

Candidosis oral mixta en pacientes con VIH/SIDA. Identificación y espectro de sensibilidad

Mixed oral candidiasis in patients with HIV/AIDS. Identification and sensitivity spectrum.

Javier Araiza,¹ Sandra Contreras-García,¹ Lorena Magallón-Zazueta,² Mario Sierra-Garduño,³ Ivonne Arellano-Mendoza,⁴ Silvia Martínez-Jiménez,⁵ César Rivera-Martínez,⁶ Alexandro Bonifaz¹

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de candidosis orales mixtas en pacientes con SIDA y las especies de *Candida* implicadas, así como el patrón de susceptibilidad *in vitro* a fármacos antimicóticos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y comparativo efectuado de agosto de 2017 a enero de 2018 en pacientes hospitalizados con VIH/SIDA sin tratamiento antirretroviral (TARV) previo o casos de abandono del mismo, tratados en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, diagnosticados con candidosis oral por el Laboratorio de Micología. El diagnóstico de candidosis oral se comprobó con estudios de laboratorio (examen directo y cultivo), con el desarrollo en los cultivos se identificó la levadura y se evaluó la sensibilidad para 6 antimicóticos.

RESULTADOS: Se estudiaron 65 pacientes, 59 hombres y 6 mujeres, todos en el estadio SIDA C3, el porcentaje sin TARV fue de 68%, el 32% restante abandonó la terapia antirretroviral. La variedad clínica más frecuente fue aguda pseudomembranosa (90%). Se encontraron 58 cepas: *C. albicans* 71%, *C. glabrata* 10%, *C. krusei* 9%, *C. dubliniensis* 9% y *C. kefyr* 1%. La proporción de candidosis mixtas fue de 17%. El grupo de *Candida* no-*albicans* tuvo mayor frecuencia de fenotipos de resistencia y respuesta dosis-dependiente. El fármaco con mayor porcentaje de cepas sensibles *in vitro* fue anfotericina B.

CONCLUSIONES: Se detectaron infecciones mixtas de *Candida* spp en pacientes con SIDA C3.

PALABRAS CLAVE: Candidosis orales; *Candida* spp; *Candida albicans*; SIDA; antimicóticos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of mixed oral candidiasis in patients with AIDS and the *Candida* species involved; as well as the pattern of *in vitro* susceptibility to antifungal drugs.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, observational, longitudinal, descriptive and comparative study was done from August 2017 to January 2018 in patients hospitalized with HIV/AIDS without previous antiretroviral treatment (ART) or cases of abandonment thereof; at the Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, diagnosed with oral candidiasis by the Mycology laboratory. The diagnosis of oral candidiasis was checked with laboratory studies (direct examination and culture), with the development in cultures, the yeast was identified and the sensitivity for 6 antifungals was evaluated.

RESULTS: There were included 65 patients, 59 men and 6 women, all in stage AIDS C3, the percentage without ART was 68%, the remaining 32% abandoned antiretroviral therapy. The most frequent clinical variety was acute pseudomembranous (90%). A total of 58 strains were found: *C. albicans* 71%, *C. glabrata* 10%, *C. krusei* 9%,

¹ Laboratorio de Micología, Servicio de Dermatología.

² Residente de cuarto año de Dermatología.

³ Residente de quinto año de Infectología.

⁴ Jefe del Servicio de Dermatología

⁵ Adscrita al Servicio de Infectología.

⁶ Jefe del Servicio de Infectología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: enero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Lorena Magallón Zazueta
lgmz_12@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Araiza J, Contreras-García S, Magallón-Zazueta L, Sierra-Garduño M y col. Candidosis oral mixta en pacientes con VIH/SIDA. Identificación y espectro de sensibilidad. Dermatol Rev Mex. 2018 mayo-junio;62(3):206-215.

C. dubliniensis 9% and *C. kefyr* 1%. The proportion of mixed candidiasis was 17%. The group of *Candida* no-*albicans* presented higher frequency of resistance phenotypes and dose-dependent response. The drug with the highest percentage of susceptible strains *in vitro* was amphotericin B.

CONCLUSIONS: It was possible to detect mixed infections of *Candida* spp in patients with AIDS C3.

KEYWORDS: Oral candidiasis; *Candida* spp; *Candida albicans*; AIDS; Antifungal drugs.

ANTECEDENTES

Las candidosis son micosis producidas por hongos saprófitos oportunistas pertenecientes al género *Candida*. Estas levaduras son responsables de la mayor parte de las infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos; las especies más comunes que causan infección son: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilopsis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. *C. albicans* es la principal especie que es microbiota y coloniza el aparato gastrointestinal en el humano.¹

Entre las condiciones de predisposición del hospedero se encuentran las inmunodeficiencias primarias o adquiridas, éstas implican un gran riesgo, sobre todo las que vulneran la inmunidad celular, como la infección por VIH/SIDA.²

La implementación de la terapia antirretroviral (*highly active antiretroviral therapy* [HAART]) genera la supresión de la replicación viral y los pacientes recobran parcialmente el conteo de linfocitos TCD4+. Aunque la incidencia y la prevalencia de las infecciones oportunistas han disminuido globalmente debido a la terapia antirretroviral, la candidosis orofaríngea sigue siendo la enfermedad oral más común en pacientes con VIH/SIDA en la mayor parte de los países en desarrollo.³

En pacientes con VIH/SIDA y candidosis orofaríngea, *Candida albicans* es la especie implicada con más frecuencia. Otras especies de *Candida* no-*albicans* se han vuelto más frecuentes, particularmente las especies con sensibilidad reducida o que tienen mayor resistencia a los agentes antimicóticos de administración común. El cambio en la frecuencia de las especies emergentes ha hecho de la resistencia a los medicamentos un problema mayor. Por tanto, la identificación a nivel de la especie es fundamental para la intervención contra esta enfermedad.⁴

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de candidosis orales mixtas en pacientes con SIDA y las especies de *Candida* implicadas, así como el patrón de susceptibilidad *in vitro* a fármacos antimicóticos de administración habitual.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y comparativo que se realizó de agosto de 2017 a enero de 2018 en pacientes hospitalizados en el área de Infectología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga con VIH/SIDA, clasificados clínicamente en el estadio C3 de la enfermedad, sin TARV previa o casos de abandono de la misma, con diagnóstico comprobado de candidosis orofaríngea. El estu-

dio fue revisado y aceptado por los comités de ética e investigación, con el número de registro DI/17/109/04/065. Los criterios de inclusión considerados para el estudio fueron: pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se encontraban internados en el servicio de Infectología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga al momento de su selección, sin TARV previa o casos de abandono de la misma, en etapa clínica C3 de la enfermedad, mayores de 18 años, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado, con datos clínicos compatibles con candidosis oral, género masculino o femenino.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con datos clínicos de candidosis oral y estudios micológicos, sin estructuras ni agentes identificados, pacientes que no desearon participar en el estudio.

La metodología establecida consistió en la revisión clínica de la cavidad oral de los pacientes para selección y participación en el estudio, se procedió a firmar el consentimiento informado y llenado de las hojas de datos con la información del paciente; se realizó un examen directo y cultivo en medio Sabouraud dextrosa agar mediante toma de muestra con asa micológica de la cavidad oral, preparando la misma con una o dos gotas de KOH a 20% para su observación, la muestra obtenida se examinó directamente con el microscopio con diferentes aumentos para determinar la existencia de estructuras micóticas sugerentes de candidosis (pseudohifas, blastoconidios o ambos).

El desarrollo obtenido en el medio Sabouraud dextrosa agar se resemebró en medios cromogénicos (CHROMagar™Candida) para la búsqueda intencionada de más de una especie de *Candida*, mediante el desarrollo de colonias de diferentes colores. A partir de este criterio se identificaron las especies obtenidas mediante el desarrollo

de características micromorfológicas en agar Harina de Maíz + Tween 80 a 1% y comprobado mediante un sistema de identificación mediante asimilación de carbohidratos (AUXACOLOR TM 2 de Bio-Rad®).

Con las especies identificadas se evaluó el espectro de sensibilidad mediante un ensayo cualitativo en el que se estudió el crecimiento de las levaduras en presencia de seis diferentes antimicóticos a dos diferentes concentraciones, en un medio de RPMI tamponado, en presencia de un indicador de óxido-reducción (FungiTest™ de Bio-Rad®).

Los resultados obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva para el caso de las variables edad y tipo de paciente VIH/SIDA, consistente en media y los valores máximo y mínimo, las variables género, resultado del examen directo, tipo clínico de candidosis oral, agentes etiológicos de éstas y tratamiento antimicótico se analizaron con distribución por frecuencia absoluta y relativa, medida ésta como proporción; para detectar alguna asociación entre variables cualitativas se llevó a cabo el estadístico de χ^2 de Pearson, una base de datos en Excel, de Microsoft, y el paquete computacional *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 22.

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes en el protocolo, 59 (91%) eran del género masculino; la edad media fue de 36 años con valor máximo de 62 años y mínimo de 19 años cumplidos, de estos pacientes, 40 (62%) no se encontraban con manejo terapéutico con antimicóticos al momento del estudio, 17 (26%) recibían fluconazol, 4 (6%) fluconazol acompañado de nistatina, 2 (3%) itraconazol y los 2 (3%) restantes nistatina únicamente.

Todos los pacientes participantes en el protocolo se encontraban en el estadio C3 de la enferme-

dad, el porcentaje sin TARV (o pacientes *naive*) fue de 68% mientras que el 32% restante dejó de tomar la terapia antirretroviral; con la finalidad de determinar si existía relación entre pacientes *naive* y los que abandonaron la TARV para determinar estos diferentes estado y el resultado al examen positivo de las muestras tomadas a cada paciente se llevó a cabo el análisis estadístico de χ^2 de Pearson (**Cuadro 1**).

Se determinó que existe asociación estadísticamente significativa entre los pacientes *naive* y el diagnóstico de infección por *Candida* sp en la cavidad oral con valor de $p = 0.03$ a un nivel de significación de 5%.

La variedad clínica más frecuente fue la candidosis oral pseudomembranosa ($n = 59$, 90%), en menor proporción las variedades atrófica aguda y crónica hiperplásica con frecuencia de 3 (5%) para cada una. De los 65 pacientes a los que se realizó toma de muestra únicamente se diagnosticó con candidosis a 53 mediante hallazgos clínicos y microscópicos al examen directo, los 12 restantes se consideraron negativos. De los pacientes con candidosis confirmada se obtuvo desarrollo en medios de cultivo en 48 muestras, algunas de las cuales fueron mixtas (desarrollo de más de una especie de *Candida*, $n = 9$, 17%) con 58 cepas de *Candida*, de las que 41 (71%)

correspondieron a la especie *albicans*, seguidas por *glabrata* con 6 (10%), *krusei* (9%) y *dubliniensis* (9%) 5 de cada una y finalmente *kefyr* con una cepa (1%). **Figura 1**

Para cada cepa se determinó la sensibilidad *in vitro* a los siguientes fármacos antimicóticos: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol, utilizando el estuche comercial FungiTest™. Esta prueba da resultados cualitativos con respecto al desarrollo del hongo frente a diferentes antimicóticos, clasifica a la cepa en estudio como sensible, intermedia o resistente según sea el caso. Los resultados se muestran en el **Cuadro 2**.

DISCUSIÓN

En este estudio se observa que el promedio general de edad en los pacientes es de 35.98 ± 10.39 años, lo que coincide con lo reportado en países como Brasil (39.38 ± 12.34) y Tanzania (34).^{5,6}

Con respecto al género de los pacientes se encontró una considerable diferencia con lo reportado por los estudios mencionados en los que la población femenina representa 50% del total e, incluso, 75%. Lo observado en este trabajo muestra predominio de pacientes masculinos que alcanza hasta 90% de la población en es-

Cuadro 1. Pruebas de χ^2 entre pacientes *naive* y los que abandonaron la terapia antirretroviral TARV para determinar estos diferentes estados y el resultado al examen positivo de las muestras tomadas a cada paciente

	Valor	gl	Sig. asintótica (dos caras)	Significación exacta (dos caras)	Significación exacta (una cara)
χ^2 de Pearson	4.558 ^a	1	.033		
Corrección de continuidad ^b	3.215	1	.073		
Razón de verosimilitud	4.292	1	.038		
Prueba exacta de Fisher				.045	.039
Asociación lineal por lineal	4.488	1	.034		
Núm. de casos válidos	65				

^a Una casilla (25%) ha esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3.88.

^b Sólo se ha calculado para una tabla 2 x 2.



Figura 1. A. Candidosis oral pseudomembranosa. **B.** Infección mixta en medio CHROMagar Candida® cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*.

tudio; lo que tiene estrecha coincidencia con el reporte de casos de SIDA en México, en el que hasta 2017 fue de 24,916 hombres notificados frente a 3010 casos de mujeres en la Ciudad de México.⁷

En cuanto a la variable vinculada con la administración de fármacos antifúngicos como profilácticos, no se observó correlación con la

frecuencia de resistencia en las cepas de los hospederos a causa principalmente del porcentaje de participantes en el estudio que no habían tomado ningún antimicótico (62%). Sin embargo, en estudios realizados en Francia se observa un cambio en la sensibilidad de cepas de *Candida* sp por la administración generalizada de fármacos azólicos (como agentes profilácticos o terapéuticos), donde se reporta mayor frecuencia en la resistencia de cepas a fluconazol después de tratamientos recientes (≤ 30 días) con riesgo relativo de 2.17 con intervalo de confianza de 95%.⁸

Los pacientes incluidos en este estudio estaban clínicamente clasificados en la categoría C de la enfermedad, que incluye personas que tienen infección por VIH demostrada y agregada otra de tipo oportunista, entre las que la candidosis resulta ser marcadora de la enfermedad porque llega a manifestarse hasta en 90% de los casos en individuos sin TARV.⁹ El porcentaje de la población en estudio que no había recibido esta terapia fue de 68%, es decir, eran pacientes de diagnóstico reciente (*naive*).

Con los datos obtenidos en este estudio se determinó que existe asociación estadísticamente significativa entre los pacientes *naive* y el diagnóstico de infección por *Candida* sp en la cavidad oral con valor de $p = 0.03$ a un nivel de significación de 5%. En un estudio similar, al evaluar la candidosis oral entre pacientes con VIH con y sin TARV se encontró un valor de riesgo relativo de 2.6 a padecer la infección en los pacientes que no recibían terapia.¹⁰ Sin embargo, la vigilancia de pacientes que interrumpieron la TARV con respecto a infecciones oportunistas como candidosis debe considerarse con igual importancia debido a que cuando esta terapia se interrumpe ocurre un rápido rebote de la carga viral y caída en el conteo absoluto de células CD4; la reducción ocurre de manera habitual a razón de 100 a 150 cél/mL en tres o cuatro meses.¹¹

Cuadro 2. Sensibilidad a los antimicóticos *in vitro* del total de cepas en estudio a los fármacos administrados como tratamiento de candidosis oral



En el cuadro correspondiente de cada especie frente a un antimicótico específico se muestra con número el porcentaje de cepas sensibles (verde), intermedias (amarillo) y resistentes (rojo).

En un estudio realizado en India se observó que el recuento de linfocitos CD4 de pacientes con lesiones orales fue menor que en los pacientes sin lesiones, por lo que la candidosis oral se correlacionó significativamente con un número de células de 200 células/mm³ o inferior.¹² Otro estudio realizado en España indicó que la relación con la carga viral de más de 10,000 copias/mL se asocia con mayor frecuencia con la infección (independientemente del recuento de células CD4).¹³ En ambos estudios se concluye que la candidosis oral permanece como marcador clínico útil para diagnosticar la inmunodepresión en pacientes con infección activa por VIH.

La forma clínica de la que más se obtuvo hallazgo microbiológico para hongos correspondió a la aguda pseudomembranosa, lo que coincide con lo reportado en la mayor parte de la bibliografía.^{1,3,5} En ésta se observan placas de borde blanco o amarillento, con bordes bien definidos. En otras publicaciones se reporta como segunda variedad clínica de importancia la aguda atrófica;¹⁴ nosotros la observamos en 5% de los casos acompañada en porcentaje de la variedad hiperplásica crónica.

En diversos estudios se ha observado que la especie con mayor predominio en muestras orales es *C. albicans* (60-80%) en pacientes con VIH y relativamente sanos.¹⁵ En la población de estudio se comprobó tal frecuencia; se observó esta especie en 71% de los aislamientos. Las especies de *Candida* no-*albicans* se encontraron en el 29% restante de los aislamientos, de los que *C. glabrata* se observó en segundo lugar (10%), seguida de *C. krusei* y *C. dubliniensis* (9% cada una) y finalmente *C. kefyr* (1%). No se obtuvo aislamiento de *C. tropicalis* en ninguna muestra, tal hecho contrasta con lo reportado en otros estudios de población de pacientes similares en los que esta especie alcanza hasta el segundo lugar de prevalencia con 18.7%.¹⁶ En relación con la prevalencia de *C. glabrata*,

en la mayor parte de las muestras donde se obtuvo se encontraba acompañada de *C. albicans* (n = 5). Esta asociación fue la más frecuente de pacientes portadores de dos especies, de igual forma que lo reportado en Baja California por Clark en 2016.¹⁵ Esta especie se consideraba relativamente no patógena, porque es parte de la microbiota normal de humanos sanos. Sin embargo, esta levadura puede diseminarse rápidamente por todo el cuerpo y la infección causada por esta especie se asocia con una tasa alta de mortalidad.¹⁷ *C. krusei* se relacionó con candidosis mixta en tres pacientes siempre en asociación con *C. albicans*. Los estudios en Brasil reportaron que esta interacción puede llegar a ser antagónica (demostrado sólo en la formación de biopelículas) donde se observó que *C. krusei* inhibió el crecimiento de *C. albicans*.¹⁷ *C. dubliniensis* se reportó en 5 pacientes (9%), esta especie se ha aislado de sujetos con VIH/SIDA en otros países;¹⁸ la mayor parte de las publicaciones menciona una frecuencia menor de 10%. La importancia del hallazgo de esta especie se encuentra en conocer su distribución geográfica, el perfil de sensibilidad (porque ha demostrado ser capaz de desarrollar resistencia *in vitro* a fluconazol)¹⁹ y, finalmente, la tipificación de la especie como tal, debido a que por sus características fenotípicas similares a *C. albicans* pueden confundirse en la identificación. *C. kefyr* se aisló de un solo paciente y en asociación con *C. albicans*. Se considera una especie que raras veces causa enfermedad, prospera en diversos hábitats, incluidos los productos lácteos. Se ha demostrado que es menos virulento que *C. albicans* o *C. tropicalis*.²⁰ Sin embargo, un estudio retrospectivo efectuado en Estados Unidos concluyó que *C. kefyr* es un importante agente patógeno emergente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que sugieren puede adquirirse por exposición exógena.²¹ En este estudio se comprobaron 9 casos de candidosis mixtas de un total de 53, lo que corresponde a 17%. En comparación

con lo reportado en la bibliografía (3-6%),^{15,21} el número de hallazgos es mucho mayor; las principales diferencias en relación con estos estudios son el tipo de pacientes. En uno de ellos en el que las muestras analizadas no correspondían a individuos con enfermedad por VIH/SIDA, los porcentajes observados son menores y la topografía clínica que reportó mayor frecuencia fue la pulmonar;²² asimismo, investigaciones con población que sí estaba infectada con VIH no tenían criterios para estudiar a pacientes en alguna etapa específica del SIDA y la recolección de muestras no se guiaba de criterios clínicos para el diagnóstico de candidosis porque sólo se deseaba estudiar la prevalencia de las levaduras en la cavidad oral.¹⁵ Sin embargo, en 2015 una investigación realizada en Tailandia reportó valores similares de candidosis mixtas (16%) en un estudio en el que los pacientes no estaban infectados con VIH, pero sí tenían signos clínicos para el diagnóstico de la infección por *Candida* sp.²³

Para la comprensión de la candidosis en la cavidad oral se requieren consideraciones desde el punto de vista micológico y de factores predisponentes en el estado inmunológico de pacientes con VIH/SIDA. Con respecto a los factores de virulencia de *Candida* sp, la mayor parte de las especies tiene la capacidad de generar cambio morfológico de blastoconidio a pseudohifa (forma de adaptación y penetración a epitelios y células endoteliales),¹ sumado a la hidrofobicidad de superficie celular (CSH), que se define como la fuerza que mantiene una distancia óptima entre las moléculas de adhesión y receptores del hospedero, que conducen a la unión fuerte y finalmente adherencia a mucosas u otros sustratos. Para especies no-*albicans* (*C. glabrata* principalmente) se han reportado valores relativos altos de CHS y se relacionó como factor importante en la formación de biopelículas para este tipo de cepas.²³ En relación con la inmunidad del hospedero, el análisis de

diversos datos sugiere que las células CD4+ de tipo Th1 son críticas para la defensa del hospedero frente a la infección por *Candida* sp, de igual manera, se ha demostrado que las células epiteliales inhiben hasta 80% del crecimiento de especies de levaduras a través del contacto celular como mecanismo de protección innato que bajo actividad reducida contribuye al desarrollo de la infección.²⁴

En este trabajo se realizaron pruebas *in vitro* con la finalidad de determinar la resistencia microbiológica a cuatro diferentes fármacos: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol; observamos que la sensibilidad de las levaduras de *Candida* a fluconazol tiene un espectro variable según la especie: en el caso de *C. albicans* alrededor de 30% de las cepas tuvo resistencia *in vitro*, lo reportado es cercano a 3% o incluso hasta 22% en cepas de pacientes con SIDA.²⁵ En las cepas de *C. glabrata* se obtuvo un espectro de sensibilidad intermedio para todos los aislamientos, aunque en otros estudios se ha llegado a reportar que la cepa puede alcanzar una tasa de resistencia global de 15.7%.²⁶ *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol,^{1,26} cuyo patrón en las cepas observadas en este estudio no fue diferente. *C. dubliniensis* y *C. kefyr* mostraron sensibilidad en ambos puntos de corte.

En relación con el espectro de sensibilidad a itraconazol de *C. dubliniensis* y *C. kefyr* se observó un alto porcentaje de resistencia (mayor a 90% en cada caso). En las cepas de *C. albicans* y *C. krusei* se observó resistencia en alrededor de 30% y el porcentaje restante resultó ser dosis-dependiente. A diferencia de los otros dos azoles utilizados para las pruebas, el itraconazol obtuvo los mayores porcentajes de resistencia en este estudio. Para el ketoconazol la mayor parte de las cepas resultó ser susceptible, sólo se observó resistencia de 12% de cepas de *C. albicans* y de 40% de *C. dubliniensis*.

La resistencia de las cepas de *Candida* a los diversos azoles es un riesgo potencial si se toma en consideración la prescripción de estos fármacos en el tratamiento de pacientes con inmunosupresión, su administración indiscriminada como profilácticos o durante episodios repetidos de candidosis oral y los diferentes mecanismos de resistencia que puede llegar a desarrollar cada cepa.

En este estudio, la prevalencia de fenotipos de resistencia a anfotericina B en las cepas de *Candida* aisladas fue generalmente baja; sin embargo, como dato relevante es importante considerar que 80% de las cepas aisladas de *C. krusei* resultaron tener resistencia *in vitro*. La anfotericina B se prescribe como monoterapia en casos severos de candidosis oral y la resistencia a este fármaco es poco común, en aislamientos clínicos varía entre 0.4 y 4%.²⁷ Los pacientes con cepas resistentes a polienos tienen un estado de salud severamente afectado (SIDA, leucemia, anemia, trasplante de médula ósea). Los estudios en relación con mecanismos de resistencia a éstos sugieren una asociación con el bloqueo en la vía de síntesis de los esteroides, lo que provoca la acumulación de intermediarios que tienen menor afinidad a los polienos que al ergosterol.²⁸

REFERENCIAS

- Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM, Hunderiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(5):381-93.
- Odds C, Bernaerts R. CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994;32(8):1923-9.
- Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis—clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol* 2011;37(4):328-36.
- Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults, WHO; 2014.
- Hamza O, Matee N, Mushi J, Simon E, Mugusi F, Mikx F, Helderma W, Rijs A, Verweij E. Species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of oral yeasts isolates from Tanzanian HIV-infected patients with primary and recurrent oropharyngeal candidiasis. *BioMed Central Microbiol* 2008;8(6): 135-143.
- Gasparin A, Ferreira F, Danesi C, Mendoza-Sssi R, Silveira J, Martínez B, Zhang L, Juraci A. Prevalence of oral lesions in persons with HIV and associated factors in a southern Brazilian city. *Cad. Saúde Pública* 2009;25(6):1307-1315.
- Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de VIH y SIDA, Actualización al 4to. trimestre del 2017
- Sanglard D, Odds C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002;2(2):73-85.
- González A, Tobón A. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infectio* 2006;10(4):279-288.
- López S, Torrecilla A, Horta A, Andrade J, Bologna R. La candidosis oral como marcador clínico de falla a la terapia antirretroviral altamente efectiva en pacientes infectados con VIH/SIDA. *Infectio* 2014;18(2):45-49.
- Noda A, Vidal L, Pérez J, Cañete R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Rev Cubana Med* 2013;52(2):118-127.
- Bodhade A, Ganvir S, Hazarey V. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Science* 2011;53(2):203-2011.
- Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2002;31:5-10.
- Harris J, Herrera A. Candidiasis oral en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. *Rev Cubana Estomatol* 2016;52:325-8.
- Clark I. Epidemiología molecular y resistencia a antifúngicos de *Candida* spp. en pacientes con VIH/SIDA en el estado de Baja California México. México: Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada; 2016, 10 p.
- Garzón C, Gutierrez L, Salazar C, Barrientos S, Romero C. Especies de *Candida* en relación con el conteo de CD4 en pacientes con VIH-SIDA. *Univ Odontol* 2008;27(59):29-33.
- Santos J, Piva E, Vilela S, Jorge A, Junqueira J. Mixed biofilms formed by *C. albicans* and non-albicans species: a study of microbial interactions. *Braz Oral Res* 2016;30(1):1-8.
- Coleman D, Rinaldi M, Haynes K, Rex J, Summerbell R, Anaissie E, Sullivan D. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol* 1998;36(1):156-165
- Dilek S, Gonca E, Zayre E. The antifungal susceptibilities of oral *Candida* spp. Isolates from HIV-infected patients. *Afr J Microbiol Res* 2010;4(6):466-470.
- Arendrup M, Horn T, Frimodt-Moller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection* 2002;30:286-291.

21. Dufresne S, Marr K, Sydnor E, Staab J, Karp J, Lu K, Zhang S, Lavallée C, Perl T, Neofytos D. Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2014;52(6):1830-1837.
22. Romero G, Araiza J, Hernández M, Cerón M, Hernández V, Ponce R, et al. Candidosis mixtas en aislamientos clínicos de pacientes procedentes del hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga; identificación e importancia. *Dermatología Rev Mex* 2014; 58(3):239-246.
23. Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 2014;59(3):894-901.
24. Fidel P. Candida-Host Interactions in HIV Disease: Relationships in oropharyngeal candidiasis. *Adv Dent Res* 2006;19:80-84.
25. Gómez C. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Infectio* 2010;4(2):172-180.
26. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: Mechanisms and clinical impact. *Mycoses* 2015;58(2):1-13.
27. Dick, J, Merz, W, Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18(1):158-163.
28. Borecká M, Moran G, Sullivan D, Kucharíkova S, Chorvát D, Bujdákova M. The expression of genes involved in the ergosterol biosynthesis pathway in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* biofilms exposed to fluconazole. *Mycoses* 2008;52(2):118-128.

