectos de los componentes antibacterianos asociados a la saliva. Con respecto a *Candida* en particular, se ha demostrado que los componentes anti-*Candida* están presentes en la saliva de individuos normales, mientras que estos componentes están reducidos o ausentes en individuos VIH (+). Además, las células epiteliales orales representan el mecanismo de defensa innato del huésped. Actualmente, no está claro si la actividad anti-*Candida* de estas células está regulada en condiciones inmunosupresoras (143).

Las principales defensas a nivel de la mucosa oral incluyen barreras epiteliales físicas, péptidos antimicrobianos linguales (defensinas con efectos antibacterianos de amplio espectro), IgA secretada, diferentes factores salivales (lisozima, histonas, lactoferrina, etc.). junto con el flujo salival y la resistencia (143). El más mínimo cambio parece ser suficiente con *C. albicans* causa una infección local limitada al revestimiento de la boca que, en casos graves, puede extenderse a la garganta, el esófago e incluso propagarse. (143).

Como comensal oral, *C. albicans* puede adherirse a las proteínas salivales y bacterias en la boca para evitar que se eliminen del área. Varios mecanismos están involucrados en estas interacciones. Micro y macroaglutinación de aislados de *C. albicans* con *Streptococcus sanguis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus amylovorus* y *Bacteroides gingivalis* (143). En general, la asociación con especies bacterianas distintas del *estreptococo*

es sensible al tratamiento térmico bacteriano y a la inhibición por carbohidratos, por lo que se sugiere una interacción similar a la de las lectinas con los carbohidratos presentes en las bacterias para estas especies superficie (143).

C. albicans también puede cruzarse con *S. Gordonii* (143) y esta interacción parece ser común a los hongos, ya que muchas cepas son capaces de asociarse con esta bacteria (143). La adhesina de unión que se ha propuesto para esta bacteria es un oligosacárido complejo

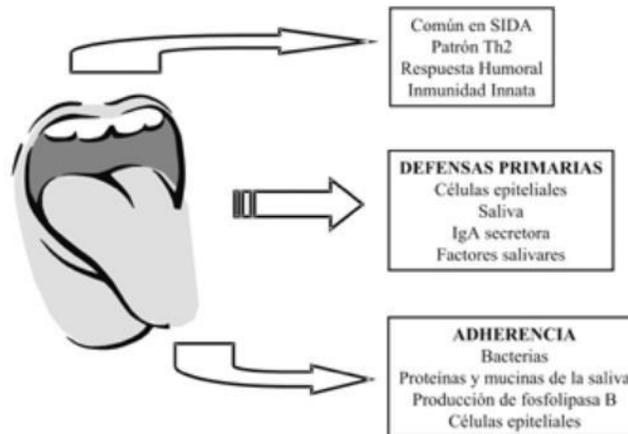
Esto se ha demostrado en experimentos realizados con anticuerpos contra el polisacárido de la pared de *S. gordonii* que inhibe la adhesión, y el propio polisacárido inhibe la adhesión. Este polisacárido contiene ramnosa, glucosa, N-acetilgalactosamina y N-acetilglucosamina, y su unión no es inhibida por los azúcares contenidos en el polisacárido, así como por la fucosa y la manosa (143). Por otro lado, es notable que los polisacáridos bacterianos contengan ciertos azúcares que son reconocidos por un aglutinante similar a la lectina. La saliva protege al huésped de la invasión. *C. albicans* puede unirse a una variedad de proteínas salivales, aunque se sabe poco sobre los componentes de la pared celular involucrados en esta unión. La investigación sobre este tema sugiere que los componentes de carbohidratos de las manoproteínas pueden estar involucrados en el proceso de unión (143).

Las proteínas salivales ricas en prolina promueven la unión, y las mucinas presentes en la saliva de las glándulas sublinguales y sublinguales se unen tanto al esmalte como a las fases fibrosas de *C. albicans*. Hoffman y Haidaris (143) investigaron la asociación de microorganismos en la fase de levadura con proteínas salivales humanas y de ratón. Unión específica a la mucina MG2 en la saliva humana y la fracción ácida de la mucina submandibular de rata, RSMG. La adhesión de *C. albicans* a las células epiteliales orales promueve la invasión y puede considerarse el primer paso en la patogenia de la enfermedad. Algunos tipos de adhesinas participaron en este proceso, y de ellos interactúan con la lectina, entre la proteína del *Candida* de Mananoproteína y el receptor y las partes de carbohidratos en la superficie de la célula huésped de las células (143)

No hay evidencia de compuestos de microorganismos in vivo con glucósidos específicos del hospedero, pero si hay una correlación clínica, que la candidosis oral es mucho más elevada en pacientes descritos como no secretores (individuos que presumiblemente no secretan receptores) en comparación con individuos que secretan receptores (143). La correlación incluida en el hecho de que la saliva de los secretores contiene receptores que evitan la adhesión de microorganismos de la mucosa; A partir de ahí, la baja frecuencia de la enfermedad. Además, los estudios de Barrett-Bee

et al. (143) indica que existe una correlación entre las habilidades de *C. albicans* se une a las células epiteliales y produce fosfolipasa B, pero otros estudios han demostrado que esta enzima no afecta directamente esta capacidad. Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados.

Figura 1: Candidiasis oral (143)



4.4 Alteraciones asociadas a *Cándida*

• **Queilitis angular (boqueras, queilitis angular infecciosa):** La queilitis angular se debe en mayor manera a una infección fúngica en adultos, mientras que en niños estos microorganismos suelen ser bacterias (cocos) (100). La infección se ve favorecida por la formación de pliegues por pérdida de dimensión vertical (pigmentación, relación vertical reducida), lo que a su vez conduce a una mayor hidratación de la piel. Otros factores, como la deficiencia de vitaminas o de hierro, también pueden desempeñar un papel. Esta condición se caracteriza por la presencia de llagas de color rojo brillante, generalmente bilaterales, en las comisuras de la boca (Fig. 2). La queilitis angular se observa a menudo en asociación con candidiasis atrófica crónica.



Figura 2. La queilitis angular (rágades comisurales) suele ser simétrica. (100)

• **Estomatitis Protésica:** La identificación de *Candida* permite asignar lesiones de muchas formas de estomatitis a una de las categorías histológicas específicas asociadas con *Candida*. En la mayoría de los casos, se trata de una candidiasis atrófica crónica. La mucosa que cubre la dentadura está eritematosa. Hay tres tipos:

- Newton tipo I: inflamación circunscrita, hiperemias puntiformes, presencia de manchas rojas que rodean a los conductos excretores de las glándulas salivales
- Newton tipo II: eritema difuso, afectan exclusivamente a la mucosa cubierta por la prótesis (figura 3)
- Newton tipo III: mucosa hiperémica con superficie granular o nodular (figura 4)



Figura 3. La estomatitis protésica de clase II de Newton se caracteriza por eritemas difusos. (100)



Figura 4. Lesiones granulares características de una estomatopatía protésica de clase III de Newton. (100)

• **Glositis romboidal media:** Un rasgo característico de la glositis mediastínica romboidal es el área escamosa medial de la lengua (Figura 5). Este cambio se clasifica como candidiasis crónica atrófica localizada. (100)

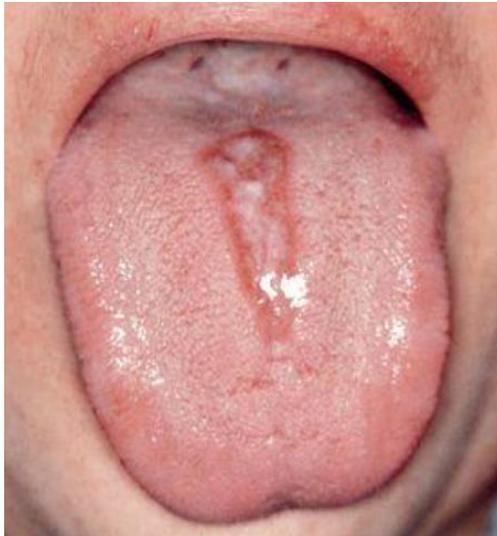


Figura 5. Glositis romboidal media (Colección Prof. Veltmann). (100)

- **Candidiasis en mucosas dañadas:** La candidiasis secundaria también puede presentarse en mucosas con cambios previos (leucoplasia, liquen plano oral, lupus eritematoso). La leucoplasia con sobreinfección por *Candida* representa un mayor grado de malignidad. Sin embargo, no se sabe si *Candida* causa leucoplasia (candidiasis proliferativa crónica) o si se trata de una sobreinfección de una lesión mucosa previa (100).
- **Lesiones orales en la candidiasis mucosa crónica:** Los cambios que aparecen en la boca como signo de candidiasis generalizada deben ser tratados por un dermatólogo o médico de familia. Suelen basarse en una inmunodeficiencia acompañada de disfunción de los linfocitos T. Las lesiones se caracterizan por cambios hiperplásicos asociados a manchas blancas que no se pueden eliminar con gasas y fisuras profundas (100).

4.5 Presencia de *Candida* en la cavidad bucal

La mayoría de los autores coinciden en señalar que la colonización de la cavidad oral por hongos, más concretamente por *Candida albicans*, es frecuente principalmente en adultos mayores en hasta un 65%. Los factores que afectan el estado de portador incluyen la edad, el género, los cambios en la cantidad y calidad de la saliva, el uso de agentes reparadores de la mucosa, el tabaquismo, el estado de salud, los cambios inmunitarios o endocrinos subyacentes y ciertos medicamentos. Los sitios anatómicos afectados son generalmente el surco de la lengua, paladar y mucosa bucal (119).

Con relación a la edad, se sugiere que, en neonatos la presencia de *Candida* es relativamente baja (16%), aumenta en los primeros 18 meses de vida (44%), disminuyen en la infancia (6%) y vuelven a aumentar en la

edad adulta, especialmente en la vejez, esto posiblemente debido a otros factores como: babeo, presencia de prótesis removibles, alteraciones en el sistema inmunológico y/o endocrino y polimiositis (119).

En personas con alteraciones en el sistema inmunitario como es el caso de personas infectadas por VIH, *Candida albicans* presentó mayor adherencia y producción de aspartil proteasa, lo que indica un estado altamente virulento (75). Además, la virulencia de *Candida* en pacientes VIH positivos asintomáticos varía independientemente del recuento de CD4+ [121]. Para el caso de pacientes con prótesis orales, este hongo produjo cantidades significativamente altas de hidrolasa, formaron micelio y mayor adherencia en comparación con sujetos sanos (59).

Generalmente las infecciones fúngicas son causadas por *C. albicans* (más del 50 %), aunque otras especies pueden también estar presentes como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. cruzi*, *C. lusitania*, *C. gillette*, *Candida kefir*, *Candida famata*, *Candida zeera*, *Candida zeylanoides* y *Candida dubliniensis* (118).

Por otra parte, los recuentos de *Candida* en individuos inmunocomprometidos suelen ser altos y pueden aumentar aún más durante la infección. Por ejemplo, los pacientes con VIH pueden tener 10^3 y 10^4 células de *Candida* por ml de saliva mientras que los no tratados este puede aumentar a $>10^4$ (63). Para usuarios de prótesis el recuento puede estar por el orden de $> 10^3$ *Candida* por ml de saliva en el 58% de los pacientes (58,59,61). Sin embargo, el umbral para distinguir una infección verdadera es controvertido, algunos autores sugieren que niveles superiores a 400 UFC/ml se considera patogénico (72). Epstein et al. 1980,71)

Xu y Hu (1993) informaron un recuento de *Candida* de 200 UFC como punto de corte para la infección por *Candida* (72). Tooyama y colaboradores, sugieren que en personas sanas los recuentos de este hongo deben estar hasta en 10^3 UFC/ml en saliva sin signos ni síntomas (73). Zhou y colaboradores establecen como umbral 270 UFC/mL (74). La diferencia en estos resultados podría deberse a métodos de muestreo, uso de enjuagues bucales concentrados o los métodos utilizados (73).

En las últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia de infecciones fúngicas. Principalmente relacionado con el aumento en el número de pacientes con sistema inmunitario debilitado, uso intensivo de antibacterianos, uso de inmunosupresores, procedimientos diagnósticos invasivos y nutrición parenteral. Muchos de estos tratamientos llegan a presentar efectos secundarios debido a la infección oportunista (118).

La saliva juega un papel importante en el mantenimiento de la salud oral,

hidrata los labios y elimina mecánicamente las bacterias y los restos de comida a través del flujo continuo y la deglución. Por lo tanto, la cantidad de saliva es muy importante como primera línea de defensa. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello durante la radioterapia a menudo experimentan desequilibrios microbianos orales y disminuyen su flujo salival, lo que aumenta la incidencia de infección por *Candida*, como *C. albicans* y no *albicans*, las cuales pueden permanecer en fase estacionaria en la saliva sin la adición de glucosa durante más de 400 horas (24-28,31).

Algunas moléculas presentes en saliva como las mucinas, la fibronectina, la proteína rica en prolina y la IgA secretada inducen aglutinación y adhesión de los microorganismos, mientras que las mucinas, la histidina, las alfa y beta defensinas, la lactoperoxidasa, la lactoferrina y la lisozima tienen actividad antibacteriana y en algunos casos antifúngica (32-37). Por ejemplo, las defensinas son capaces de reconocer las paredes celulares de los hongos y destruirlas a través de la permeabilidad de la membrana (38,39), principalmente las hBD-2 y hBD-3 actúan contra hifas de *Candida albicans* (40). Se sabe que la catelicidina LL-37, un péptido antimicrobiano producido por las células epiteliales orales interactúa con los componentes de la pared celular de *Candida albicans*, como la quitina, el glucano y el manano (42).

En la tabla 1, se resumen los factores que predisponen a la colonización e infección oral por *Candida* (38).

Tabla 1. Factores que predisponen a la colonización e infección oral por *Candida* (38).

Factores locales y Hábitos	
<ul style="list-style-type: none"> • Hiposalivación • Mala higiene bucal • Mala higiene en la dentadura y dormir con ella • Prótesis orales colocadas debido a la cirugía oral • Caries dental no tratada • Tabaco • Microtraumatismos • La infancia y la tercera edad 	
Factores sistémicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia y cánceres de cabeza y cuello • Enfermedades malignas • VIH • Diabetes Mellitus • Anemia y falta de hierro • Síndrome de Down • Desnutrición • Neutropenia • Receptores de trasplantes 	
Medicamentos	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso prolongado de antibióticos • Uso de corticoides • Quimioterapia citotóxica para cánceres • Otros fármacos inmunosupresores 	

• 4.6 Enfermedades orales asociadas a *Candida*

El cuadro clínico de la candidiasis es diverso y se utilizan muchas clasificaciones diferentes. Un mismo paciente puede presentar varias manifestaciones clínicas diferentes. Distinguir entre formas agudas y crónicas no siempre es fácil, especialmente en pacientes infectados por el VIH. En la tabla 2 se presentan las clasificaciones de las candidiasis

Tabla 2: Clasificaciones de Candidiasis (100)

1. Forma Aguda
<ul style="list-style-type: none">- Pseudomembranosa: el hongo <i>Candida albicans</i> se acumula en el revestimiento de la boca. Esta afección se manifiesta como lesiones blancas cremosas que, por lo general, aparecen en la lengua o en las mejillas internas.- Eritematosa: Su manifestación se genera por medio del dolor de la lengua por la ausencia de papilas filiformes también en el paladar y en la mucosa yugal.
2. Formas crónicas
<p>La candidiasis mucocutáneacrónica es una infección recurrente o persistente debida a defectos heredados en los linfocitos. Pueden desarrollarse trastornos autoinmunitarios y endocrinos en su forma recesiva. El diagnóstico se basa en la identificación de infecciones por <i>Candida</i> recurrentes e inexplicables.</p> <ul style="list-style-type: none">- pseudomembranosa- eritematosa- hiperplásica
3. Alteraciones asociadas a <i>Cándida</i> : infección por hongos, mientras que en los niños el microorganismo causal suelen ser <i>streptococos</i> .
4. Lesiones orales en candidiasis mucocutáneas sistémicas: déficit inmunitario acompañado de un trastorno funcional de los linfocitos

Los diferentes cuadros clínicos se basan en la mucositis inducida por *Candida*, que presenta dos formas histopatológicas básicas: no invasiva e invasiva. En la forma no invasiva, muchos microorganismos se encuentran en la superficie del epitelio. La segunda forma se caracteriza por la formación de hifas que penetran la membrana celular de las células epiteliales. Las blastosporas no pueden penetrar las células epiteliales, sino solo los extremos distales de las hifas alargadas. (100) A continuación se enfatiza en las formas agudas y crónicas.

- **Conformación Pseudomembranosa:** La forma pseudomembranosa se considera la forma "clásica" de candidiasis, aunque no es la variante más común. El signo más característico es la aparición de manchas blandas, entre blancas y amarillentas, que pueden retirarse o retirarse con gasas y tienen un aspecto que recuerda a la leche cuajada.

Las membranas mucosas pueden verse afectadas en diversos grados. El área debajo de la placa por lo general inicialmente muestra signos de inflamación. En general, las áreas adyacentes no están perturbadas. Puede ocurrir una hemorragia menor a medida que la placa se desprende, y el depósito consiste en hifas enredadas, epitelio desprendido, restos de comida, bacterias, glóbulos blancos y células de levadura. La forma pseudomembranosa suele ser indolora, pero los pacientes pueden referir sensaciones de quemazón o disgeusia. (100)

- **Forma eritematosa (forma atrófica):** La forma eritematosa es la variante más común. a menudo ocurre al mismo tiempo en una infección por VIH o después de la administración de antibióticos. El sello característico es la presencia de áreas mucosas de color rojo brillante de diferentes tamaños que pueden causar ardor o dolor. La forma eritematosa es la única variante de la candidiasis relacionada con el dolor. Se localiza principalmente en lengua (sin papilas filiformes), paladar y mucosa bucal. El término forma "atrófica" se utilizó por primera vez en relación con las lesiones de la lengua. (100)
- **Hiperplasia crónica:** esta es una forma bastante rara caracterizada por cambios blancos en parches en los que se concentran las hifas de *Candida*. A menudo se confunden con el vitíligo. La respuesta a la terapia antimicótica sugiere el diagnóstico de infección por *Candida*. Se localizan principalmente en la zona comisural posterior de las mejillas. Las lesiones blanquecinas no se pueden extirpar. Fumar es una causa importante de esta candidiasis. Es frecuente observarla en unión con una queilitis angular. No se sabe con certeza si la forma hiperplásica crónica es provocada por la *Candida* o si se trata de una lesión queratósica con una sobreinfección secundaria por *Candida*. (100)

4.7. Papel de *C. albicans* en el cáncer oral

La candidiasis bucal (con una incidencia del 7% al 52%), en pacientes con cáncer (como neoplasias malignas de cabeza y cuello, neoplasias hematopoyéticas y otras) y que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia (91,88). De hecho, en un estudio de 100 pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, se encontró la presencia de *C. albicans* en una tasa del 8% en comparación con otras especies fúngicas (92). En un estudio observacional de 25 años que dio seguimiento a 520 casos de pacientes con leucoplasia oral, se encontró la presencia de *Candida* en el 13,5% de los casos con leucoplasia oral, y la tasa de transformación maligna entre estos es del 28,7% (20 de 70 pacientes) (93,94). Otro estudio mostró una asociación entre *Candida* y la transformación maligna de la leucoplasia oral en 257 pacientes, los cultivos revelaron que el 31 % de los pacientes dieron positivo para *Candida* y dos de estos pacientes desarrollaron posteriormente un carcinoma con una tasa de malignidad del 2,5 % (95).

En otro estudio con 78 pacientes con leucoplasia oral, el 39,7% tenía infección por *Candida*, y 28 de estos pacientes tenían displasia. Posteriormente, dos casos tuvieron transformación maligna (97). En un estudio preliminar (*in vitro*), la infección crónica por *Candida* indujo hiperplasia lo que podrían promover significativamente el cáncer. Sin embargo, la presencia de candidiasis oral puede ser un signo de inmunodeficiencia y, por lo tanto, es importante seguir realizando investigaciones (98). Varios estudios han demostrado que la presencia de *Candida* en el carcinoma oral de células escamosas se asocia con un peor pronóstico, y la incidencia notificada de infección por *Candida* en el carcinoma oral de células escamosas de cabeza y cuello osciló entre el 25% y el 7,7% (92, 99).

Durante y después de la radioterapia, la disminución de la salivación y la alteración de su composición aumentan la acidez oral, además de las alteraciones en el microbiota oral residente, promueven la proliferación de levaduras (132). Otros factores que influyen en la homeostasis de la mucosa son el tabaquismo, el uso de antibióticos y esteroides, la presencia de prótesis y la mala higiene bucal (133). En RT en cáncer de cabeza y cuello, las infecciones fúngicas comúnmente se asocian con *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* (134).

Incluso en modelos animales, la infección por *C. albicans* puede promover procesos cancerígenos como los carcinógenos conocidos. En algunos casos displásicos, hubo una asociación significativa entre la candidiasis y un mayor grado de displasia en las lesiones precancerosas subyacentes de la cavidad bucal, y entre el carcinoma de células escamosas bucales y las lesiones orales precancerosas subyacentes. Sin embargo, no hubo una asociación significativa entre las displasias epiteliales de la mucosa afectados por lesiones precancerosas subyacentes. Enfermedad oral precancerosa (147). En algunos informes de casos de leucoplasia, la

infección por *C. albicans* se asoció significativamente con esto, y la asociación fue más pronunciada si la leucoplasia se localizaba en la lengua y formas displásicas y neoplásicas de leucoplasia. (147)

En una revisión sistemática de los efectos de la infección por *Candida* y el vitiligo en la transformación maligna, se sugirió que *Candida* puede tener un papel en la displasia y la transformación maligna (147). Finalmente, la formación de hifas invasoras de *C. albicans* se basa en la producción de IL1 β , que activa la producción de citocinas proinflamatorias. Los datos moleculares también encontraron una colonización significativa de lesiones de carcinoma de células escamosas orales en *C. albicans* genotipo A, lo que plantea la hipótesis de que la diversidad genotípica puede influir en los procesos oncogénico. (147)

• 4.8 Mucositis en paciente oncológico

Los tratamientos utilizados para tratar el cáncer son bastante agresivos y produce efectos tóxicos irreparables, conllevando así a una anomalía en las células del epitelio bucal e incluso la piel (24). Estos tejidos, como la mucosa oral, incluso el tracto gastrointestinal, a menudo son el objetivo principal de la toxicidad relacionada con el tratamiento debido a su rápida rotación. Por lo tanto, varios estudios han demostrado múltiples efectos sintomáticos, durante y después del tratamiento del cáncer, causando malestar severo e incapacidad en el paciente, tales como la mucositis oral en diferentes estadios, trismo, disfagia y xerostomía, etc. (24).

La cavidad oral es considerada como susceptible a los efectos tóxicos del tratamiento contra el cáncer como la quimioterapia y la radiación, que incrementan el riesgo de un desequilibrio en la microbiota oral, lo que puede llevar a un daño a los tejidos orales o su función normal como lo hace la candidiasis, infecciones bacterianas, lesiones traumáticas debidas a prótesis desadaptadas, mala higiene oral, que suelen tener los pacientes afectados por el cáncer, sumado a su condición inmunosupresora y psicológica que en la mayoría deriva en una falta de atención a la salud bucal (24,25,26).

La mucositis, es debida a una reacción secundaria a la quimioterapia o radioterapia, se caracteriza por áreas eritematosas y lesiones ulcerativas de la mucosa oral, que provocan dolor y restricción de la alimentación, y es uno de los efectos secundarios más comunes del tratamiento. (Yarom *et al.*, 2013). Se estima que el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan mucositis, principalmente en enfoques terapéuticos multimodales, esto significa que el tratamiento se combina con medicamentos como metotrexato, (104,105,106), 5-fluorouracilo, bleomicina, etc, (103, 108, 109,110, 111, 113) y en más del 90% de los pacientes sometidos a radioterapia principalmente en cáncer cabeza y

cuello luego de la segunda semana del inicio y se intensifica gradualmente y por lo general, dura hasta 2-3 semanas después de completar el tratamiento (Lalla et al, 2011) (22).

La radiación produce hiperplasia epitelial, degeneración glandular y del colágeno, y displasia epitelial (34), condición que causa dolor y sangrado considerables, y aumenta el riesgo de infección. Inicialmente la mucosa afectada presenta enrojecimiento e hinchazón posteriormente sufre descamación y ulceración (26).

4.9 Fases de la Mucositis

La mucositis oral puede ocurrir en 4 etapas como se muestra en la siguiente tabla (inflamación, epitelización, ulceración y remisión) (Tabla 2), (105, 107, 108, 112).

Tabla 3 Fases de la Mucositis oral.

Fase	Causa
Inflamatoria vascular	Fase aguda en donde se liberan interleuquina 1 (IL 1) y factor de necrosis tumoral (FNT)
Epitelial	En la que se producen lesiones ulcerativas más profundas por la liberación de agentes citotóxicos. Se desencadena 4-5 días después de iniciado el tratamiento
Ulcerativa microbiológica	Es debida a la pérdida de las barreras de defensa. Tiene un gran impacto en el estado físico del paciente y en el riesgo de infección, llegando a ser la más sintomática. Aparece hacia el día 12-14 después de iniciado el tratamiento
Remisión	Se debe a una nueva proliferación celular, a una recuperación inmunológica del paciente y a un control de la flora bacteriana. Es la que determina la duración de la mucositis

Tomado de: (Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia - Vol. 18 N.º 2 - Primer semestre, 2007) (114)

En la tabla 3 se muestra la clasificación de la mucositis oral que avanza hasta el grado 4 como el más severo.

Tabla 4: Clasificaciones de la Mucositis oral.

Grado	Signos/Sintomas		
	Ferretti ¹⁷⁻³⁵	El proyecto ISS-ACFO (Asociación Colombiana de Facultades de Odontología) ³⁶	OMS ¹⁻²¹
0	ninguno	(Sano) Mucosa sana, no hay úlceras, color rosado, húmeda, no hay edema ni infección presente, capacidad total para comer, beber y hablar	Ninguno
1	(Leve) Enrojecimiento de la mucosa con una o dos pequeñas ulceraciones (menor de 1 cm) y poco malestar	(Leve) Mucosa con eritema y edema leve, húmeda, 1 a 2 ulceraciones menores de 1 cm. Evita alimentos duros, malestar leve	Úlceras no dolorosas, eritema o leve odinofagia
2	(Moderado) Ulceraciones en la mucosa con una o dos ulceraciones mayores de 1 cm y ligero malestar; el paciente puede comer.	(Moderado) Incremento moderado del edema y del eritema, salivación más espesa, más de 2 ulceraciones menores de 1 cm, separadas, sólo consume alimentos blandos, dolor moderado, no continuo	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente puede comer
3	(Severo) Múltiples ulceraciones en la mucosa con severo malestar; el paciente no puede comer	(Severo) La mucosa presenta edema y eritema marcado, salivación mínima y espesa, más de 2 ulceraciones mayores de 1 cm, que tienden a coalescer, dolor moderado y continuo, incapacidad para consumir alimentos picantes, irritantes, calientes, sólo toma líquidos, evidencia sugestiva de infección, con pseudoplasmas blanco amarillentos, sangrado al manipularlas, la voz se torna disfónica	Eritema doloroso, edema o úlceras, el paciente no puede comer
4		(Altamente severo) La mucosa se observa roja en forma generalizada, más de 4 úlceras mayores de 1 cm, que confluyen, con sitios de necrosis o necrobiosis, sangrado espontáneo, xerostomía marcada, edema severo, infecciones sobreagregadas, incapacidad para deglutir líquidos o saliva, dolor constante, severo, que imposibilita para hablar, con náuseas y vómitos severos	Paciente que requiera soporte nutricional enteral o parenteral

Tomado de: (Rev Fac de Odontología Universidad de Antioquia – 2007) (114)

El manejo clínico de la Mucositis Oral, hasta el momento ha sido en gran manera paliativo (120). La sociedad internacional de Oncológica ha desarrollado las directrices de práctica clínica esta se divide en: control del dolor, apoyo nutricional, descontaminación oral, paliación de la sequedad de la boca, tratamiento para la hemorragia oral e intervenciones terapéuticas para la Mucositis oral (121).

5. OBJETIVO GENERAL

Reconocer la presencia de especies de *Candida* en pacientes con mucositis oral de acuerdo con lo reportado en la literatura

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de *Candida* en mucositis oral
- Describir los métodos fenotípicos y genotípicos que permiten identificar las especies de *Candida* en mucositis
- Establecer las posibles correlaciones entre las características clínicas de los pacientes con Mucositis y las diferentes especies de *Candida*.

6. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda detallada de artículos indexados, en las bases de datos de PubMed, Europub, Embase, ScienceDirect, Scielo y Scopus. El enfoque de la búsqueda acorde al objetivo de este trabajo se centrará en la identificación y reconocimiento genotípico y fenotípico de especies de *Candida* y su relación con mucositis. Para la búsqueda de los artículos originales de literatura científica se tuvieron en cuenta criterios tales como estudios publicados en los últimos 8 años (2010-2022), aquellos que reportaron la prevalencia de *Candida* por medio de estudios descriptivos, analíticos o estudios clínicos, además se incluyeron aquellos que reportaran características genotípicas como polimorfismos o fenotípicas como susceptibilidad a antimicrobianos. En la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: "Candidiasis oral", "Cáncer oral", "Grados de Mucositis", "Diagnóstico clínico de Mucositis", "Mucositis", "epidemiology mucositis", "prevalence mucositis", "Caracterización e identificación fenotípica de *Cándida* AND Mucositis", "Identificación genotípica de *Candida* AND Mucositis", "latinoamérica", OR "south and/or central américa", "USA", "Europa "

7. Resultados y Discusión

Identificación y selección de artículos

La figura 6 se evidencia el diagrama PRISMA, que corresponde al flujo del proceso para identificar y seleccionar los artículos y su inclusión en este trabajo. Luego de aplicar las palabras clave se obtuvieron 705 artículos, de los cuales 550 fueron excluidos por no cumplir con los años de búsqueda (2000-2022), Después, se revisaron los resúmenes de 155 artículos que terminó en la exclusión de 131 artículos debido a que no incluían datos respecto a la caracterización de *Candida* en mucositis oral, para finalmente hacer lectura de texto completo y análisis de 4 artículos seleccionados por su cumplimiento con el objetivo de esta revisión. El cuartil de las revistas donde se reconocieron los 4 artículos seleccionados, se distribuyeron de la

siguiente manera: Microbiología e inmología bucal (n= Q4), Archives of Oral Biology (n= Q2), Auris Nasus Laringe (n= Q2), Revista del Instituto Nacional del Cáncer de Egipto (n= Q4).

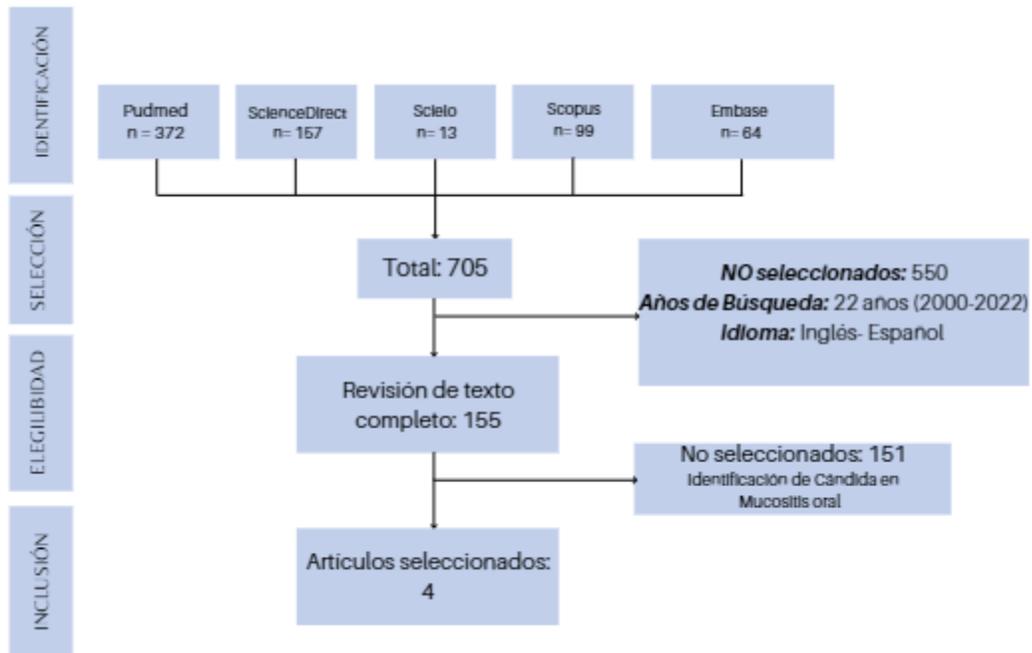


Figura 6. Diagrama PRISMA de inclusión de artículos al estudio

• Características de los artículos incluidos

La tabla 6 presentan las características generales (año de publicación, nombre de la revista, cita completa, título del artículo y objetivo general de los investigadores) de los artículos incluidos en la revisión reportaron la prevalencia de *Candida* en mucositis oral y de caracterización fenotípica y genotípica de este microorganismo.

Tabla 6: Caracterización fenotípica y genotípica de *Candida* en mucositis oral

Tabla 6: Prevalencia, Descripción de métodos fenotípicos y genotípicos de *Candida* en mucositis oral

Referencias del artículo	Prevalencia de <i>Candida</i>	Frecuencia de especies de <i>Candida</i>	Resistencia antimicóticos	Técnica Utilizada
<p>Belazi M et al. Oral <i>Candida</i> isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment.. Oral Microbiol Immunol. 2004;19(6):347–51.</p>	<p>30/39 (76.92%) pacientes se asoció con candidiasis en mucositis oral.</p>	<p>30 aislamientos de <i>Candida</i>: - <i>C. albicans</i>: 23/30(77%) -<i>C. glabrata</i> en 3/30 (10%) - <i>C. kefyr</i> en 2/30 (6.6%) -<i>C. tropicalis</i> 1/30 (3%) -<i>C. krusei</i> 1/30 (3%)</p>	<p>12 <i>Candida</i> resistentes resistentes a fluconazol por CIM y sensible a itraconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8/23 <i>C. albicans</i> • 2/3 <i>C.glabrata</i> • 2/2 <i>C. krusei</i> 	<p>Métodos fenotípicos CHROMagar, API 32ID, Agar dextrosa SDA con cloranfenicol a 50 mg/dl, Agar Sabouraud, Inmunofluorescencia directa e indirecta.</p> <p>Métodos Genotípicos: PCR</p>

<p>Edimilson M. de Freitas et al Oral <i>Candida</i> species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. I. Auris Nasus Larynx, Volume 40, Issue 4, Pages 400-404</p>	<p>Se incluyeron 29 pacientes del grupo 1 y 17 de ellos presentaron <i>Candida</i> en MO</p>	<p><i>C. tropicalis</i> n=10 (34.5%) <i>C. albicans</i> n= 6 (20.6%) <i>C. parapsilosis</i> n=6 (20.6%) <i>C. kefir</i> n=3(10.3%) <i>C. glabrata</i> n= 3 (10.3%) <i>C. dubliniensis</i> n=2 (6.9%) <i>C. krusei</i> n= 2 (6.9%), <i>C. lusitaniae</i> n=2 (6.9%) <i>C. guilliermondii</i> n=1 (5.5%)</p> <p>otras especies n=2 (6.9%)</p>	<p>No reporta</p>	<p>Métodos fenotípicos: CHROMagar <i>Candida</i>, Agar-Tween 80, tubos germinativos, Agar sabouraud, API 20C AUX1.</p> <p>Métodos Genotípicos: PCR en tiempo real., identificación de aislados de RAD (amplificación de ADN polimórfico)</p>
<p>Kumar Singh et.al. Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. Gunjesh Journal of the Egyptian National Cancer Institute, Volume 29, Issue 1, 2017, Pages 33-37</p>	<p>Se encontró <i>Candida</i> en 27 de los 49 pacientes (55,10%)</p>	<p>27 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que presentaban <i>Candida</i></p> <p>-<i>Candida albicans</i> en 9/27 (33,3 %) - <i>C.parapsilosis</i> en 8/27 (29.6%) -<i>Candida tropicalis</i> en 5/27 (18.5%) -<i>Candida krusei</i> en 2/27(7.4%)</p>	<p>9 <i>Candida</i> Fueron resistentes a fluconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 aislados de <i>Cándida albicans</i> 18,36%, • <i>candida tropicalis</i> 1/49 10,20% • <i>candida krusei</i> 2/49 4,08%, • <i>candida guilliermondii</i> 2/49 4,08% , <i>candida glabrata</i> 1/49 (2%) 	<p>Métodos fenotípicos: : Cultivo saboraud, prueba del tubo de germen, el agar Hichrome, el agar harina de maíz y las pruebas de asimilación de carbono y nitrógeno</p> <p>Métodos Genotípicos: No reporta.</p>

		<p>-<i>Candida guilliermondii</i> 2/27 (7.4%) - <i>Candida glabrata</i> en 1/27 (3.7%)</p> <p><i>Candida no albicans</i> en 18/27 (67 %)</p>		
<p>Vanessa Castro de Souza e Silva. Prevalence and susceptibility profile of <i>Candida</i> spp. isolated from patients in cancer therapy. et al. Archives of Oral Biology, Volume 119,2020 .</p>	<p>En 9/ 34 pacientes (26.35%) tenían <i>Candida</i> spp. En los 9 pacientes encontraron 12 especies de <i>Candida</i> diferentes.</p>	<p><i>En 9 pacientes la frecuencia de Candida fue:</i> <i>C. albicans</i>, n= 7 (78 %) <i>C. glabrata</i> n= 3 (33.3 %) <i>C. tropicalis</i> n=2(22%)</p>	<p>Resistencia fluconazol y sensible a anfotericina B por <i>C. glabrata</i> y <i>C. tropicalis</i></p>	<p>Métodos fenotípicos : CHROMagar candida,pruebas de asimilación de carbono,tubo germinativo, producción de filamentos de clamidoconidios, fermentación de carbohidratos, crecimiento a 37°y 42°.</p> <p>Métodos Genotípicos: no reporta.</p>

Tabla 7. Posibles correlaciones entre los pacientes con MO y especies de *Candida*

Datos del artículo	Características clínicas de MO
<p>Belazi M et al. Oral <i>Candida</i> isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. Belazi M et al. Oral Microbiol Immunol. 2004;19(6):347–51.</p>	<p>Pacientes incluidos n= 39 Mucositis oral de grado II, III, IV con candidiasis orofaríngea estuvo presente en 30/39 (76.9%) pacientes.</p> <p>Todos los pacientes con MO presentaron <i>Candida</i></p>
<p>Edimilson M. de Freitas et al. Oral <i>Candida</i> species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. Auris Nasus Larynx, Volume 40, Issue 4, Pages 400-404</p>	<p>Pacientes incluidos en el grupo 1 n= 29</p> <p>Grado I: 1/ 18(5.5%) Grado II: 14/18 (77.7%) pacientes Grado III: 3/18(17%) pacientes 18 pacientes tenían MO, 11/18 presentaban <i>Candida</i>. 17 de 29 (58.6%) pacientes del grupo 1 presentaron <i>Candida</i></p>

<p>Gunjesh Kumar Singh et.al Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy.. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, Volume 29, Issue 1, 2017, Pages 33-37</p>	<p>Pacientes incluidos n= 49 Grado I : n= 6 (12,24%) Grado II : n=27 (55,10%) Grado III: n= 14 (28,57%) Grado IV: n= 2 (4,08 %) , estos pacientes interrumpieron la radioterapia y recibieron atención de apoyo.</p> <p>27 de los 49 (55.1%) pacientes presentaron <i>Candida</i> dependiendo del grado de MO: Grado I: 0/ 49 Grado II: 15/ 49 (30.6%) Grado III: 10/ 49 (20.4%) Grado IV:2/49 (4.1%)</p>
<p>Vanessa Castro de Souza e Silva.et al. Prevalence and susceptibility profile of <i>Candida</i> spp. isolated from patients in cancer therapy.. Archives of Oral Biology, Volume 119,2020 .</p>	<p>Pacientes incluidos n=34 Grado III o mayor: 19/34, (55.9%) 6 de los 19 (31.6%) pacientes con MO presentaron <i>Candida</i></p>

Tabla 8. Frecuencia de Candida en pacientes con Cancer.

# Pacientes con cáncer	Frecuencia de Candida spp %	<i>C. albicans</i>	<i>C. no albicans.</i>
n=39	30 (76.9%)	23	7
n=29	17 (58.6%)	6	31
n=49	25 (51.0%)	9	18
n=34	12 (32.2%)	7	5
Total pacientes =151	n= 84 (55.6%)	Total <i>C. albicans</i>: 45	Total <i>C. no albicans</i>: 61

Tabla 9. Pacientes con Cáncer y mucositis oral con *Candida*

# Pacientes con Cáncer	Mucositis	Mucositis y <i>Candida</i>	MO sin <i>Candida</i>
n= 39	30/39 (78%)	30 (100%)	0
n=29	18/29 (62%)	17 (94.4%)	1
n=49	27/49(55%)	27 (100%)	22
n=34	19/34 (56%)	6 (31.6%)	13

Total pacientes con Cáncer y Mucositis: 94
 Total pacientes con cáncer Mucositis y *Candida*: 80 (85%)
 Total pacientes con cáncer, MO y Sin *Candida*: 36 (31%)

Tabla 10. Aislamientos de *Candida* spp y resistencia a fluconazol en 151 pacientes incluidos en la revisión

Aislamientos de <i>Candida</i> spp	Aislamientos resistentes a fluconazol
106	23 * (21.7%)

* *C. albicans*: n= 11
C. glabrata: n=4
C. krusei: n=4
C. tropicalis: n=2
C. guilliermondii: n=2
Total especies de *Candida* :23

De acuerdo con los resultados presentados aquí, se evidencia una alta tasa de candidiasis oral en pacientes tratados con terapia del cáncer. Los autores señalan que el bajo número de recuento de glóbulos blancos de grado 2 o superior y mucositis oral regular se correlacionó positivamente con el crecimiento de *Candida*. (148)

Además, la incidencia de *C. albicans* se ha asociado con pacientes con cáncer, como un factor de riesgo mucho más alto para la infección del torrente sanguíneo (148)

El tratamiento del cáncer promueve cambios en el microbioma oral humano, así como en las relaciones entre los microorganismos que lo componen. Diversos estudios informaron que las cepas bacterianas, presentes en el microbiota de pacientes con cáncer, se adhieren a la superficie de *C. albicans* formando comunidades microbianas, sin necesidad de adherirse a una superficie sólida. (148)

Esta observación apoya la idea de que estas cepas son probablemente más virulentas y representan una amenaza real para los huéspedes inmunocomprometidos. Con esto en mente, destacamos la importancia de evaluar a los pacientes colonizados por *Candida* previo y durante el tratamiento del cáncer, para prevenir infecciones oportunistas.

La aparición de resistencia a los fármacos antifúngicos, representa serias preocupaciones sobre la morbilidad y la mortalidad, repetimos la importancia de utilizar métodos útiles para reducir la colonización de *Candida spp*, así como la detección temprana de cepas de *Candida* resistentes a los medicamentos asociados a MO.

Se sugiere que la higiene oral regular es una práctica de mitigación valiosa para la mucositis y el desarrollo de candidiasis secundaria en la cavidad oral de pacientes que reciben terapia contra el cáncer (148). Sin embargo, debe recordarse que en pacientes con lesiones dolorosas y úlceras, pueden tener dificultad con los métodos de higiene oral regular, como cepillado y uso de hilo dental. (148)

8. Conclusiones

- Se incluyeron 151 pacientes con cáncer y de estos 94 presentaron MO.
- 85% (80/94) pacientes con MO presentaron *Candida* spp
- Los grados de MO en los que se encontró mayor presencia de *Candida* spp fueron II- IV
- Se identificaron 106 aislamientos de *Candida* spp, 45 fueron *C. albicans* y 61 *Candida* no *albicans* (Las más frecuentes: *C. tropicalis* n=18 y *C. glabrata* n=10)
- 23 de los 106 aislamientos (21.7%) fueron resistentes a fluconazol con mayor resistencia de *C. albicans*.

9. Recomendaciones

Considerar la identificación, caracterización y determinación de susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* y de otras especies de *Candida* en mucositis oral para un adecuado diagnóstico y tratamiento que lleve a un mejor pronóstico de la enfermedad que conduzca a una mejor calidad de vida en los pacientes. Se recomienda hacer más estudios debido a la escasa literatura disponible sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. BMC ENFERMEDADES INFECCIOSAS. 2014. Una PCR anidada multiplex para la detección e identificación de especies de *Candida* en muestras de sangre de pacientes pediátricos en estado crítico . [en línea] Disponible en:<<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-14-406.pdf>> [Consultado el 20 de enero de 2022].
2. Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. *Candida* in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses*. 2011 Dec;77(6):1125-8. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.018. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21978967.
3. Di Cosola M, Cazzolla AP, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Santacroce L. *Candida albicans* and Oral Carcinogenesis. Una breve reseña. *J Hongos (Basilea)*. 2021 12 de junio; 7 (6): 476. doi: 10.3390/jof7060476. PMID: 34204731; PMCID: PMC8231483.
4. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzmán-Blanco M, Tiraboschi IN, Cortés JA, Echevarría J, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. Latin America Invasive Mycosis Network. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:179-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.007>. [Consultado el 20 de enero de 2022]

5. De Bedout C, Gómez B. Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*. 2010;14:s159-71. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70133-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70133-8) . [Consultado el 20 de enero de 2022]
6. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009;45:309-16.
7. Lau A, Sorrell TC, Chen S, Stanley K, Iredell J, Halliday C: Multiplex tandem PCR: una plataforma novedosa para la detección e identificación rápidas de patógenos fúngicos a partir de muestras de hemocultivos. *J. Clin Microbiol*. 2008, 46 : 3021-3027 [Consultado el 23 de enero de 2022]
8. Carvalho A, Costa-De-Oliveira S, Martins ML, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Ludovico P, Rodrigues F: Identificación por PCR multiplex de ocho especies de Candida clínicamente relevantes. *Med Mycol*. 2007, 45: 619-627. [Consultado el 23 de enero de 2022]
9. Mata de Henning M, Perrone M. La prótesis odontológica en la ecología de Candida Albicans en cavidad bucal. *Acta Odontológica Venezolana*. 2000; 3. [Consultado el 24 de enero de 2022] (12) - Liébana U. Características Generales de los hongos Madrid: Mc Graw Hill; 2002. [Consultado el 24 de enero de 2022]
10. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-8583. [Consultado el 24 de enero de 2022]
11. Crespo Mafrán María Isabel, Riesgo Cosme Yalili de la Caridad, Laffita Lobaina Yaline, Torres Márquez Pedro Alejandro, Márquez Filiú Maricel. Promoción de salud bucodental en educandos de la enseñanza primaria: Motivaciones, estrategias y prioridades odontopediátricas. *MEDISAN* [Internet]. 2009 Ago [citado 2022 Feb 03] ; 13(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000400014&lng=es.
12. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, Abad-Diaz de-Cerio A, Hernando FL. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):181-93. doi: 10.3109/1040841X.2014.913004. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24963692.
13. Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. Candida and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *J Dent Res*. 2014 May;93(5):445-51. doi: 10.1177/0022034514521814. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24487378.
14. Asamblea General de las Naciones Unidas. Declaración política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. Resolución A/66/L1 (2011)
15. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-8583
16. Marco A Peres et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
17. CUEVAS-GONZÁLEZ, M. V.; ECHEVARRÍA-Y- PÉREZ, E.; DÍAZ-AGUIRRE. C. M. & CUEVAS-GONZÁLEZ, J. C. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos. Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. *Int. J. Odontostomat.*, 9(2):289-294, 2015.

18. Neppelenbroek KH, Seó RS, Urban VM, Silva S, Dovigo LN, Jorge JH, Campanha NH. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. *Oral Dis.* 2014 May;20(4):329-44. doi: 10.1111/odi.12123. Epub 2013 May 16. PMID: 23679136.
19. Rebolledo-Cobos ML, Toloza-Gutiérrez OP, Alonso-Brujes ID. Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. *Rev Nac Odontol.* 2017;13(24):87-99. doi: <http://dx.doi.org/10.16925/od.v12i24.1659>
20. ocha Buelvas Anderson. Cáncer oral: el papel del odontólogo en la detección temprana y control. *Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet].* 2009 July [cited 2022 Mar 23] ; 21(1): 112-121. Available from:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2009000200011&lng=e
21. Rebolledo Cobos ML, Toloza Gutiérrez OP, Alonso Brujes ID. Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. *Rev. nac. odontol. [Internet].* 6 de febrero de 2017 [citado 23 de marzo de 2022];13(24). Disponible en: <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/1659>
22. Cardemil M Felipe. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO. *Rev Chil Cir [Internet].* 2014 Dic [citado 2022 Mar 23] ; 66(6): 614-620. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262014000600017&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262014000600017>.
23. Hertel M., Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP Factores locales, sistémicos, demográficos y relacionados con la salud que influyen en el espectro de levaduras patógenas y la frecuencia de administración de fármacos antimicóticos en la candidiasis oral: un estudio retrospectivo. *clin. Investigación oral.* 2016; 20:1477-1486. doi: 10.1007/s00784-015-1631-0.
24. Almståhl A., Finizia C., Carlén A., Fagerberg-Mohlin B., Alstad T. Microflora mucosa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *En t. J. Dent. Hig.* 2018; 16 :459-466. doi: 10.1111/idh.12348
25. Karbach J., Walter C., Al-Nawas B. Evaluación de las tasas de flujo de saliva, colonización de *Candida* y susceptibilidad de las cepas de *Candida* después de la radiación de cabeza y cuello. *clin. Investigación oral.* 2012; 16 :1305-1312. doi: 10.1007/s00784-011-0612-1.
26. Tarapan S., Matangkasombut O., Trachootham D., Sattabanasuk V., Talungchit S., Paemuang W., Phonyiam T., Chokchaitam O., Mungkung OO, Lam-Ubol A. Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck patients con cáncer de cuello. *Enfermedades orales* 2019; 25 :1798-1808. doi: 10.1111/odi.13151.
27. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Magalhães FAC, Uzeda M., Nucci M. Aspectos clínicos del transporte de especies de *Candida* en la saliva de sujetos xerotómicos. *Medicina. Mycol.* 2003; 41 :411-415. doi: 10.1080/1369378031008540886.
28. Buranarom N., Komin O., Matangkasombut O. Hiposalivación, salud bucal y colonización por *Candida* en ancianos dentados independientes. *Más uno.* 2020; 15:e0242832. doi: 10.1371/journal.pone.0242832.
29. Nikou SA, Kichik N., Brown R., Ponde NO, Ho J., Naglik JR, Richardson JP *Candida albicans* interacciones con superficies mucosas durante la salud y la enfermedad. *Patógenos.* 2019; 8:53 . doi: 10.3390/patogenos8020053.

30. Marsh PD, Do T., Beighton D., Devine DA Influencia de la saliva en la microbiota oral. *Periodoncia* 2000. 2016; 70 :80-92. doi: 10.1111/prd.12098. (
31. Valentijn-Benz M., Nazmi K., Brand HS, Hof WV, Veerman ECI El crecimiento de *Candida albicans* en la saliva humana está respaldado por compuestos de baja masa molecular. *FEMS Levadura Res.* 2015; 15 :fov088. doi: 10.1093/femsyr/fov088.
32. Abiko Y., Saitoh M., Nishimura M., Yamazaki M., Sawamura D., Kaku T. Papel de las beta-defensinas en la salud y la enfermedad del epitelio oral. *Medicina. mol. Morfol.* 2007; 40 :179-184. doi: 10.1007/s00795-007-0381-8.
33. Leito JTD, Ligtenberg AJM, Nazmi K., Veerman ECI Identificación de componentes salivales que inducen la transición de hifas a levaduras en *Candida albicans* . *FEMS Levadura Res.* 2009; 9 :1102-1110. doi: 10.1111/j.1567-1364.2009.00575.x.
34. Oppenheim FG, Xu T., McMillian FM, Levitz SM, Diamond RD, Offner GD, Troxler RF Histatinas, una nueva familia de proteínas ricas en histidina en la secreción parótida humana. Aislamiento, caracterización, estructura primaria y efectos fungistáticos en *Candida albicans* . *J. Biol. química* 1988; 263 :7472-7477. doi: 10.1016/S0021-9258(18)68522-9.
35. Xu T., Levitz SM, Diamond RD, Oppenheim FG Actividad anticandidiasis de las principales histatinas salivales humanas. *Infectar. inmune* 1991; 59 :2549-2554. doi: 10.1128/iai.59.8.2549-2554.1991.
36. Jainkittivong A., Johnson DA, Yeh CK La relación entre los niveles de histatina salival y el transporte oral de levadura. *Microbiología Oral. inmunol.* 1998; 13:181- 187. doi: 10.1111/j.1399-302X.1998.tb00730.x.
37. Sugimoto J., Kanehira T., Mizugai H., Chiba I., Morita M. Relación entre los niveles salivales de histatina 5 y los recuentos de *Candida* CFU en ancianos sanos. *Gerodontología.* 2006; 23 :164-169. doi: 10.1111/j.1741-2358.2006.00120.x.
38. Lin AL, Johnson DA, Patterson TF, Wu Y., Lu DL, Shi Q., Yeh C.-K. Actividad anticandida salival y composición de la saliva en una cohorte infectada por el VIH. *Microbiología Oral. inmunol.* 2001; 16 :280-288. doi: 10.1034/j.1399-302x.2001.016005270.x.
39. Diamond G., Ryan L. Beta-defensins: ¿Qué están haciendo realmente en la cavidad oral? *Enfermedades orales* 2011; 17 :628-635. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01799.x.
40. Polesello V., Segat L., Crovella S., Zupin L. Infecciones por *Candida* y defensinas humanas. *Pepto de Proteína Letón.* 2017; 24 :747-756. doi: 10.2174/0929866524666170807125245.
41. Feng Z., Jiang B., Chandra J., Ghannoum M., Nelson S., Weinberg A. Beta-defensinas humanas: actividad diferencial contra especies candidiásicas y regulación por *Candida albicans* . *J. Dent. Res.* 2005; 84 :445-450. doi: 10.1177/154405910508400509.
42. Vylkova S., Li XS, Berner JC, Edgerton M. Mecanismos antifúngicos distintos: las beta-defensinas requieren la proteína *Candida albicans* Ssa1, mientras que Trk1p media la actividad de los péptidos catiónicos libres de cisteína. *Antimicrobiano Agentes Quimioter.* 2006; 50 :324-331. doi: 10.1128/AAC.50.1.324-331.2006.
43. Tsai PW, Yang CY, Chang HT, Lan CY El péptido antimicrobiano humano LL-37 inhibe la adhesión de *Candida albicans* al interactuar con los carbohidratos de la pared celular de la levadura. *Más uno.* 2011; 6 :e17755. doi: 10.1371/journal.pone.0017755.
44. Tomalka J., Azodi E., Narra HP, Patel K., O'Neill S., Cardwell C., Hall BA, Wilson JM, Hise AG La β -defensina 1 juega un papel en la defensa mucosa aguda contra

- Candida albicans*. J. Immunol. 2015; 194 : 1788-1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239.
45. Hebecker B., Naglik JR, Hube B., Jacobsen ID Mecanismos de patogenicidad y respuesta del huésped durante infecciones orales por *Candida albicans*. Expert Rev. Anti-Infect. El r. 2014; 12 :867-879. doi: 10.1586/14787210.2014.916210.
 46. Richardson JP, Moyes DL, Ho J., Naglik JR *Candida* inmunidad innata en la mucosa. Semin. Desarrollo celular Biol. 2019; 89 :58-70. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.026.
 47. Hertel M., Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP Factores locales, sistémicos, demográficos y relacionados con la salud que influyen en el espectro de levaduras patógenas y la frecuencia de administración de fármacos antimicóticos en la candidiasis oral: un estudio retrospectivo. clin. Investigación oral. 2016; 20:1477-1486. doi: 10.1007/s00784-015-1631-0.
 48. Feller L., Khammissa RAG, Chandran R., Altini M., Lemmer J. Candidiasis oral en relación con la inmunidad oral. J. Patol oral. Medicina. 2014; 43 :563-569. doi: 10.1111/jop.12120.
 49. Nishimaki F., Yamada S.-I., Kawamoto M., Sakurai A., Hayashi K., Kurita H. Relación entre la cantidad de *Candida* oral y la condición/enfermedad sistémica del huésped: la *Candida* oral aumenta con la edad y anemia. Micopatología. 2019; 184:251-260. doi: 10.1007/s11046-019-00326-x.
 50. Soysa NS, Ellepola ANB El impacto del consumo de cigarrillos/tabaco en la candidiasis oral: una descripción general. Enfermedades orales 2005; 11 :268-273. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01115.x.
 51. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreta aspartil proteinasas en virulencia y patogénesis. Microbiol. mol. Biol. Rev. 2003; 67 :400-428. doi: 10.1128/MMBR.67.3.400-428.2003.
 52. Mukherjee PK, Seshan KR, Leidich SD, Chandra J., Cole GT, Ghannoum MA La reintroducción del gen PLB1 en *Candida albicans* restaura la virulencia in vivo. Pt 9 Microbiología. 2001; 147 :2585-2597. doi: 10.1099/00221287-147-9-2585.
 53. Schofield DA, Westwater C., Warner T., Balish E. Expresión diferencial del gen de la lipasa de *Candida albicans* durante la colonización e infección del tracto alimentario. FEMS Microbiol. Letón. 2005; 244 :359-365. doi: 10.1016/j.femsle.2005.02.015.
 54. Zomorodian K., Haghghi NN, Rajaei N., Pakshir K., Tarazooie B., Vojdani M., Sedaghat F., Vosoghi M. Evaluación de la colonización por especies de *Candida* y la estomatitis relacionada con la dentadura postiza en usuarios de dentadura postiza completa. Medicina. Mycol. 2011; 49 :208-211. doi: 10.3109/13693786.2010.507605.
 55. Ghani F., Chughtai MA, Shah SA Actividad patológica evaluada bioquímicamente de *Candida* oral en dentaduras postizas y no usuarios de dentaduras postizas. J. Posgrado. Medicina. Inst. 2011; 25 :188-198.
 56. Loster BW, Loster J., Wiczorek A., Ryniewicz W. Análisis micológico de la cavidad bucal de pacientes que utilizan prótesis removibles acrílicas. Gastroenterol. Res. Practica 2012; 2012 : 951572. doi: 10.1155/2012/951572.
 57. Chopde N., Jawale B., Pharande A., Chaudhari L., Hiremath V., Redasani R. Colonización microbiana y su relación con cofactores potenciales en pacientes con estomatitis protésica. J. Contemp. Mella. Practica 2012; 13 :456-459.
 58. Gusmão JMR, Ferreira dos Santos SS, Neisser MP, Jorge AOC, Faria MV Correlación entre factores asociados al uso de prótesis parcial removible y *Candida* spp. en saliva Gerodontología. 2011; 28 :283-288. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00390.x.

59. Mothibe JV, Patel M. Características patogénicas de *Candida albicans* aisladas de las cavidades orales de los usuarios de dentaduras postizas y pacientes con cáncer que usan prótesis orales. *Microbio. Pato.* 2017; 110 :128-134. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.036.
60. Dantas APFM, Consani RLX, Sardi JCO, Mesquita MF, Silva MCVS, Sinhoreti MAC Formación de biopelículas en resinas acrílicas de base de prótesis y método de desinfección mediante microondas. *Res. J. Practica Mella.* 2014; 2014 : 112424. doi: 10.5171/2014.112424.
61. Hahnel S., Rosentritt M., Burgers R., Handel G., Lang R. *Candida albicans* formación de biopelículas en revestimientos de dentaduras postizas blandas y eficacia de los protocolos de limpieza. *Gerodontología.* 2012; 29 :383-391. doi: 10.1111/j.1741-2358.2011.00485.x.
62. Sampaio-Maia B., Figueiral MH, Sousa-Rodrigues P., Fernandes MH, Scully C. El efecto de los adhesivos para prótesis dentales en el crecimiento de *Candida albicans* in vitro. *Gerodontología.* 2012; 29 :348-356. doi: 10.1111/j.1741-2358.2011.00478.x.
63. Patel M., Shackleton JT, Coogan MM Efecto del tratamiento antimicótico en la prevalencia de levaduras en sujetos infectados por el VIH. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55 :1279-1284. doi: 10.1099/jmm.0.46588-0.
64. Owotade FJ, Patel M., Ralephenya TRMD, Vergotine G. Colonización oral de *Candida* en mujeres con VIH: factores asociados y cambios después de la terapia antirretroviral. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62 :126-132. doi: 10.1099/jmm.0.047522-0.
65. Hu L., He C., Zhao C., Chen X., Hua H., Yan Z. Caracterización de la candidiasis oral y el perfil de especies de *Candida* en pacientes con enfermedades de la mucosa oral. *Microbio. Pato.* 2019; 134 :103575. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103575.
66. De-la-Torre J., Marichalar-Mendia X., Varona-Barquin A., Marcos-Arias C., Eraso E., Aguirre-Urizar JM, Quindós G. Colonización de caries y *Candida* en pacientes adultos en el País Vasco (España) *Micosis.* 2016; 59 :234-240. doi: 10.1111/myc.12453.
67. Phan QT, Myers CL, Fu Y., Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, Ibrahim AS, Edwards JE, Jr., Filler SG Als3 es una invasina de *Candida albicans* que se une a las cadherinas e induce endocitosis en las células huésped. *PLoS Biol.* 2007; 5 : e64. doi: 10.1371/journal.pbio.0050064.
68. Sun JN, Solis NV, Phan QT, Bajwa JS, Kashleva H., Thompson A., Liu Y., Dongari-Bagtzoglou A., Edgerton M., Filler SG Invasión de células huésped y virulencia mediada por *Candida albicans* Ssa1. *Patog de PLoS.* 2010; 6 :e1001181. doi: 10.1371/journal.ppat.1001181.
69. Zhu W., Phan QT, Boontheung P., Solis NV, Loo JA, Filler SG EGFR y la señalización de la quinasa del receptor HER2 median la invasión de células epiteliales por *Candida albicans* durante la infección orofaríngea. *proc. nacional Academia ciencia ESTADOS UNIDOS.* 2012; 109 :14194-14199. doi: 10.1073/pnas.1117676109.
70. Gale CA, Bendel CM, McClellan M., Hauser M., Becker JM, Berman J., Hostetter MK Enlace de adhesión, crecimiento filamentoso y virulencia en *Candida albicans* aun solo gen, INT1. *Ciencia.* 1998; 279 :1355-1358. doi: 10.1126/ciencia.279.5355.1355.
71. Nishimaki F., Yamada S.-I., Kawamoto M., Sakurai A., Hayashi K., Kurita H. Relación entre la cantidad de *Candida* oral y la condición/enfermedad sistémica del huésped: la *Candida* oral aumenta con la edad y anemia. *Micopatología.* 2019; 184:251-260. doi: 10.1007/s11046-019-00326-x.

72. Coleman DC, Bennett DE, Gallagher PJ Candidiasis oral e infección por VIH: resistencia a los medicamentos antimicóticos y cambios en la dinámica de población de *Candida*. En: Greenspan JS, Greenspan D., editores. Manifestaciones orales de la infección por VIH. Quintaesencia Publishing Co, Inc.; Chicago, IL, EE. UU.: 1995, págs. 112-118.
73. Tooyama H., Matsumoto T., Hayashi K., Kurashina K., Kurita H., Uchida M., Kasuga E., Honda T. Las concentraciones de *Candida* determinadas después del cultivo de enjuague oral concentrado reflejan signos clínicos orales. BMC Salud Bucal. 2015; 15 :150. doi: 10.1186/s12903-015-0138-z.
74. Zhou PR, Hua H., Liu XS Cantidad de colonias de *Candida* en saliva: una evaluación diagnóstica para la candidiasis oral. Barbilla. J. Dent. Res. 2017; 20:27-32. doi: 10.3290/j.cjdr.a37739.
75. Sweet SP, Cookson S., Challacombe SJ Los aislamientos de *Candida albicans* de pacientes infectados con VIH y con SIDA exhiben una mayor adherencia a las células epiteliales. J. Med. Microbiol. 1995; 43 :452-457. doi: 10.1099/00222615-43-6-452.
76. Owotade FJ, Patel M. Virulencia de *Candida* oral aislada de mujeres VIH positivas con candidiasis oral y portadoras asintomáticas. Cirugía Oral Medicina oral. Patología Oral. Radio oral. 2014; 118 :455-460. doi: 10.1016/j.oooo.2014.07.004.
77. Sundstrom P., Balish E., Allen CM Papel esencial del sustrato de la transglutaminasa de *Candida albicans*, la proteína 1 de la pared de la hifa, en la candidiasis oroesofágica letal en ratones inmunodeficientes. J. infectar. Dis. 2002; 185 :521-530. doi: 10.1086/338836. (
78. Sorgo AG, Heilmann CJ, Brul S., de Koster CG, Kli FM Más allá del muro: *Candida albicans* secreto(s) para sobrevivir. FEMS Microbiol. Letón. 2013; 338 :10-17. doi: 10.1111/1574-6968.12049
79. Ibrahim AS, Mirbod F., Filler SG, Banno Y., Cole GT, Kitajima Y., Edwards Jr JE, Nozawa Y., Ghannoum MA Evidencia que implica a la fosfolipasa como factor de virulencia de *Candida albicans*. Infectar. inmune 1995; 63 :1993-1998. doi: 10.1128/iai.63.5.1993-1998.1995.
80. Dolan JW, Bell AC, Hube B., Schaller M., Warner TF, Balish E. *Candida albicans* PLD I se requiere actividad para la virulencia completa. Medicina. Mycol. 2004; 42 :439-447. doi: 10.1080/13693780410001657162. (80)

81. Moyes DL, Wilson D., Richardson JP, Mogavero S., Tang SX, Wernecke J., Höfs S., Gratacap RL, Robbins J., Runglall M., et al. La candidalisina es una toxina peptídica fúngica fundamental para la infección de las mucosas. Naturaleza. 2016; 532 :64-68. doi: 10.1038/nature17625. (81)

82. Fragkou S., Balasouli C., Tsuzukibashi O., Argyropoulou A., Menexes G., Kotsanos N., Kalfas S. *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* y *Candida albicans* en muestras orales de niños sin caries y con caries activa. EUR. Arco. pediatria Mella. 2016; 17:367-375. doi: 10.1007/s40368-016-0239-7. (82)

83. Al-Hebshi NN, Al-Maswary EA, Al-Hammadi ZO, Ghoname N. Salivary *Candida* especies patrones de transporte y su relación con la experiencia de caries entre los niños yemeníes. Salud Bucal Anterior Mella. 2015; 13 :41-49. doi: 10.3290/j.ohpd.a31672. (83)

84. Xiao J., Moon Y., Li L., Rustchenko E., Wakabayashi H., Zhao X., Feng C., Gill SR, McLaren S., Malmstrom H., et al. Portador de *Candida albicans* en niños con caries infantil grave (S-ECC) y materna. *Más uno*. 2016; 11 :e0164242. doi: 10.1371/journal.pone.0164242. (84)
85. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR *Candida albicans* : interacciones epiteliales y mecanismos de patogenicidad: Rascar la superficie. *Virulencia*. 2015; 6 :338-346. doi: 10.1080/21505594.2015.1012981.
86. Patel M., Shackleton JT, Coogan MM Efecto del tratamiento antimicótico en la prevalencia de levaduras en sujetos infectados por el VIH. *J. Med. Microbiol*. 2006; 55 :1279-1284. doi: 10.1099/jmm.0.46588-0.
87. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR *Candida albicans* : interacciones epiteliales y mecanismos de patogenicidad: Rascar la superficie. *Virulencia*. 2015; 6 :338-346. doi: 10.1080/21505594.2015.1012981.
88. Kollia, K.; Velegraki, A. Candidemia. *Arco. Infierno. Medicina*. 2008 , 25 , 41-59.
89. Rodríguez-Cerdeira, C.; Martínez-Herrera, E.; Carnero-Gregorio, M.; López-Bárceñas, A.; Fabbrocini, G.; Fida, M.; El-Samahy, M.; González-Cespón, JL Patogenia y relevancia clínica de los biofilms de *Candida* en la candidiasis vulvovaginal. Parte delantera. *Microbiol*. 2020 , 11 .
90. Delaloye, J.; Calandra, T. Candidiasis invasiva como causa de sepsis en el paciente crítico. *Virulencia* 2014 , 5 , 161-169.
91. Jayachandran, AL; Katragadda, R.; Thyagarajan, R.; Vajravelu, L.; Manikesi, S.; Kaliappan, S.; Jayachandran, B. Candidiasis oral entre pacientes con cáncer que asisten a un hospital de atención terciaria en Chennai, sur de la India: una evaluación de la asociación clinicomicrobiológica y el patrón de susceptibilidad antifúngica. *Pueden. J. infectar. Dis. Med Microbiol*. 2016 , 2016 , 1-6.
92. Makinen, AI; Mäkitie, A.; Meurman, JH Prevalencia de *Candida* en saliva antes y después del tratamiento del cáncer oral. *Cirujano* 2021 .
93. Chung, L.-M.; Liang, J.-A.; Lin, C.-L.; Sun, L.-M.; Kao, C.-H. Riesgo de cáncer en pacientes con candidiasis: un estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional. *Oncotarget* 2017 , 8 , 63562-63573.
94. Warnakulasuriya, S.; Ariyawardana, A. Transformación maligna de la leucoplasia oral: una revisión sistemática de estudios observacionales. *J. Patol oral. Medicina*. 2016 , 45 , 155-166.
95. Bánoczy, J.; Sugár, L. Cambios progresivos y regresivos en las leucoplasias orales húngaras en el curso de estudios longitudinales. *Abolladura comunitaria. Epidemiología oral* 1975 , 3 , 194-197.
96. Silverman, S., Jr.; Gorski, M.; Lozada, F. Leucoplasia oral y transformación maligna. Un estudio de seguimiento de 257 pacientes. *Cáncer* 1984 , 53 , 563-568.
97. Abdulrahim, MH; McManus, BA; pedernal, SR; Coleman, DC El genotipado de *Candida albicans* de *Candida Leukoplakia* y Non-*Candida Leukoplakia* no muestra un enriquecimiento de los clados de tipificación de secuencias multilocus pero sí un

- enriquecimiento del genotipo ABC C en Candida Leukoplakia. PLoS ONE 2013 , 8 , e73738.
98. Chi, CA; Día, TA; Neville, BW Cavity oral y carcinoma de células escamosas orofaríngeas: una actualización. CA A Cancer J. Clin. 2015 , 65 , 401-421.
99. bombeccaria, médico de cabecera; Spadaria, F.; Rossia, M.; Porrinia, M.; Bosottia, M.; Gianni, AB Biología de Candida spp. en trastornos potencialmente malignos y carcinoma de la cavidad oral. Dental Cadmos 2016 , 84 , 624-634.
100. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología Wolfgang Bengel
101. Quintessence vol. 23issue 10(2010)pp: 510-517 Published by Elsevier. Reichart PA. Orale Leukoplakie/Erythroplakie. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZK.link:www.dgzmk.de/stlgnahmen/Orale-Leukoplakie-Erythroplakie-2007-02-26.pdf (zuletzt geprüft am 26.02.2007).
102. Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: seven case reports. J Oral Pathol Med 2007; 36:528-532
103. Casado MP, Martínez CJ, Kürstner EC, López JL, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. Med Oral 2003; 8(1): 10-18
104. Pinto PL, Souza LB, Gordon MA, Soares RC, Melo EM, Luz AR et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leucemia. Int J Pediatr Otorhinolaringol 2006; 70: 1847-1851
105. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. Eur J Oncol Nurs 2002; 6(2): 66-73.
106. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral -mucositis in paediatric cancer patients. Eur J Cancer 2001; 37: 2056-2063
107. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998; 34: 39-43.
108. Ávila A, Cardona AF, Perea AH. Fisiopatología, prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. Rev Col Cancerol 2000; 4(1): 36-51.
109. Napeñas JJ, Brennan MT, Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 103(1): 48-59.
110. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. Oral Oncol 1998; 34: 63-71.
111. Gómez FC, Kustner EC, López JL, Zubeldía FF, Melcior BG. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003; 8(33): 178-187.
112. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncology 2003; 39 (2): 91-100
113. Ambrosi FC, Falabella FF. Leucemias agudas del niño y del adulto. En: Hematología, fundamentos de medicina. 6.a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2004. pp. 118-143
114. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2007; 18 (2): 84-92.
115. A. Carvalho, S. Costa-De-Oliveira, ML Martins, C. Pina-Vaz, AG Rodrigues, P. Ludovico, F. Rodrigues, Identificación por PCR múltiple de ocho especies de Candida clínicamente relevantes, Micología médica , volumen 45, número 7 , noviembre de 2007, páginas 619-627, <https://doi.org/10.1080/13693780701501787>

116. Romeo O, Scordino F, Pernice I, Lo Passo C, Criseo G. A multiplex PCR protocol for rapid identification of *Candida glabrata* and its phylogenetically related species *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis*. *J Microbiol Methods*. 2009 Oct;79(1):117-20. doi: 10.1016/j.mimet.2009.07.016. Epub 2009 Jul 25. PMID: 19635503.
117. Rapid, simple, and low-cost identification of *Candida* species using Multiplex PCR and High-Resolution Melting Analysis by using 65 kDa mannoprotein gene primers
118. Seimc.org. [citado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Cdublinien.pdf>
119. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 [citado el 10 de mayo de 2022];31(3):135-48. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300004
120. Rajesh V, Lalla, Stephen T, Sonis, Douglas E, Peterson, Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer, *Dental Clinics of North America*, Volume 52, Issue 1, 2008, Pages 61-77, ISSN 0011-8532, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011853207000961>)
121. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820-31
122. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003;98(7):1531-9.
123. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007;15(5):491-6.
124. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106(2):329-36.
125. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1110-20.
126. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am* 2005;49(1):167-84.
127. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 2005;27(5):421-8.
128. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000;8(1):33-9.
129. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2446-53.
130. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82(11):2275-81.
131. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253-62.
132. Ingrosso G, Saldi S, Marani S, Wong AYW, Bertelli M, Aristei C, et al. Breakdown of symbiosis in radiation-induced oral mucositis. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 11 de mayo de 2022];7(4):290. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof7040290>
133. Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Candidiasis orofaríngea en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiación: actualización de 2011. *Support Care Cancer*. 2011; 19 :737-744. doi: 10.1007/s00520-011-1154-4 [citado el 11 de mayo de 2022]

134. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A., D'Amato-Palumbo S., Fischer DJ, Martof A., Nicolatou-Galitis O., Patton LL, Elting LS, et al. Una revisión sistemática de las infecciones fúngicas orales en pacientes que reciben terapia contra el cáncer. *Apoyo. Cuidado Cáncer*. 2010; 18 :985-992. doi: 10.1007/s00520-010-0892-z. 4 [citado el 11 de mayo de 2022]
135. Da Silva EM, Mansano ESB, Miazima ES, Rodrigues FAV, Hernandez L., Svidzinski TIE La radiación utilizada para el cáncer de cabeza y cuello aumenta la virulencia en *Candida tropicalis* aislada de un paciente con cáncer. *BMC infectado. Dis*. 2017; 17 :783. doi: 10.1186/s12879-017-2879-6. [citado el 11 de mayo de 2022]
136. MARTA C. DAHIYA, MD,* SPENCER W. REDDING, DDS,† RAJIV S. DAHIYA, MD,* TONY Y. ENG, MD,* WILLIAM R. KIRKPATRICK, MS,‡ BRENT J. COCO, BS LEE C. SADKOWSKI, BA,§ AW FOTHERGILL, MBA, ANNETTE WAITE, MBA, MICHAEL G. RINALDI, PH.D., THOMAS F. PATTERSON, MD,‡ Y CHARLES R. THOMAS, JR., MD. CANDIDIASIS OROFARINGEA POR LEVADURA NO ALBICANA EN PACIENTES QUE RECIBEN RADIOTERAPIA DE HAZ EXTERNO PARA CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO En t. *J. Oncología Radioterápica Biol. Phys.*, vol. 57, No. 1, págs. 79-83, 200. doi:10.1016/S0360-3016(03)00415-2. . [citado el 11 de mayo de 2022]
137. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezzak A, Ottaway J, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck [Internet]*. 2005 [citado el 16 de mayo de 2022];27(5):421-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15782422/>
138. . Lalla, RV, N. Treister, T. Sollecito, B. Schmidt, LL Patton, K. Mohammadi, et al. 2017. Complicaciones orales a los seis meses después de la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. *Enfermedades orales [Epub antes de la impresión]* PMID: 28675770. <https://doi.org/10.1111/odi.12710>. [citado el 16 de mayo de 2022]
139. Elting, LS, CD Cooksley, MS Chambers y A S. Jardín. 2007. Riesgo, resultados y costos dmucositis oral inducida por radiación entre pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. En t. *J. Radiat. oncol. Biofísica* 68:1110-1120. [citado el 16 de mayo de 2022]
140. Rosenthal, DI 2007. Consecuencias de la mucositis pausas de tratamiento inducidas y reducciones de dosis en la cabeza y los resultados del tratamiento del cáncer de cuello. *J. Apoyo oncol*. 5(9 Suplemento 4):23-31. [citado el 16 de mayo de 2022]
141. Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Cir Bucal 16:e508-513. 3:78-81. (16) Thomson P, Greenwood M, Meechan J (2010) Medicina general y cirugía para (13) Alvarez PB, Perez-Sayans M, Alves MGO, Torreira MG, Iruegas MEP, Carrion Gay-Escoda C (2011) Implicaciones dentales en pacientes con cáncer oral. *Med Oral Patol Oral*
142. Edimilson M. de Freitas, Se´rgio AM Nobre ,Maria Betania de Oliveira Pires, Ronize Viviane J. Faria, André Ulisses Dantas Batista, Paulo Roge´rio Ferreti Bonan a. Especies de *Candida* oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. 27 de noviembre de 2012. *Auris Nasus Laringe* 40 (2013) 400-404. . [citado el 16 de mayo de 2022]
143. Pardi G. “Determinantes de Patogenicidad de *Candida Albicans*”: (Revisión Bibliográfica). *Acta Odontol Venez [Internet]*. 2002 [citado el 23 de mayo de 2022];40(2):185-92. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652002000200016s
144. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadis D. Aislamientos orales de *Candida* en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello: prevalencia, perfiles de

- susceptibilidad a los azoles y respuesta a tratamiento antifúngico. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 347-351. Blackwell Munksgaard, 2004
145. Manejo de la Mucositis Oral en pacientes que tienen cáncer [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2022];11(3):335. Disponible en: doi:10.1016/j.cden.2007.10.002dental.theclinics.com.
146. Di Cosola M, Cazzolla AP, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Santacroce L. *Candida albicans* and Oral Carcinogenesis. A Brief Review. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 23 de mayo de 2022];7(6):476. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jof7060476>
147. de Freitas EM, Nobre SAM, Pires MB de O, Faria RVJ, Batista AUD, Bonan PRF. Oral *Candida* species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2013 [citado el 25 de mayo de 2022];40(4):400-4. Disponible en: [https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146\(12\)00235-0/fulltext](https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146(12)00235-0/fulltext)
148. Vanessa Castro de Souza e Silva, Viviane de Cássia Oliveira, Álvaro Francisco Lopes de Sousa, Felipe Lazarini Bim, Ana Paula Macedo, Denise de Andrade, Evandro Watanabe, Prevalence and susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from patients in cancer therapy, *Archives of Oral Biology*, Volume 119, 2020, 104906, ISSN 0003-9969, [citado el 23 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104906>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996920302843>)
149. . pacientes no comprometidos. Muchos factores han contribuido a este aumento, como la radio/ quimioterapia antineoplásica, el aumento de la frecuencia de los órganos sólidos y Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadis D. Aislamientos orales de *Candida* en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello: prevalencia, perfiles de susceptibilidad a los azoles y respuesta a tratamiento antifúngico. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 347-351. Blackwell Munksgaard, 2004