



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

*TESIS DOCTORAL*

**PREVALENCIA DE ESPECIES DE  
CÁNDIDA EN LA CAVIDAD ORAL  
EN PACIENTES DIABÉTICOS  
TIPO 2.**

**CARLOS MANUEL UGALDE IGLESIAS**

**GRANADA 2008**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Carlos Manuel Ugalde Iglesias  
D.L.: GR. 2589-2008  
ISBN: 978-84-691-7885-0



Universidad de Granada



Facultad de Odontología

**Alejandro Ceballos Salobreña**, Catedrático de Medicina Bucal de la Universidad de Granada, Director de la Tesis Doctoral titulada: **“PREVALENCIA DE ESPECIES DE CÁNDIDA EN LA CAVIDAD ORAL EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”** de la que es autor D. **Carlos Manuel Ugalde Iglesias**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación Odontológica en el Tercer Milenio”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

**AUTORIZA** la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada a tres de octubre de dos mil ocho.

Fdo.: Alejandro Ceballos Salobreña



CONSTANCIA:

Por medio de la presente se hace constar que el alumno Don Carlos Manuel Ugalde Iglesias, con pasaporte nº n° 13656584 N, estuvo realizando el trabajo de Investigación titulado: “PREVALENCIA DE ESPECIES DE CANDIDA EN LA CAVIDAD ORAL EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2” bajo mi codirección, la cual concluyo satisfactoriamente, reuniendo todos los requisitos necesarios para su defensa ante el tribunal que se elija para tal fin.

**Cordialmente**

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU”**

**Cd. Universitaria, D.F., 3- Octubre - 2008**

**Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda**

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr ALEJANDRO CEBALLOS SALOBREÑA, Director de esta Tesis, eminente investigador Clínico y docente, quién ha motivado mi anhelo por la generación del conocimiento y realizó una revisión crítica y constructiva de esta tesis, mi agradecimiento por su paciencia y dirección.

Al Dr LUIS ALBERTO GAITÁN CEPEDA, Codirector de Tesis, reconocido investigador Clínico y maestro, quién contribuyó fundamentalmente en el desarrollo cognitivo y logístico de esta tesis, aportando directrices resolutivas a las áreas conceptuales problema que se presentaron en este proceso científico. Mis más sinceros agradecimientos.

Al QB, JAIME VARGAS ARZOLA, por su asesoramiento y disposición al trabajo de laboratorio, mi reconocimiento a su actitud ética y profesional.

A la QB VERÓNICA ROBLEDO GÓMEZ, por todo su apoyo incondicional y respaldo técnico, una actitud positiva para sorprender.

A mi esposa Dra OLIVIA FERNÁNDEZ CARDONA, y mi hija FARIDE UGALDE FERNÁNDEZ, por su respaldo y comprensión para este trabajo académico, sin su motivación y cariño difícilmente se hubiera terminado este proceso. Mil perdones por el robo de su tiempo.

A mis Padres, Hermanos y sobrinos, Don Modesto Ugalde Cano y Doña María Concepción Iglesias de Ugalde, a José Manuel, Rosa María y María Esther, por todo su apoyo y respaldo. A Mis suegros Don ADOLFO FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, Y Doña LILA CARDONA, mis cuñados, LIGIA, ARMANDO, HÉCTOR Y LAURA.

Al director de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Dr VÍCTOR ANTONIO RICARDEZ ESPINOZA y al LE JOSÉ ANTONIO CASTELLANOS MARTÍNEZ, coordinador

administrativo de la misma Facultad, por todo lo que representa el respaldo administrativo y académico.

Finalmente a mis compañeros de este proceso de formación, DORA LAURA, AMÍLCAR, LETICIA, ALBA, MARÍA ELENA, BEATRIZ, BENJAMÍN Y ENRIQUE, por su apoyo incondicional y buenos consejos.

## INDICE:

<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>2.1 DIABETES MELLITUS.</b>	<b>9</b>
2.1.1. Definición y clasificación.	9
2.1.2. Incidencia y prevalencia.	13
2.1.3. Etiología (factores de riesgo).	16
2.1.4. Fisiopatología.	18
2.1.5. Complicaciones sistémicas.	22
2.1.6. Complicaciones orales.	24
2.1.7. Manejo del paciente diabético.	25
<b>2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ESPECIES DE <i>CÁNDIDA</i> EN CAVIDAD ORAL</b>	<b>28</b>
2.2.1.- Generalidades sobre el reino fungi.	28
2.2.2.- Definición y clasificación del género <i>Candida</i> .	30
2.2.3.- Epidemiología del género <i>Candida</i> .	31
2.2.4.- Biofilm del género <i>Candida</i> .	34
2.2.5.- Mecanismos patogénicos del género <i>Candida</i> .	37
2.2.6.- Candidiasis.	44
<b>2.3 RELACIÓN ENTRE DIABETES Y ESPECIES DE <i>Candida</i>, EN CAVIDAD ORAL.</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL TRABAJO</b>	<b>56</b>
3.1 Objetivos	56
3.1.1 Objetivo general	56
3.1.2 Objetivos específicos	56
<b>4. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>57</b>
4.1 Selección de la muestra	57
4.2 Criterios de inclusión	57
4.3 Criterios de exclusión	57
4.4 Variables	57

4.5 Diseño de la investigación	59
4.6 Procedimientos	60
<b>5.- RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>6.- DISCUSIÓN</b>	<b>74</b>
<b>7.- CONCLUSIONES</b>	<b>80</b>
<b>8.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>81</b>



## 1. JUSTIFICACIÓN

La cavidad oral refleja el estado de salud sistémica más frecuentemente que cualquier otra parte del cuerpo y la susceptibilidad incrementada a infecciones generales y orales superficiales debido a levaduras ha estado asociadas por mucho tiempo con diabetes mellitus.

Especies de *Candida* pueden ser frecuentemente aisladas de cavidad oral de pacientes con diabetes mellitus según diversos reportes de la literatura científica.

Más de 150 especies de *Candida* existen, pero sólo 10 son descritas como patógenos importantes en el ser humano. Un gran número de investigaciones sugieren que *C. albicans* es la especie más común que se presenta en la mucosa bucal de estos pacientes. Además, la tasa más alta de colonización se presenta en pacientes con un pobre control glucémico.

Los estudios de pacientes diabéticos acarreadores de especies de *Candida* son frecuentemente contradictorios, debido a la gran variedad de técnicas de muestreo e identificación que han sido empleadas.

El propósito de este estudio fue identificar a pacientes diabéticos tipo 2 acarreadores de especies de *Candida*, identificar estas especies por medios morfológicos, cromógenos y bioquímicos, y comparar los resultados con los obtenidos con un grupo control sistémicamente sano.

## **2. INTRODUCCION.**

### **2.1 DIABETES MELLITUS.**

#### **2.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN**

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria, ya que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales (1).

Está caracterizada por niveles incrementados de glucosa en la sangre y anormalidades en el metabolismo de carbohidratos (2-6), lípidos y proteínas (6, 7) inducidos por niveles disminuidos, deficiencias (3, 4, 6, 7) o ausencia total de insulina y/o defectos en su acción (2-4, 6-8). No se le conoce cura (9). La afección tiene gran repercusión social y económica en nuestro en México, ya que se encuentra entre las cinco enfermedades más frecuentes y su presencia puede derivar hacia numerosas complicaciones clínicas (1). Se asocia con una mortalidad y morbilidad significantes (10, 11). Los principales síntomas de la hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia, neuropatía, aterosclerosis y microangiopatía especialmente en riñones y ojos (8, 12, 13).

La diabetes es la más conocida de todas las enfermedades sistémicas, ha sido una de las más frecuentes enfermedades culpadas como un factor de riesgo para múltiples enfermedades orales (14).

The National Diabetes Data Group, propone en 1979, una clasificación de la diabetes mellitus, bajo el nombre de “Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus y Otras Categorías de Intolerancia a la Glucosa” (3), basándose primariamente en el tipo de tratamiento farmacológico usado para el manejo de la enfermedad. Los niveles de glucosa requeridos para establecer el diagnóstico de diabetes, no eran uniformes. Y el valor diagnóstico en ayuno, era igual o mayor de 110mg/dl (15).

Esta clasificación fue adoptada por The World Health Organization (WHO) en 1980 y ligeramente modificada por la misma organización en 1985 (15).

The American Association Expert Committee de la American Diabetes Association, en 1997 y 1998 revisaron los criterios diagnósticos para diabetes, basándose principalmente en la etiología de la enfermedad (3), e implementaron cambios en la clasificación de 1979 tal como sigue (15):

- a) Uso de los términos diabetes tipo 1 y tipo 2 en vez de insulino dependiente y no insulino dependiente para referirse a los dos mayores tipos de diabetes mellitus.
- b) El uso de dos determinaciones de glucosa plasmática en ayunas (GPA).
- c) un nivel de corte más bajo para GPA (126 mg/dL) para diagnosticar diabetes (este nivel de GPA es equivalente a 200 mg/dL, valor en la prueba de tolerancia a la glucosa).

La nueva clasificación surge debido a la ambigüedad de la clasificación de 1979, e incluye 4 entidades, considerando como base la etiología de la afección.

Estos grupos son los siguientes: el primero corresponde a la diabetes tipo 1, en la cual existe destrucción de células  $\beta$  del páncreas, generalmente con deficiencia absoluta de insulina, el grupo II incluye a la diabetes tipo 2, en la que predomina la incapacidad para incorporar glucosa a las células musculares y al tejido adiposo (resistencia a la insulina), aunado a una relativa deficiencia de la secreción o acción de la insulina, en el grupo III se presentan varios tipos específicos de diabetes relacionados con defectos genéticos que alteran la función de las células  $\beta$  del páncreas, los receptores para insulina, en la acción de la insulina misma, en la acción de otras hormonas, por infecciones que destruyen las células  $\beta$ , por fármacos que afectan la acción o secreción de insulina, por problemas de autoinmunidad que antagonizan con la insulina, etcétera, y, finalmente está el grupo IV, en el que se encuentra la diabetes gestacional, que se presenta por intolerancia a la glucosa debido a cambios metabólicos de origen hormonal (1).

El Tipo 1, incluye problemas autoinmunes y no autoinmunes (8, 16), con destrucción de las células  $\beta$ . La diabetes tipo 2 ha sido ampliada para incluir

varios grados de resistencia a la insulina e hiposecreción insulínica, y se agregan la diabetes mellitus gestacional y los otros tipos de diabetes en donde la causa es conocida, tales como las endocrinopatías (7, 16). Existe una variante monogénica que tiene un comportamiento semejante a la diabetes tipo 2, se presenta en individuos jóvenes, se denomina como “Maturity- Onset Diabetes of the Young” (MODY). MODY se presenta frecuentemente antes de los 25 años y se caracteriza por un defecto secretorio de insulina que puede ser moderado o severo de acuerdo al tipo de gen que se encuentra mutado (16).

Una nueva categoría de glucemia deteriorada en ayunas es propuesta para estos valores los cuales están arriba de lo normal pero bajo del diagnóstico del nivel de corte para diabetes. Todos estos cambios están siendo considerados para adopción por WHO (15).

El Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y la Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en 1997, reporta que el valor diagnóstico de la glucemia plasmática de ayuno, se reduce, y además, recomienda no utilizar la curva de tolerancia a la glucosa de forma rutinaria, argumentado su costo, complejidad y variabilidad. La ADA ha recomendado la prueba de glucosa plasmática en ayuno como test para monitoreo (valores  $\geq 126$  mg/dL indican diabetes) porque es más fácil y más rápida para ejecutar, más conveniente y aceptable para los pacientes, y menos costosa que otras pruebas de detección (17).

Los requerimientos de la ADA son los siguientes (2, 15, 18):

1. Síntomas más glucosa plasmática casual  $\geq 200$  mg/dL, entendiendo como casual a cualquier hora, sin considerar el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada.
2. Glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dL. Mancillas Adame, y col (2002) (15), definen ayuno como la ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas.

3. Glucosa plasmática  $\geq$  a 200 mg/dL a las dos horas durante la curva de tolerancia oral a la glucosa. La carga de glucosa oral es de 75 g de glucosa anhidra, disuelta en agua.
4. Serológico en busca de marcadores inmunológicos o autoanticuerpos específicos, no recomendable en la actualidad por costoso y considerarse en vías experimentales (2).

Cualquiera de las tres primeras debe ser comprobada mediante un segundo estudio.

En ausencia de descompensación aguda, estos valores deben ser confirmados al repetirlos en un día diferente.

Es importante reconocer que con respecto a la mayoría de las pruebas de laboratorio en México carecemos de límites de referencia adecuados para nuestra población que consideren factores como son: ubicación geográfica, edad y sexo; y que en la mayoría de las instituciones de salud se emplean las mal llamadas "cifras normales" que son recomendadas por los fabricantes de reactivos y en la mayoría de los casos se han establecido en otras naciones (19).

El estándar de oro para establecer el diagnóstico de certeza de diabetes mellitus es la presencia de complicaciones crónicas.

En el último reporte del Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y la Clasificación de la Diabetes Mellitus de la ADA en Estados Unidos, de noviembre del 2003 (20), se recomienda la disminución de los puntos de corte para la glucemia de ayuno de menor o igual a 110 mg/dL, a menor o igual a 100 mg/dL. Por lo anterior, los valores normales de glucemia en ayunas deberán ser considerados menores a 100 mg/dl. Se establece oficialmente el diagnóstico clínico de prediabetes en ese país para sujetos con glucemia de ayuno de 100 a 125 mg/dL y 2 horas postcarga oral de 75 g de glucosa en niveles de 140 a 199 mg/dL (Estas nuevas recomendaciones tendrán fuertes implicaciones sobre los aspectos epidemiológicos, preventivos, de detección y tratamiento de la diabetes y del síndrome metabólico en México si la Secretaría de Salud decide adoptarlas).

El estado de transición dentro de la historia natural de la diabetes a la tolerancia a la glucosa afectada, y a la alteración de la glucosa en ayuno, o ambos son conocidas recientemente como "prediabetes", aumentando su riesgo para enfermedad cardiovascular. La detección de la prediabetes no es un objetivo de mayor importancia de los programas de monitoreo de diabetes (18). La comprensión de la historia natural de la diabetes tipo 2 es esencial para la detección temprana de la hiperglucemia prediabética y para interrumpir la progresión de la tolerancia normal a anormal de la glucosa (21).

En enero de 2004 (20), la ADA publicó un documento de posición en el que establece que individuos con glucosa anormal en ayuno (cifras entre 100-125 mg/dL) o con intolerancia a la glucosa (cifras entre 140 y 199 mg/dL después de una carga de glucosa oral de 2 horas) serán clínicamente clasificados como prediabéticos, indicando con esto un riesgo (relativo) elevado de desarrollar diabetes en el futuro.

### **2.1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

Actualmente la diabetes se considera una pandemia con tendencia ascendente (1).

En 1997 (7), se estimó que 124 millones de personas en el mundo padecían diabetes, y que para el 2001 (1) la estimación ascendió a 143 millones. Para el año 2010, la cifra de personas con este padecimiento se piensa alcanzará 152 millones para algunos autores (22) y 221 millones para otros (7), pudiendo alcanzar la cifra de 286 millones para el 2030 (1).

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (7) en referencia a la prevalencia de la diabetes mellitus en el inicio del siglo XXI la sitúan en el 2.1% de la población mundial, es decir, unos 125 millones de personas, de las que el 4% corresponden a la DM tipo I y el 96% a la DM tipo II.

Guzmán Juárez y Madrigal Bujaidar (2003), citan que alrededor de 8.2% de la población mundial entre 20 y 69 años padece diabetes y cerca del 30% de los individuos afectados desconoce que la padece. Según estos mismos autores, el tipo de diabetes más frecuente en la población mundial es la tipo 2, que varía entre 80 y 90%, al tipo 1 le corresponde entre el 5-10%, 5-10% corresponde a la llamada MODY y otro 5-10% se produce por diversos desórdenes genéticos.

Algunos estudios (22) consideraron que en el año 2000 había 13 millones de personas diabéticas en Norteamérica y Canadá; 22 millones en Europa; 13 millones en América del Sur; 66 millones en el continente asiático; 8 millones en África, y 1 millón en Oceanía.

México ocupó el décimo lugar mundial en 1995 con casi 4 millones de enfermos (23) y para el año 2000 alcanzó el noveno lugar (24). Se estima que en el año 2025 ocupará el séptimo lugar mundial con 12 millones de enfermos (23, 24).

Las condiciones sociales, el proceso de urbanización de los últimos 50 años, han condicionado el incremento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas (24). Estos procesos relacionados con la vida moderna, de una población eminentemente rural a una urbana (para el año 2004 la población se incrementó a 97 361 711 habitantes de los cuales el 70% viven en zonas urbanas (23, 25)), en comunión con factores diversos la frecuencia de la enfermedad se encuentra en aumento (19). Las enfermedades crónico-degenerativas, responden a la sobrepoblación, pero principalmente al proceso social y crisis económica, hábitos y costumbres, déficit de conocimientos que denotan desviaciones en la salud (26). El 15% de la población no escolarizada padece diabetes mellitus, el 11% de los que sólo terminaron la primaria, padecen de esta enfermedad (23).

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, no apareció en las primeras 10 causas de muerte hasta la década de 1980 y según cifras de la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica de la SSA, esta enfermedad ocasionó en el año 2000 más de 46,000 muertes en México, es decir, cinco personas cada dos horas

(24). Hasta la década de los 80 ocupó el cuarto lugar como causa de muerte (2, 23) y para el año 2000 representó la tercera causa de mortalidad en nuestro país (24). Tan sólo en el año de 1996 se reportaron 34,865 defunciones por esta causa con una de tasa de 37.4 (1/tasa por 100,000 habitantes) (2).

La diabetes mellitus es prevenible en 80% de quienes la padecen (24).

La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) de 1993 (26), consigna en la población mayor de 20 años una prevalencia de diabetes mellitus de 7,2% (cuando los niveles eran iguales o mayores que 240 (mg/dL). La prevalencia aumentaba con la edad para el padecimiento y en el grupo de 65 a 69 años se concentraba la mayor prevalencia entre el total de enfermos para la diabetes mellitus (26,1%). La distribución por sexo era similar para la diabetes mellitus (7,2% en cada uno). Según este estudio, la incidencia de la diabetes mellitus en los servicios públicos de salud está aumentando, 249.774 casos y 268,1 en 1996 y 184.130 casos y 204,2 en 1994. La mortalidad por enfermedades crónicas muestra una franca tendencia al aumento. En 1992 la diabetes mellitus registró 28.304 defunciones (32.6) en 1992 y 33.316 en 1995 (36.4).

La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México llevó a cabo una encuesta nacional en 1999 sobre enfermedades crónicas en la que se encontró que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en población de 20 a 69 años de edad es de 6.7%, mientras que los datos de la Asociación Mexicana de Diabetes estima que poco más del 8% de los adultos mayores de 20 años padecen diabetes (2, 4). Entre los resultados del presente trabajo destaca sin duda la elevada frecuencia con la que se encontró hiperglucemia >120mg/dL dependiendo de la edad. En los hombres va de 1.2% en el primer decenio hasta 44.3% de los casos a los 61-70 años con una media de 23% ( $R^2 = 0.82$ ,  $P < 0.0001$ ) mientras que en las mujeres se presenta desde 1.2% en el primer decenio hasta alcanzar una frecuencia máxima de 46.0% a los 61-70 años con una media de 21% ( $R^2 = 0.89$ ,  $P < 0.0001$ ) resulta evidente que la presencia de hiperglucemia depende más de la edad ( $p < 0.05$ ) que del sexo ( $p < 0.05$ ) (19).



En los Estados Unidos, los hispanos representan el segundo grupo minoritario más grande. En 1991, la cifra estimada de población hispánica fue de 21.4 millones, representando el 8.6% del total de la población estadounidense. Dentro de los subgrupos el de mexicoamericanos es el mayor (27).

La mayoría de la información sobre diabetes en hispanoamericanos viene de cuatro grandes estudios: The San Antonio Heart Study, The San Luis Valley Diabetes Study, The Starr County Study, y, The Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (27). The San Antonio Heart Study, reportó una incidencia de 15.7% de diabetes tipo 2 entre mexicoamericanos en contraposición a la incidencia de 5.7% en el mismo grupo en 1979.

### **2.1.3. ETIOLOGÍA (FACTORES DE RIESGO)**

La etiología de la diabetes parece ser una combinación de factores intrínsecos o genéticos; En teoría, las células  $\beta$  son destruidas cuando individuos predispuestos genéticamente son expuestos a eventos gatillo tales como una infección viral la cual induce a una respuesta autoinmune destructiva (3, 8); y del medio ambiente (2) hasta el grado de que algunos autores piensan de la diabetes como una serie de enfermedades que tienen a la intolerancia a la glucosa en común (28). La genética (3, 8) juega un papel que no esta completamente comprendido para la diabetes tipo 1 (29), mientras que juega un papel mucho mayor para el tipo 2 (30).

La presentación clínica de la diabetes tipo 1, representa el estadio final de una progresión destructiva de las células beta del páncreas, mediada por procesos inmunológicos que generalmente es precedida por un lapso asintomático de varios años de evolución, durante este periodo, las personas con riesgo para desarrollar la diabetes mellitus tipo 1, pueden ser identificados a través de marcadores genéticos, inmunológicos o metabólicos (31).

Los principales marcadores que identifican el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 1 son (31): antígenos de histocompatibilidad (HLA),

anticuerpos contra células de los islotes, autoanticuerpos contra insulina, isoforma 65 kDa de los anticuerpos contra el ácido glutámico de la descarboxylasa y la proteína 1A-2 que pueden estar presentes desde varios años antes del inicio clínico de la diabetes mellitus tipo 1. El locus primariamente involucrado en la diabetes tipo 1, está representado por genes del complejo HLA, los cuales codifican antígenos involucrados entre los propio y lo extraño, así como en la inducción y regulación de las respuestas celulares y humorales (1).

Los factores de riesgo principalmente reconocidos para diabetes tipo 1 son: los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1, exposición a toxinas y las infecciones virales por Coxsackie B y por el virus de la rubéola. Guzmán Juárez y Madrigal Bujaidar (1), proponen un modelo de riesgo que corresponde a la participación de varios genes, cada uno con un efecto moderado, pero que actúan en forma aditiva, es un modelo que se refiere a una herencia de tipo poligénico. Estos genes se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (particularmente en la región IDDM 1). Este gen representa entre el 40 y 50% de riesgo para heredar la afección. Individuos genéticamente susceptibles que también tienen autoanticuerpos para antígenos de los islotes celulares o para descarboxylasa del ácido glutámico están en el riesgo más alto para desarrollar diabetes mellitus insulino dependiente (29).

La autoinmunidad también como las infecciones virales tales como la rubéola congénita, la hepatitis, la parotiditis y el citomegalovirus han sido reportados para disparar el desarrollo de la diabetes tipo 1 (3, 8). La evidencia exacta para el papel causal de las infecciones virales está inconclusa. El hipertiroidismo, el hiperpituitarismo, medicación con esteroides, también como la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas por cirugía, cáncer o inflamación pueden inducir el desarrollo de la diabetes en personas susceptibles.

La diabetes tipo 2 no está asociada con destrucción de las células  $\beta$  del páncreas pero posee resistencia a la insulina, secreción alterada de insulina y producción de glucosa elevada a nivel hepático (5). La diabetes tipo 2 es una enfermedad heterogénea causada por varios patomecanismos. Cada uno de estos patomecanismos consta de algunos componentes, y algunos componentes

probablemente jueguen un papel en dos o más patomecanismos (30). Los genes para diabetes tipo 2 todavía no han sido mapeados (30). Sin embargo, Guzmán Juárez y Madrigal Bujaidar (1), mencionan el locus de la región IDDM2, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, cuyas modificaciones se relacionan con alteraciones en la expresión del gen de la insulina. Estudios efectuados en poblaciones mexicoamericanas señalaron una asociación de la enfermedad con polimorfismos en los cromosomas 2, 6, 10, 11 y 15 (1). La obesidad juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 (32) y esto está bien demostrado por el hecho de que la vasta mayoría de pacientes jóvenes que desarrollan diabetes tipo 2 son obesos (18). Otros factores causales contribuyentes para el tipo 2, además de la obesidad, son la vida sedentaria, historia familiar presente para esta enfermedad (32) y la edad (22).

La diabetes tipo MODY se caracteriza por una herencia autonómica dominante y una temprana edad de aparición. En esta variante se han detectado mutaciones en el gen de la glucocinasa y en los factores transcripcionales. Estas alteraciones resultan en un defecto en la síntesis o secreción de la insulina. Los genes involucrados en la diabetes tipo MODY se localizan en los brazos largos de los cromosomas 12, 13 y 20, y en los brazos cortos de los cromosomas 7 y 20 (1).

La diabetes mellitus gestacional se desarrolla, como su nombre lo implica, durante el embarazo. El aborto es una alta posibilidad para las mujeres que desarrollan diabetes mellitus gestacional. La diabetes mellitus gestacional desaparece después del primer año después del parto, pero la madre afectada tiene un riesgo mayor, que la población en general, de desarrollar diabetes tipo 2 de 5 a 10 años después del parto (3).

#### **2.1.4. FISIOPATOLOGÍA**

La diabetes resulta de un metabolismo anormal de la glucosa. La glucosa es necesaria para que las células realicen su metabolismo, como sustancia energética. La mayoría de la glucosa es obtenida por digestión de los alimentos y después es incorporada a la sangre. Para cruzar la membrana celular la glucosa

necesita insulina para ser ligada a receptores celulares especiales (5). Después de la ingestión de glucosa, el mantenimiento de la tolerancia a la glucosa normal depende de tres eventos que deben ocurrir de un modo fuertemente coordinado: 1) la estimulación de secreción de insulina; 2) la supresión de la producción de glucosa endógena mediada por la insulina (principalmente hepática) por la hiperinsulinemia resultante; y 3) estimulación del consumo de glucosa por los tejidos periféricos mediada por insulina, principalmente músculos (5).

La secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas es estimulada por la digestión de los alimentos y toma lugar en dos partes. La primera fase es muy corta con una producción total de insulina de 3% a 5%. Durante la segunda fase, la cual dura una hora, la mayoría de la insulina es producida. La insulina permanece por unos minutos en la sangre (4 a 10) y entonces se liga inmediatamente a receptores en la superficie celular para insulina. Los tejidos dependientes de insulina son los músculos, la grasa y el hígado los cuales necesitan glucosa de la sangre circulante. Las funciones básicas de la insulina son transferir la glucosa de la sangre a las células dependientes de insulina, para facilitar la transferencia de aminoácidos circulantes dentro de las células, para facilitar la síntesis de triglicéridos y para prevenir la destrucción de los triglicéridos.

Cuando la producción de insulina está disminuida o ausente, o cuando hay interferencia con las funciones de la insulina, la glucosa puede no ser transferida a los tejidos dependientes de insulina resultando en un incremento en la glucosa circulante o hiperglucemia. La hiperglucemia se ha relacionado con cuatro trastornos principales: 1) activación de la vía de los polioles; 2) formación de productos de glicación avanzada (AGE); 3) aumento del estrés oxidativo; 4) activación de vías de señalización celular, incluyendo la de la proteína cinasa C. estas alteraciones producen defectos en la permeabilidad endotelial, favorecen el reclutamiento y adhesión de moléculas, aumenta la síntesis de citocinas y formación de depósitos y la síntesis de las células mesangiales (13). Brownlee (33), describe las vías posibles de trastornos de hiperglucemia de la siguiente manera: 1) incremento a través de la vía de los polioles; b) producción intracelular

de precursores de AGE; c) activación de PKC, como cofactor de la proteína C cinasa; y d) actividad incrementada de la vía de la hexosamina.

La glucosa que no es utilizada por el sistema nervioso central, el cerebro o los tejidos dependientes de insulina es almacenada como glucógeno en el hígado. Cuando se presentan necesidades de glucosa en el organismo o cuando los niveles de glucosa digestiva son insuficientes, el hígado metaboliza el glucógeno almacenado y lo transforma en glucosa.

La etapa hiperglucémica esta caracterizada por la eliminación de grandes cantidades de glucosa a través de la orina con el volumen urinario incrementado. Los electrolitos y el nitrógeno son perdidos de esta manera.

En pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia en ayuno, la tasa de producción de glucosa hepática basal es excesiva, a pesar de las concentraciones de insulina en el plasma que son incrementadas de dos veces a cuatro veces. Estos hallazgos proveen evidencia inequívoca de la resistencia hepática a la insulina, y estas evidencias son sustentadas por una habilidad reducida de la insulina para suprimir la producción de glucosa de hepática. Gluconeogénesis acelerada es la anormalidad más importante responsable de la tasa incrementada en la producción de glucosa hepática. La tasa incrementada en la producción de glucosa hepática está estrechamente correlacionada con el aumento en el nivel de glucosa plasmática en ayuno.

El tejido muscular en pacientes con diabetes tipo 2 es resistente a la insulina. Defectos en la función de los receptores insulínicos, en las vías de transducción del receptor-sígnal de la insulina, en el transporte de la glucosa y su fosforilación, síntesis de glicógeno, y oxidación de glucosa contribuyen a la resistencia muscular a la insulina. En respuesta a los alimentos, la habilidad de la insulina secretada endogénicamente para aumentar el consumo de glucosa muscular está notablemente afectada, y la resistencia muscular a la insulina y la supresión reducida de la producción de la glucosa hepática contribuye aproximada y equitativamente al aumento postprandial excesivo en el nivel de glucosa plasmática (5).

La secreción disminuida de insulina también juega un papel muy importante en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2.

En la patogenia de la nefropatía diabética interactúan factores metabólicos, hemodinámicos, hormonales y vías de comunicación intracelular. El principal factor en el desarrollo de nefropatía diabética es el efecto de la hiperglucemia crónica sobre diferentes vías funcionales, estructurales y de señalización celular.

Otra importante consideración en la fisiopatología de la diabetes es un evento no enzimático normal conocido como glucosilación lo cual incrementa notablemente la hiperglucemia. La glucosilación es el proceso de agregación de un radical univalente derivado de una forma cíclica de la glucosa a una proteína para formar una inestable base Schiff. Progresivamente una transformación toma lugar dentro de una proteína más estable (producto Amadori) si la hiperglucemia es corregida en este momento el producto Amadori es invertido, pero si este continua el producto Amadori se vuelve estable y no reversible formando lo que se denomina productos terminales glucosilados avanzados. Los productos terminales glucosilados y los lípidos se acumulan en los tejidos de los pacientes diabéticos, especialmente en las paredes vasculares y colágena, y se piensa que son los agentes principales responsables para los cambios patológicos micro y macrovasculares observados en estos pacientes. Las lipoproteínas de baja densidad se ligan a la colágena debido a sus productos terminales glucosilados y contribuyen al engrosamiento de las paredes vasculares. Esto incrementa el riesgo de aterosclerosis en pacientes diabéticos.

El diagnóstico se establece con la presencia de cualquiera de los siguientes criterios: glicemia plasmática de ayuno  $\geq 126$  mg/dl, glicemia en la muestra de dos horas durante una curva de tolerancia a la glucosa (75 gramos)  $\geq 200$  mg/dl, glicemia plasmática tomada en cualquier momento del día  $\geq 200$  mg/dl y síntomas compatibles con la hiperglucemia.

### **2.1.5. COMPLICACIONES SISTÉMICAS**

Los signos y síntomas clásicos de la diabetes mellitus incluyen la tríada de poliuria, polidipsia, y polifagia junto con prurito, debilidad, y fatiga (7). Estos indicadores de diabetes son más comunes en la diabetes mellitus tipo 1. Las complicaciones crónicas generalmente son más severas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (6), pero pueden ocurrir en varios grados en la diabetes mellitus tipo 2. Se puede presentar pérdida de peso, especialmente en la diabetes mellitus tipo 1. La náusea y el vómito pueden ser vistos en la diabetes mellitus tipo 1 no controlada y están asociados con el incremento de cetoacidosis. Intranquilidad, irritabilidad, y apatía pueden volverse evidentes. Estos signos y síntomas pueden ser reversibles con el diagnóstico temprano y una terapia efectiva (3).

Los signos y síntomas generales de la diabetes mellitus son el resultado directo de la hiperglucemia, en presencia y duración.

Las complicaciones sistémicas de la diabetes están relacionadas con la deposición de productos glucosilados terminales en varios tejidos sobretodo en los vasos sanguíneos y el sistema nervioso periférico. Los niveles altos de fibrinógeno son un predictor independiente de las complicaciones vasculares, y se asocian con enfermedad arterial periférica (34). Los cambios en el sistema vascular consisten de microangiopatías y formación de ateromas (3, 6). Las alteraciones microscópicas son la deposición de lípidos, proliferación endotelial y ensanchamiento de la capa íntima de los capilares en todos los tejidos del cuerpo (3, 35). La retina y la microcirculación glomerular de los riñones están severamente afectadas (6, 7). La neuropatía diabética es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 1 debido a la falla renal.

Los ateromas provocan una circulación pobre en las extremidades que es responsable de ulceraciones, gangrena en los pies, infarto del miocardio, hipertensión, apoplejía, insuficiencia coronaria y falla renal. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 mueren por infarto del miocardio (35).

La hipertensión arterial afecta a la mayoría de gentes con diabetes, es causa de complicaciones macro y microvasculares como retinopatía y nefropatía (6). En la diabetes tipo 2 la hipertensión arterial puede presentarse como componente del síndrome metabólico (35).

La neuropatía diabética está asociada a la hiperglucemia y esta es una consecuencia para la absorción incrementada de glucosa por las células de Schwann. Hay varias manifestaciones clínicas asociadas a la neuropatía tales como el ardor, hormigueo y pérdida de la sensibilidad, especialmente de las extremidades, debilidad muscular y calambres, parestesia oral y síndrome de lengua ardiente, son las manifestaciones más frecuentemente reportadas.

Se ha aclarado convenientemente que la cavidad oral puede actuar como un sitio de origen para la diseminación de organismos patógenos a otros sitios del cuerpo, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos tales como los pacientes que sufren de cáncer, diabetes, o artritis reumatoide o que se encuentran bajo tratamiento con corticoesteroides y otros inmunosupresores (8).

En resumen las alteraciones degenerativas sistémicas a mediano y largo plazo son de tipo cardiovascular y renal, por citar algunas de las más relevantes (2, 4).

En un estudio de cohortes en el 2003 (36), se determinó que cerca de la mitad de las personas con diabetes tuvieron al menos una hospitalización o visita al médico por una enfermedad infecciosa en cada año de cohorte.

Ciertas infecciones raras son más comunes entre los pacientes diabéticos. El riesgo de mortalidad relacionada a infección es notablemente incrementado para adultos diabéticos comparados con éstos sin diabetes, solamente entre las personas con enfermedad cardiovascular (36).



### **2.1.6. COMPLICACIONES BUCALES**

La mayoría de de las manifestaciones orales descritas en la literatura tanto para diabetes tipo 1 como la tipo 2, son vistas en pacientes diabéticos no controlados (6, 14). Muchos estudios han demostrado que cuando la hiperglucemia está controlada apropiadamente las manifestaciones orales son mínimas y en algunos pacientes no existen.

Los hallazgos intraorales citados en la literatura incluyen, enfermedad periodontal, la cual puede ser más severa y con una prevalencia más alta que la vista en los no diabéticos, halitosis intensa y en ocasiones con olor cetónico; la xerostomía con las complicaciones asociadas puede estar presente; alteraciones en la cicatrización han sido reportadas; incremento en la propensión a las infecciones bacterianas, virales y micológicas, sobretodo a la candidiasis; pueden presentarse molestias a la masticación y deglución; caries, con lesiones pulpares frecuentes; pérdida dentaria; habilidad disminuida para el uso de prótesis dentales; existen reportes de mayor prevalencia de liquen plano y estomatitis aftosa recurrente; y sangrado postquirúrgico aumentado. Algunas de estas complicaciones pueden estar directamente relacionadas a la pérdida incrementada de fluidos asociada a la poliuria en diabéticos no controlados, mientras algunas otras manifestaciones, especialmente la xerostomía, podrían estar influenciada o directamente dependiente del tipo de medicamentos que toman los pacientes (2, 6, 7, 14, 36).

La xerostomía, consecuente con la disminución del flujo salival, puede llevar al síndrome de boca ardiente (6) y a la caries, también puede facilitar el desarrollo de la candidiasis (2, 3). Algunos estudios han mostrado una prevalencia incrementada de caries en diabéticos mientras otros estudios demuestran lo contrario (14). El desarrollo de la caries puede estar influenciado por niveles incrementados de glucosa en la secreción salival, especialmente en los diabéticos no controlados, mientras en los diabéticos bien controlados podría estar disminuida debido a la baja presencia de carbohidratos en la dieta y en la saliva (3).

Ha sido estadísticamente probado que la diabetes es uno de los factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad periodontal cuya prevalencia

se incrementa en diabéticos, se presume de tener una etiología multifactorial (7, 14).

La deposición de productos glucosilados terminales ha sido observada en las paredes de los capilares gingivales y en general en toda la mucosa oral, así como en la colágena del ligamento periodontal, tejido conectivo y la matriz ósea alveolar, los niveles incrementados de lipoproteínas de baja densidad con formación de ateromas, la oxidación incrementada, la función alterada de los leucocitos polimorfonucleares, la genética y la hiperglucemia, interfieren con el metabolismo normal de los tejidos bucales y la capacidad de la respuesta inmune (7).

### **2.1.7. MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO**

Tres enfoques generales para reducir las complicaciones de la diabetes son: 1) En primer lugar, prevenir la ocurrencia de la diabetes, 2) mejorar el cuidado para las personas que ya han recibido un diagnóstico, y 3) la revisión para personas asintomáticas en búsqueda de diabetes (37).

La intolerancia a la glucosa al incrementarse la edad tiene tres consecuencias prácticas:

1. Puede dificultar el diagnóstico, la glucosa en ayuno está ligeramente alterada pero aún así se puede utilizar como criterio diagnóstico;
2. La intolerancia a la glucosa relacionada con la edad hace a las personas mayores más susceptibles a los efectos diabetogénicos, especialmente a drogas como tiazidas, antagonistas de  $\beta$ -adrenoceptores y fenotiazidas; y
3. La hiperglucemia puede tener un grado suficiente para incrementar el riesgo de enfermedad cardíaca y accidente vascular cerebral aun cuando los niveles de glucosa sanguínea estén por debajo de los umbrales generalmente asociados con las complicaciones diabéticas específicas.

Mientras que la diabetes es definida por los niveles de glucosa de sangre, gran parte de la atención en el cuidado de diabetes se enfoca en el manejo de la hiperglucemia. Vernillo (6) y Robertson y Col (38), mencionan que diversos

estudios han demostrado que la reducción de la hemoglobina glicosilada está asociada con la disminución de las enfermedades microvasculares y macrovasculares. El objetivo del manejo médico es alcanzar valores de hemoglobina glicosilada menores a 7.0%, o menores de 150 mg/dL de glucosa en sangre en promedio, cada 3 a 6 meses; si el promedio es mayor del 8%, entonces la acción terapéutica está recomendada (6).

El tratamiento y control de la diabetes mellitus dependerá en gran medida de las condiciones generales de cada paciente, como su edad, su nivel cultural o de educación, la motivación, el tipo de diabetes mellitus, sus hábitos y estilo de vida, presencia o no de complicaciones sistémicas, antecedentes repetitivos de descontrol e hipoglucemia, etc.; de acuerdo con lo anterior, el tratamiento del paciente diabético es distinto en cada caso específico pero se podría decir que en forma general se tratan a base de dieta y medicamentos como hipoglucemiantes orales y preparados insulínicos (2, 32). La modificación de los hábitos alimenticios y la subsecuente pérdida de peso mejoran el control de la glicemia (39). Sin embargo, los objetivos glucémicos no son generalmente conseguidos con la restricción alimenticia solamente, y las necesidades farmacológicas son a menudo necesarias (32).

En los pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento inicial comienza con intervenciones no farmacológicas, especialmente, con un plan dietario saludable, ejercicio y disminución del peso. La inclusión de carbohidratos es frecuentemente usada cuando los pacientes están utilizando insulina, ya que los pacientes pueden ajustar precisamente el consumo de alimentos a la terapia insulínica (39).

Un estudio recientemente terminado denominado United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (5) ha mostrado que la diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno progresivo que puede ser tratado inicialmente con una monoterapia de agentes orales pero que eventualmente requerirá la adición de otros agentes orales, y que en muchos pacientes, la terapia con insulina sola o combinada con hipoglucemiantes será necesaria para conseguir niveles glucémicos deseados (40).

El objetivo actual del tratamiento de la diabetes mellitus es corregir los síntomas y prevenir o retrasar la aparición de sus complicaciones (28). La prevención de las complicaciones requiere el diagnóstico de la enfermedad y la práctica regular de maniobras terapéuticas que disminuyen el riesgo de sufrirlas.

Las intervenciones que reducen el riesgo de sufrir complicaciones crónicas son la normalización de la presión arterial, los lípidos séricos y la glucemia, el uso de aspirina, la suspensión del consumo de alcohol y tabaco, la corrección de anormalidades en los pies y el alcanzar el peso ideal (28, 35). Por ello, la prevención de las complicaciones se alcanza con la suma de varias alternativas terapéuticas y no debe limitarse a la corrección de la hiperglucemia.

Durante los últimos años, nuevos fármacos han sido comercializados en combinaciones de dos o tres distintos medicamentos, los cuales previenen la hiperglucemia, la lipidemia y la hipertensión (41).

Todo paciente con diabetes debe ser revisado por un dentista al menos una vez al año.

Una historia clínica bien elaborada puede indicarnos de que un paciente puede estar en riesgo de ser diabético o ser un diabético no diagnosticado, especialmente del tipo 2. Es recomendable que el paciente sospechoso de ser diabético, debe ser referido al médico familiar para una evaluación y diagnóstico más completos (42).

Otro aspecto que no deben olvidar los dentistas es que la diabetes al igual que la intolerancia a la glucosa, son más frecuentes a medida que avanza la edad de los individuos (43).

Existen diferentes métodos de diagnósticos altamente específicos y sensibles para la detección de la diabetes tipo 2, los cuales pueden abarcar desde la simple punción de la yema del dedo hasta la obtención de sueros para la medición de los niveles de glucosa en los mismos, sin embargo todos estos métodos son considerados invasivos, ya que se obtienen por medio de maniobras

punzocortantes, que además implican el manejo de sangre y sustancias potencialmente contaminantes. Por otro lado la citología bucal no es considerada como método invasivo, ya que se efectúa con un raspado gentil sobre la mucosa que usualmente no genera restos hemorrágicos (44).

En un estado de hiposalivación en el que no se puede lograr volúmenes secretorios mayores o iguales a 1 ml/minuto, será necesaria la instauración de medidas preventivas para protección específica de caries, enfermedades periodontales y estomatitis infecciosas (45).

En general, en los pacientes hiperglucémicos aumenta el riesgo a las complicaciones infecciosas. Si se prescribe a pacientes con diabetes mellitus glucocorticoides, hiperalimentación con fluidos, la hiperglucemia puede alterar varios mecanismos de defensa humoral, incluyendo las diferentes funciones de los neutrófilos tales como la adhesión, quimiotaxis y fagocitosis (46).

## **2.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA EN CAVIDAD ORAL.**

### **2.2.1 GENERALIDADES SOBRE LOS HONGOS**

La cavidad oral es un ambiente húmedo, el cual tiene una temperatura relativamente constante entre 34 y 36°C, con un pH hacia la neutralidad en la mayoría de sus superficies, soporta el crecimiento de una gran variedad de especies. Éste acúmulo de microorganismos es resultado de la interacción entre el medio oral y la flora bucal. Esta flora es altamente compleja y diversa, está compuesta por más de 300 especies de microorganismos estables, incluyendo género protozoario, levaduras, micoplasmas, virus y bacterias, aunque no está completamente caracterizada. Varía de un sitio a otro, como las superficies dentales y la lengua, también puede variar entre los individuos (47).

Por razones obvias a la tesis, sólo se mencionaran los aspectos relacionados con las características generales de las especies de *Candida*.

Los hongos son organismos muy abundantes y ubicuos en la naturaleza; actualmente se encuentran registradas 72,000 especies. Tienen una gran diversidad de formas y tamaños y pueden vivir en los sustratos y condiciones ambientales más variadas; aprovechan elementos nutritivos muy simples y forman parte elemental de la vida del hombre y de otros organismos (48).

Los hongos son heterótrofos y se alimentan por absorción, están formados por células eucarióticas y pueden ser uni o multinucleados. Son aerobios y la reproducción la efectúan, ya sea por un mecanismo sexual, o por uno asexual. Los hongos unicelulares están representados por las levaduras, y los multicelulares por los hongos filamentosos (48).

La taxonomía se basa en la combinación de técnicas tales como: biología molecular, morfología, inmunología y estudios fisiológicos, algunos investigadores, clasifican a los organismos vivos en siete reinos, clasificando a los hongos dentro del reino fungi (48).

Los organismos del reino fungi se dividen, en seis phyla: Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota, Chytridiomycota, Oomycota y Basidiobolus. A los hongos con reproducción asexual se les denomina como mitopóricos (48).

Las células fúngicas contienen una membrana y una pared celular formada por varias capas. En el citoplasma se encuentran varios organelos comunes a todas las células. La mayoría de los hongos son microscópicos y la unidad anatómica fundamental es la hifa, que en los hongos unicelulares está representada por la levadura, de forma redonda u oval, que en el caso de las especies de *Candida* varía de 3 a 7  $\mu\text{m}$  de diámetro. Las hifas generalmente miden de 3 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, el crecimiento es apical y tienden a ramificarse para formar el micelio (48).

A las estructuras de reproducción de tipo asexual se les denominan conidios. En los hongos mitospóricos sólo se observa el tipo de reproducción asexual. Los conidios pueden denominarse de acuerdo con su origen en blásticos y tálicos, y de acuerdo con su forma en artroconidios, dictioconidios,

blastoconidios, clamidoconidios, fialoconidios, poroconidios, aleurioconidios y aneloconidios. En los conidios blásticos, hay un proceso de neoformación por síntesis y lisis del material, y a partir de una porción de la célula conidiógena hay un agrandamiento del primordio. Posteriormente se forma el septo que va a delimitar el nuevo conidio, el cual se separa por un proceso de esquizólisis (48).

La mayoría de los conidios se forman de manera aislada directamente de la hifa, o bien a partir de un conidióforo, el cual es una estructura generalmente alargada que se forma por la transformación de la hifa y en cuyo extremo se producen los conidios (48).

Aún cuando los hongos pueden subsistir en rangos de pH muy amplios, la mayoría vive en medios ligeramente ácidos, entre 6.0 y 6.5. La temperatura más adecuada para su desarrollo es de 20 a 25°C. La mayor parte de los hongos necesitan oxígeno para vivir. La humedad relativa debe de ser alta para su desarrollo y fructificación, y puede ir del 60 al 80%. Los hongos no tienen grandes exigencias nutricionales, pues aprovechan bien la mayoría de los azúcares y almidones, así como los aminoácidos más comunes y algunos compuestos lipídicos. Las vitaminas y minerales pueden ser aprovechados por algunas especies particulares de hongos.

Muchos hongos cambian su morfología y su comportamiento fisiológico cuando varían los factores nutricionales. Dentro de estos cambios encuentran los fenómenos de pleomorfismo, dimorfismo, complicación morfológica y reducción morfológica parasitaria.

### **2.2.2.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA *CANDIDA* spp.**

El género *Candida* representa un grupo de levaduras comensales del hombre, con morfología oval o redondeada de 3 a 7 µm de diámetro, que se reproducen por blastoconidios, forman pseudomicelio y tienen capacidades de asimilación y fermentación de carbohidratos, no producen pigmento carotenoides, ni asimilan inositol, careciendo de cápsula, habita en la piel, las mucosas, el tracto respiratorio alto, el tracto genitourinario y el tracto digestivo. Pueden

transformarse en patógenos oportunistas, provocando candidiasis, que en general, afecta a individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes (48).

La clasificación taxonómica de *Candida* según LÓPEZ MARTÍNEZ *et al* (2004), es *Phylum*: Ascomycota, *Orden*: Saccharomycetales, *Familia*: Saccharomycetaceae, *Género*: *Candida*.

Sin embargo, algunos autores (49) clasifican a las especies de *Candida* dentro del grupo de los deuteromycetos, ya que a casi todas las especies les falta la etapa sexual.

### **2.2.3 – EPIDEMIOLOGÍA DEL GÉNERO CANDIDA.**

*C. albicans* es la levadura más prevalente aislada del cuerpo humano como comensal o patógeno oportunista causando infección (50, 51).

La *Candida* frecuentemente coloniza la epidermis humana, especialmente las zonas húmedas de la piel, entre los dedos de las manos y pies y el tracto gastrointestinal, que es considerado como el mayor reservorio. Este último punto, asegura un suministro regular de contaminación para la cavidad oral. Sin embargo, mientras una considerable proporción de población presenta porcentajes detectables de levaduras en la boca, muy pocas de esas personas sufren de infecciones por *Candida* oral (51). Por eso se torna importante mencionar que el aislamiento de cualquiera de las especies de *Candida* de la cavidad oral, en ausencia de lesiones, no constituye evidencia de candidiasis clínica (49).

Un gran número de estudios han identificado factores de riesgo comunes para pacientes que desarrollaron candidiasis sistémica, entre ellos, están los pacientes inmunocomprometidos o inmunosuprimidos, como es el caso de pacientes con enfermedades sistémicas o patologías debilitantes tales como la diabetes y el cáncer (52).



En los Estados Unidos, datos de los hospitales participantes en the National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), mostraron un aumento en el porcentaje en las infecciones sanguíneas nosocomiales causadas por hongos de 5.4% en 1980 a 9.9% en 1990. El género *Candida* fue el cuarto patógeno más común infectando el torrente circulatorio en estos hospitales (52).

De enero 1980 a abril 1990 (53), 27,200 aislamientos fúngicos causando infecciones nosocomiales fueron reportadas de 180 hospitales participantes en el US NNIS; las especies de *Candida* explicaban 19,621 (72.1 %) de éstos aislamientos; la tasa de infecciones candidiásicas invadiendo el flujo sanguíneo se incremento hasta un 487 % durante toda esta década. Otros estudios epidemiológicos notan un incremento hasta de 11 veces durante el mismo periodo (54). La incidencia de micosis profundas en el hemisferio norte es calculada para ser de 600 micosis por millón de población por año. *Candida sp*, saltó del 8° al 4° lugar en septicemia durante el período 1984-88 (51, 55), y se correspondió a más de 10 % de las septicemias nosocomiales. El incremento considerable de las infecciones por *Candida* durante esta década, está ligado al desarrollo de nuevos fármacos y técnicas los cuales permiten al médico penetrar más profundo dentro de los tejidos, células y moléculas de los pacientes, abriendo así nuevas brechas para la invasión por *Candida*. Estos factores llamados también iatrogénicos por Senet (1997), involucran nuevas técnicas terapéuticas tales como: antibióticoterapia, corticoterapia, quimioterapia, cirugía, cateterismo y transplantes. La mayoría de estos factores iatrogénicos están relacionados con el deterioro de la integridad superficial y mecanismos de defensa.

Varias especies de *Candida* han sido aisladas de la sangre. Sandven (2000) menciona que en 24 estudios en los Estados Unidos, la especie más prevalente fue la *C. albicans*, con un conteo entre 28.8% y 79.4% de casos de candidemia, y las tres especies no-albicans son la *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, con conteos de 20 a 25%, 10 a 20% y 10 a 20% respectivamente, mientras que la incidencia de *C. krusei* es de aproximadamente 4%.

En un estudio en España en 1997 llevado a cabo en 39 hospitales sobre candidemia, la prevalencia de *C. albicans* fue de 41%, y la de *C. parapsilosis* de 37% (52).

Sandven (2000), menciona que los estudios en Latinoamérica son pocos y que la proporción de aislados de *C. albicans* es baja, que la de *C. parapsilosis* es ligeramente más alta y que la *C. glabrata* es raramente presente

Algunos autores mencionan que existen 150 especies conocidas de *Candida* (49), mientras según otros autores existen aproximadamente 200 especies (50).

La presencia de *Candida* en la cavidad oral es frecuente y oscila entre un 20% y un 70% según diversos estudios (56-58), 71% en otros, por lo general, en uno de cada tres (57). Si bien *C. albicans* es la especie aislada más comúnmente de 53% a 65% (54, 58, 59), otras como *C. glabrata* o *C. tropicalis* se identifican hasta en un 7% de las personas, mientras que otras especies como *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* o *C. parapsilosis* son más raras (54, 56, 57).

Probablemente si existiesen tests lo suficientemente sensibles, más del 90% de los individuos sanos estarían colonizados por estos microorganismos (56). Siete de estas especies (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*) son reconocidas como patógenos importantes en medicina (60) y las levaduras *Rhodotorula glutinis* y *Saccharomyces cerevisiae* son encontradas en cavidad oral raras veces, y no es sabido que causen infecciones orales (49).

El origen endógeno de la candidiasis profundamente arraigada es el tracto digestivo, el hábitat normal de *C. albicans*, de aquí el hecho de intentar la descontaminación digestiva en pacientes que presentan factores de riesgo (61). Este reservorio endógeno fue encontrado para ser bucal en 47% de los pacientes que padecieron candidemia en comparación del 26% de la población control.

La aparición de candidiasis implica la invasión de la superficie de la mucosa por el hongo. En este caso también es *C. albicans* el germen aislado con más frecuencia, apareciendo en más del 70% de los aislamientos, no obstante, otras especies como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* se han aislado asociadas a candidiasis oral (57). La existencia de dos o más especies de *Candida* en la misma muestra tampoco es un hecho infrecuente (un 10% de los casos) (56).

Las infecciones superficiales por *Candida* asociadas a dispositivos implantados son menos serias que las infecciones invasivas, pero pueden ser problemáticas y son encontradas frecuentemente. La más común es probablemente la estomatitis protésica (60).

#### **2.2.4.- BIOFILM DEL GÉNERO CANDIDA.**

Recientemente, ha sido estimado que aproximadamente el 65% de todas las infecciones microbianas humanas involucran biofilms. Las infecciones a partir de biofilms pueden ser causadas por especies microbianas solas o por una mezcla de especies bacterianas o fúngicas. Los biofilms bacterianos y su papel en la enfermedad ha sido investigada con detalle en un buen número de artículos disponibles sobre su estructura y propiedades mientras que se conoce mucho menos sobre los biofilms fúngicos (62).

Una definición general aceptada de biofilm es: “El biofilm es un conjunto de biomasa microbiana que está formado por distintas comunidades de microorganismos estructurados tridimensionalmente, con una corriente que fluye a través de canales para el transporte de substratos, desechos, y señales moleculares” (63).

Las formas más comunes de transferencia de la *C. albicans* del medio ambiente externo hacia la boca pueden ser resumidas de la siguiente manera, inoculación manual, transferencia de saliva, o alimentos o bebidas contaminadas (64).

Los biofilms fúngicos parecen compartir algunas propiedades con los biofilms bacterianos, incluyendo la heterogeneidad de su estructura, la presencia de materiales exopoliméricos y la susceptibilidad disminuida a los antimicrobianos y biocidas.

Los biofilms de *C. albicans* poseen una heterogeneidad estructural y manifiestan una típica arquitectura de microcolonias con canales de agua similares a las que han sido descritas para los biofilms bacterianos (51).

Douglas (2002), cita los factores que pueden afectar la adhesión y la formación del biofilm de los hongos *in vitro*, entre ellos menciona, especies y variedades de *Candida*, la naturaleza de la superficie colonizada, la presencia de un biofilm acondicionante, flujo de líquidos y bacterias. Otros autores especifican los factores que pueden mejorar la adhesión de las especies de *Candida* a las células de las mucosas, entre ellos mencionan, la producción del germen de tubo, fosfolipasas, proteasas, otras actividades enzimáticas extracelulares, carbohidratos, pH, temperatura (65), sistemas de reconocimiento por parte de *Candida* a las células del huésped, situaciones extremadamente complejas que involucran una gran variedad de componentes ligaduras-receptores, del tipo interacciones proteína-proteína, interacciones carbohidratos-proteínas y ligaduras de mannoпротеínas de la *Candida* las cuales son reconocidas por receptores del huésped aún desconocidos, también, se han descrito moléculas tales como las aspartilproteinasas o Saps y fosfatasa (66).

Según Scheie y Petersen (2004), los pasos para la formación de un biofilm cursan por la adhesión, la colonización, la coadhesión, maduración y la desinserción.

Para colonizar, los hongos deben primero adherirse ya sea a las células del hospedero y tejidos o a superficies de biomateriales que son cubiertos con una película acondicionante de glicoproteínas, que en el caso de la cavidad oral provienen de la saliva primordialmente, o a diferentes tipos de bacterias (60, 67). Las moléculas microbianas que median el ligamiento de células a otras células (huésped o microorganismos), polímeros inertes, o proteínas son llamadas

adhesinas y las estructuras a las cuales las adhesinas se ligan son denominadas receptores (64).

La colonización microbiana de una superficie expuesta al flujo de un líquido corporal requiere que el microorganismo esté firmemente unido para evitar ser arrastrado. Las células epiteliales, con microorganismos adheridos son constantemente eliminadas por descamación y la progenie de estos microorganismos debe repetir la unión para mantener la colonización (68). Un organismo que puede adherirse a las células epiteliales de la mucosa puede evitar la erradicación de estos sitios. La adherencia a las células del hospedero es vista como un evento el cual es probablemente cercano a la invasión de esa célula o tejido (64, 69).

Para Ramage, y Col (2001), la madurez del biofilm de *C. albicans* consiste de una mezcla de levaduras y formas filamentosas embebidas dentro de un material exopolimérico.

La posibilidad de que *Candida* colonice las superficies orales depende tanto de la efectividad de los mecanismos defensivos del hospedero, como de la capacidad de adhesión del hongo y de su poder de crecimiento. El balance entre colonización y candidiasis depende de la capacidad de *Candida* para modular la expresión de los factores de virulencia en respuesta a los cambios ambientales, combinado con la competencia del sistema inmunológico del hospedero unido a las pautas terapéuticas antifúngicas, en resumen, la colonización representa la etapa inicial de la infección (56, 57, 69).

La coadhesión, representa la interacción de diferentes microorganismos que participan en la adherencia como colonizadores primarios, secundarios o tardíos, es un mecanismo importante, en donde las especies de *Candida* planctónicas se unen a receptores en la superficie de las bacterias u otras especies de microorganismos (67). La *C. albicans* también puede adherirse a colonizadores primarios inmovilizados del tipo de los estreptococos (70), entre ellos, *S. gordonii*, *S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. mitis* y *Actinomyces naeslundii* y a otras especies (67).

La última fase del biofilm es la desinserción, que representa a los microorganismos que son desalojados de las microcolonias por diferentes medios y que si encuentran áreas propicias para su supervivencia, podrán reiniciar el ciclo de formación del biofilm (71).

#### **2.2.5.- MECANISMOS PATOGENICOS DEL GÉNERO *CANDIDA***

El huésped en condiciones normales dispone de mecanismos inmunológicos que lo protegen de la infección por *Candida*. La superficie cutáneomucosa y la presencia de la flora bacteriana normal son barreras naturales de gran importancia contra la invasión sistémica. Los polimorfonucleares, son elementos defensivos importantes cuando la *Candida* alcanza el torrente circulatorio, lo cual explica la predisposición a la candidiasis sistémica en pacientes con alteraciones en estas células. No obstante la fagocitosis efectiva del hongo se cumple en los tejidos por acción de los macrófagos. Es un proceso que consiste en la destrucción intracelular mediante un complejo sistema químico integrado por enzimas (mieloperoxidasa), iones ferrosos, yoduro y peróxido de hidrógeno. Sin embargo, cuando las defensas del cuerpo se debilitan, estos elementos saprófitos se convierten en parásitos patógenos (49).

La adherencia a las superficies orales son un prerrequisito importante para la colonización y/o infección por el hongo, y va a depender de la especie, de la concentración, del medio, etc., (57).

La *C. albicans* es capaz de invadir todos los sitios del cuerpo, incluyendo tejidos profundos y órganos, sitios superficiales tales como piel, uñas y mucosa. Las infecciones superficiales, tales como las infecciones pseudomembranosas agudas de cavidad oral o la vagina, son algunas de las más frecuentemente encontradas (52, 69).

Como se mencionó con anterioridad, El balance entre colonización y candidiasis depende de la capacidad de *Candida* para modular la expresión de los

factores de virulencia en respuesta a los cambios ambientales, combinado con la competencia del sistema inmunológico del hospedero unido a las pautas terapéuticas antifúngicas. Un número de atributos de virulencia han sido sugeridos; la mayoría de estos atributos caen dentro de tres categorías incluyendo el reconocimiento del hospedero por adhesinas de superficie de la célula fúngica, la conversión morfogénica del organismo de una forma de crecimiento unicelular (levadura) a una forma multicelular y filamentosa (hifas y pseudohifas), y, en tercer lugar, la secreción de biomoléculas putativas invasivas tales como proteasas y fosfolipasas (69).

Como una célula diploide eucariótica la *Candida* posee suficientes recursos genómicos para poder adaptarse a muchos tipos de medios ambientes. Desde un simple medio de cultivo que suministre fuentes de carbono y nitrógeno básicos a temperatura ambiente hasta la complejidad del cuerpo humano, la *Candida* es capaz de crecer, multiplicarse y colonizar. Carente de la reproducción sexual, *C. albicans* puede enfrentar los numerosos factores de selección del medio ambiente con variaciones importantes variaciones fenotípicas y las cariotípicas, siendo las últimas principalmente la translocación, la fragmentación cromosómica y tornarse aneuploide (55).

La transformación de comensal a patógeno depende de la combinación de tres grupos de factores: del hospedero, dependientes del hongo y factores que modifican el microambiente de la cavidad oral (56). Sin embargo, Delgado Y Aguirre (1997), mencionan que los factores facilitadores que permiten que *Candida* pase de comensal a patógeno pueden ser microbiológicos (por lo que no son únicamente dependientes del hongo), ambientales o propios del hospedero.

A nivel celular y molecular, la *Candida* como "comensal", adopta comportamientos patógenos cambiando de un modo de vida sencillo a uno más complicado que puede superar las numerosas barreras naturalmente desarrolladas por el hospedero. El detrimento en las defensas del hospedero no son suficientes para explicar la invasión, ya que una estrategia particular es necesitada para que el hongo sea capaz de penetrar y crecer dentro de los tejidos del hospedero (68). Es también claro que el organismo puede responder a señales ambientales tales como

el pH o al contacto con una superficie lo cual cambia su expresión genética. Por lo tanto, una nueva transcripción de genes es influida por un pH ácido, una observación que tiene implicaciones importantes para un agente patógeno que infecta tanto las mucosas (pH ácido) como el flujo sanguíneo (69), que la adherencia varía significativamente de un individuo a otro, ya sean hombres o mujeres y más aún, para una misma persona de un día a otro. Estos resultados reflejan el efecto de factores ambientales, tales como la dieta y componentes nutricionales de los fluidos corporales, que resultan en diferencias en la expresión de receptores para *Candida* en distintos individuos o, en el mismo individuo, en diferentes días (68).

Biasoli *et al.*, (1999), observaron en un ensayo que la adherencia de *C. albicans* a células epiteliales bucales in vitro se produce en condiciones óptimas a 37°C y pH 7,2. Asimismo, mencionan que los valores de pH ácido son hallados clínicamente en cuadros de acidosis de pacientes diabéticos que frecuentemente presentan infecciones por *Candida*. Los resultados obtenidos en su trabajo permiten afirmar que la interacción levadura de *C. albicans*- célula epitelial, se produce en condiciones óptimas a un pH cercano a 7 y a una temperatura de 37°C.

No obstante, las levaduras pueden actuar como patógenos oportunistas y producir infecciones en pacientes con una patología de base que implique modificaciones del pH como en la acidosis diabética, lo que sugiere la complejidad de la patogénesis de las infecciones por levaduras del género *Candida*.

Para cambiar de un comportamiento saprofítico a uno patogénico, la *Candida* tiene que desarrollar algunas características fenotípicas las cuales permiten la penetración dentro del organismo hospedero. La propensión de la célula fúngica a cambiar su comportamiento es muy grande y depende de su entorno; ha sido demostrado que el “switching” fenotípico en variedades de *C. albicans* está relacionado con infecciones invasivas. Para ser exitosa como un agente patógeno la *Candida* tiene que superar dos obstáculos principales: la adherencia a los componentes del hospedero y la producción de enzimas líticas



(55). Está ahora bien establecido que éstos dos procesos están asociados con variaciones morfológicas (55).

Sturtevant y Calderone (1997), definen a las proteínas de la *C. albicans* las cuales promueven su adherencia a las células del hospedero como "adhesinas" y al componente sobre la célula del hospedero el cual es reconocido por el organismo como la "ligadura" de la célula huésped o receptor. Estos autores indican que la *C. albicans* se une a un gran número de ligaduras de células humanas, identificadas en cuatro áreas que incluyen: a) adherencia a las células del hospedero, b) influencias nutricionales sobre la adherencia a las células del hospedero, c) adhesinas del organismo, y d) el aislamiento de genes de adhesinas. Estos receptores son diversos y representan toda clase de biomoléculas incluyendo carbohidratos, proteínas y lípidos. Sin embargo, se debe mencionar que la mayoría de estos estudios han utilizado pruebas *in vitro*.

Por una afectación que lleva de una transición dimórfica de blastospora a una etapa filamentosa, *C. albicans* incrementa sus propiedades adhesivas y la secreción de proteinasas (55). Muchos estudios (55) han mostrado la capacidad de las células de *Candida*, particularmente la forma de hifas, para unirse a mono o disacáridos del epitelio por medio de componentes superficiales como-lectinas. Muchos otros componentes fúngicos fueron encontrados para estar involucrados en la adhesión a células epiteliales. En contraste, la fijación a las capas endoteliales requieren de Interacciones proteína-proteína y pueden necesitar la participación de plaquetas. La adhesión de los elementos fúngicos a las células endoteliales es seguida por la interiorización del hongo por un mecanismo activo dependiendo de las células endoteliales y que está relacionado con la producción de prostaglandinas (55).

Senet (1997) ha reportado sobre la fijación del hongo a la membrana basal o a componentes de la matriz extracelular, o a otros componentes del hospedero por medio de diferentes mecanismos: fijación a la fibronectina, por medio del ligamiento de la laminina, dos tipos de receptores del complemento, fijación al fibrinógeno, a prótesis bucales y a otros aparatos protésicos, como los catéteres y válvulas cardíacas.

El reconocimiento de las células epiteliales se realiza a través de manoproteínas de superficie (adhesinas) que se unen a receptores que contienen carbohidratos. El microorganismo también se une a queratinocitos, células endoteliales y proteínas de la matriz, como fibronectina, laminina, colágeno y entactina y, por tanto, parece poseer una adhesina de superficie tipo integrina (69). En la mayoría de los casos, la adhesina para cada una de estas proteínas del huésped es una manoproteína (69).

Después de la adhesión a los componentes del hospedero, la *Candida* necesita segregarse enzimas para penetrar más profundo en los tejidos, se mencionan la fosfolipasa, lipasa fosfomonoesterasa, hexosaminidasa, y del tipo de las aspartilproteinasas. De estas enzimas, las proteinasas han sido las más estudiadas. La actividad de la proteinasa es producida sólo por las más patogénicas especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*) y muestran un amplio sustrato de especificidad (60).

La invasión de células endoteliales por *C. albicans* parece estimular la producción y la secreción de extracelular de prostaglandinas las cuales están probablemente relacionadas a la modulación de la respuesta leucocitaria en la interfase *Candida*, leucocito, células endoteliales (60).

Ya que en las capas superficiales alteradas o cruzadas, una reacción inflamatoria ocurre. El papel principal hacia los mecanismos de defensa contra la *Candida* es jugado por las células fagocíticas: leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Los polimorfonucleares son las primeras células en llegar al área de contaminación dentro unas pocas horas y activamente copando a las células invasoras (60).

El reconocimiento de los elementos para ser fagocitados puede ser ayudado por los mecanismos de opsonización involucrando al Fc de las inmunoglobulinas y receptores del complemento. Déficits en los mecanismos de adherencia están asociados con la alta sensibilidad a la infección. Los

polimorfonucleares son muy eficientes gracias a su capacidad a fagocitar células fúngicas y produce lactoferrina e intermediarios del oxígeno.

Además, la muerte de los polimorfonucleares dentro del área de los abscesos es seguida por la liberación de una proteína de 30 kDa PMN-fungistática. Los macrófagos llegan al área inflamatoria secundariamente (61). La actividad fungistática o fungicida de los macrófagos está más a menudo correlacionada a la producción de monóxido de nitrógeno que a los radicales de oxígeno.

La mucosa oral presenta propiedades antifúngicas que protegen contra la invasión candidiásica gracias a la presencia de ciertas proteínas y otros factores no determinados. Todas aquellas circunstancias que alteren la integridad de la mucosa mediante traumatismos, maceración u oclusión (como ocurre en los portadores de prótesis dentales) favorecen la adhesión del hongo y la invasión mucosa. La hiperplasia oral, así como la presencia de displasia epitelial y atipias celulares en el epitelio de la mucosa oral, se asocian con una mayor presencia de *Candida* (56).

La saliva constituye un elemento antifúngico de primer orden ya que tiene una labor de barrido mecánico que dificulta la adhesión del hongo, y un poder antifúngico merced a sus componentes protéicos: lisozimas, lactoferrina, lactoperoxidasas y glucoproteínas. La reducción del pH salival, que habitualmente oscila entre 5.6 y 7.8, favorece la adhesión del hongo. Los anticuerpos contra *Candida* presentes en la saliva son del tipo IgA secretor y actúan inhibiendo la adherencia de *Candida* a la mucosa oral. Se ha demostrado un aumento de la concentración de inmunoglobulinas en la saliva de los pacientes con candidiasis oral. Por todo esto, todas aquellas situaciones que reducen la producción de saliva, favorecen la aparición de candidiasis oral (56, 57). La sequedad (xerostomía) afecta de un modo fundamental a la colonización oral por *Candida*, tanto al disminuir la acción limpiadora mecánica, como al disminuir el pH y los productos antifúngicos, como la lisozima (57).

Las deficiencias nutricionales (56, 57) también intervienen como cofactores en la génesis de las candidiasis orales. La deficiencia de hierro determina la aparición de anormalidades en el epitelio y altera algunos procesos inmunológicos celulares, la respuesta de anticuerpos y la fagocitosis. Las avitaminosis como el déficit de folato (que determina la aparición de cambios degenerativos en la mucosa oral), la hipovitaminosis A y la deficiencia de vitaminas B1, B2, B12 y C favorecen la aparición de candidiasis oral. Las dietas ricas en hidratos de carbono aportan grandes cantidades de nutrientes para el crecimiento de *Candida* favoreciendo las candidiasis. Las enfermedades neoplásicas y los fármacos citotóxicos e inmunosupresores alteran el sistema inmunitario favoreciendo también la infección (51, 57). Se ha reconocido que las dietas ricas en hidratos de carbono predisponen a las candidiasis orales y que la capacidad de adhesión a las células epiteliales aumenta con una dieta hiperhidrocarbonatada (57).

La microbiota oral regula el número de hongos, inhibe su adhesión a las superficies orales por bloqueo de los receptores celulares, compite con los hongos por los nutrientes, y algunas bacterias producen factores antifúngicos. Por esto, el uso de antibióticos, que reducen la microbiota bacteriana, favorece el crecimiento de *Candida* en la cavidad oral (56). La administración de antibióticos sistémicos provoca una modificación del medio oral reduciendo antagonistas microbianos y facilitando la proliferación fúngica. Se ha señalado que los antibióticos también pueden producir una reducción en la actividad anti*Candida* de los neutrófilos (57).

El tabaco aumenta la queratinización epitelial, reduce la concentración de IgA en la saliva y deprime la función de los leucocitos polimorfonucleares. Todas estas circunstancias pueden favorecer el crecimiento oral de *Candida*; a pesar de lo cual, la relación entre tabaco y colonización por *Candida* no ha sido firmemente establecida (56, 57).

Dentro de los factores dependientes del microorganismo sabemos que la virulencia de *C. albicans* se debe a un conjunto de factores relacionados con su capacidad para evadir los mecanismos de defensa del hospedero y el tratamiento antifúngico, y de lesionar las células y tejidos. El principal factor de virulencia

parece ser la capacidad para persistir en el epitelio oral, a lo que contribuyen un grupo de factores como la adherencia, el dimorfismo, el switching, el sinergismo con ciertas bacterias orales, etc. (56).

Los corticoides facilitan las candidiasis a través de un mecanismo de reducción de la resistencia del hospedero y de estimulación de la proliferación de *Candida*. La administración de inmunosupresores posibilita una modificación de la respuesta defensiva facilitando también las infecciones por hongos (57).

### **2.2.6.- CANDIDIASIS**

Los seres humanos viven en armonía relativa con una serie de virus, bacterias, parásitos y hongos que no causan enfermedades a las personas sanas cuyas defensas inmunológicas están intactas, pero estos microorganismos pueden aprovecharse de un sistema inmunitario debilitado. Las infecciones que ocasionan reciben el nombre de infecciones oportunistas, dentro de las cuales se encuentra la candidiasis, que es una infección fúngica causada por cualquiera de las especies del género *Candida*. Estos microorganismos habitualmente se encuentran formando parte de la flora normal de la cavidad oral en el individuo sano, la cual se transforma en patógena cuando existen factores favorecedores de su crecimiento como: diabetes, embarazo, carcinomas, xerostomía y deficiencias inmunitarias, entre otros, y pueden causar una afección superficial o profunda (49).

El reconocimiento de los receptores celulares del hospedero por la levadura patógena *Candida albicans* es probablemente un paso esencial en la patogenia del desarrollo de la enfermedad y para la supervivencia del agente patógeno (68, 69). La interacción de las manoproteínas de las blastosporas y de las hifas con los receptores de las células del huésped ha sido estudiada por varios laboratorios. *C. albicans* reconoce diversos tipos de células del huésped así como proteínas de la matriz extracelular. Esta observación no es inesperada, dado el número de localizaciones del cuerpo que pueden ser colonizadas e infectadas por este microorganismo. De hecho, parece que *C. albicans* ha desarrollado varios sistemas de reconocimiento del huésped. Esta afirmación se hace considerando

que el microorganismo utiliza otros procesos para infectar, como la morfogénesis, la variabilidad fenotípica y la producción de enzimas invasivas, como las proteasas aspárticas y las fosfolipasas (68, 69).

Las candidiasis son las infecciones micóticas orales más frecuentes y fue la afectación oral por *Candida* la primera forma clínica descrita históricamente. De estar clásicamente asociada a la infancia y a la ancianidad, esta enfermedad ha pasado a ser una manifestación común en otros grupos de pacientes como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los sometidos a terapias inmunomoduladoras o antineoplásicas (56).

De un modo general la candidiasis oral puede ser definida como "la enfermedad del paciente enfermo", ya que siempre va a precisar de uno o varios factores facilitadores para poder provocar patología en la boca.

Aguirre (2002), presenta una clasificación de los factores predisponentes de la Candidiasis en dos categorías: factores locales (alteraciones de la barrera mucosa, cambios del epitelio oral y alteraciones en la saliva), y sistémicos (periodos extremos de la vida, alteraciones hormonales, alteraciones nutricionales y alteraciones inmunológicas).

Las especies de *Candida* son ubicuas y dentro de ellas es *Candida albicans* la que más comúnmente produce las infecciones orales, aunque también se han descrito otras como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, etc. y recientemente *Candida dubliniensis* (56).

Desde comienzos del siglo pasado se observó que la candidiasis oral podía presentar distintas manifestaciones clínicas e histopatológicas. Posteriormente se diferenció entre unas formas primarias y otras formas secundarias en las que la candidiasis oral era una manifestación más de la infección candidiásica sistémica mucocutánea.

Actualmente se consideran las siguientes formas clínicas de candidiasis oral: candidiasis pseudomembranosa (aguda-crónica), candidiasis eritematosa (aguda-crónica), candidiasis hiperplásica (leucoplásica), lesiones asociadas

(estomatitis protética, queilitis angular, glositis rómbica, queilitis exfoliativa), candidiasis mucocutáneas (crónicas). Cuando dos o más de estas formas clínicas aparecen juntas se le denomina candidiasis oral multifocal. Candida puede estar también implicado en el eritema gingival lineal, la periodontitis necrótica y la queilitis exfoliativa, procesos descritos en la enfermedad por VIH, aunque su exacto papel aún no está claramente definido (56, 57).

La candidiasis pseudomembranosa también conocida como muguet o algodoncillo (49), es la forma clínica clásica, más conocida y se caracteriza por la presencia de grumos o placas blancoamarillentas, blancas o cremosas, con aspectos de gotas (49), de consistencia blanda o gelatinosa, semiadheridas (49) que crecen de manera centrífuga o que confluyen. Al ser raspadas con un abatelenguas o gasa se desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, en ocasiones dolorosa, con una mucosa adyacente normal en apariencia (49, 56, 57). Las lesiones se pueden localizar en cualquier zona de la mucosa oral, pero predominan en la mucosa yugal, paladar, orofaringe y márgenes laterales de la lengua (49, 56, 57). En la mayoría de los casos, la sintomatología es mínima, pero en los casos masivos, los pacientes pueden quejarse de dolor, ardor o disfagia. Esta condición está asociada con una supresión inicial y progresiva del sistema inmune. La afección es usualmente aguda, pero sin tratamiento persiste por varios meses y adopta un curso crónico (49).

En los adultos favorece su aparición la utilización de antibióticos de amplio espectro, la xerostomía, la utilización de corticoides inhalados, el tabaquismo, los tratamientos con inmunosupresores y quimioterapia, la presencia de un proceso leucémico y la infección por VIH. En los niños está facilitado por la existencia de un sistema inmunológico inmaduro, antibióticos de amplio espectro, alteraciones congénitas y la posible contaminación materna o en la guardería (57). Histológicamente las pseudomembranas están compuestas por células epiteliales descamadas, fibrina, tejido necrótico, restos de alimentos, células inflamatorias y células candidiásicas con micelio. *C. albicans* no penetra más allá del estrato corneo del epitelio que presenta edema y microabscesos. El tejido conectivo subepitelial presenta un infiltrado inflamatorio mixto con polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos (56, 57).

La candidiasis eritematosa, se presenta clínicamente como un área rojiza de bordes mal definidos en la mucosa oral sin la presencia de placas blanquecinas o placas eliminables. Representa en la actualidad la forma clínica más común tanto en los inmunocompetentes como en los inmunodeprimidos (56), y en los que utilizan inhalaciones de corticoides o antibióticos de amplio espectro (57). Es más frecuente identificarla en el dorso de la lengua en su zona central y en el paladar duro, en una imagen doble en espejo. En general es una lesión asintomática o que produce un ligero picor, por lo que en muchas ocasiones es un hallazgo casual. Esta forma es común en los pacientes xerostómicos o que están tomando antibióticos de amplio espectro, constituyendo la llamada "lengua antibiótica". Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en la pseudomembranosa, se reconoce un menor número de levaduras en el epitelio superficial (57), con una infiltración de polimorfonucleares en el tejido conectivo menos prominente, una cierta atrofia epitelial y una vascularización hiperémica. No se suele ver infiltración de hifas, pero sí blastosporas en la superficie de la mucosa. También se ha descrito una mayor proporción de células de Langerhans en relación con el tipo pseudomembranoso (56).

La candidiasis hiperplásica o leucoplásica (49, 56, 57), o "leucoplasia candidósica" o "candidosis nodular" (57), se define como una lesión oral en placas o pequeños nódulos blancos, adheridos firmemente a un área eritematosa (49, 57) que no pueden ser desprendidos por raspado y no pueden ser atribuidos a ninguna patología diagnosticable (56, 57). Se pueden localizar en cualquier lugar de la mucosa oral, pero aparecen más frecuentemente en la mucosa yugal cerca de las áreas retrocomisurales y en la lengua. La candidiasis hiperplásica está estrechamente relacionada con las leucoplasias no homogéneas, frecuentemente colonizadas por *Candida*, y con la "leucoplasia vellosa" presente en pacientes inmunodeprimidos en los bordes linguales (57).

En los cortes histopatológicos se reconoce la invasión por hifas que penetran en ángulo recto desde la superficie. Es imprescindible, en estas biopsias, determinar el grado de displasia epitelial, que ésta presente en muchos casos, así



como valorar correctamente el infiltrado inflamatorio del corion que suele ser mal diagnosticado como liquenoide (56).

La queilitis angular se caracteriza por un enrojecimiento intenso de las comisuras labiales (habitualmente bilateral), con aparición de grietas o fisuras y formación de costras (56, 57). Suele aparecer de forma bilateral. En muchas ocasiones se trata de una infección mixta por cocos Gram positivos como es el *S. aureus*, algunos estreptococos y *Candida*. Existen diferentes factores facilitadores asociados al envejecimiento, a la disminución de la dimensión vertical, a defectos protésicos, xerostomía, déficits vitamínicos y de hierro, diabetes o inmunodeficiencias, etc., (57). Esta lesión no siempre está producida por *Candida* por lo que algunos autores la consideran como una lesión asociada (56).

La glositis rómbica o romboidal media, es una patología infrecuente que aún mantiene ciertas controversias respecto a su exacta etiopatogenia. Inicialmente se consideró que era una anomalía del desarrollo por persistencia del tubérculo impar en el centro del dorso de la lengua (56). Diversos autores han demostrado que se trata, en muchos casos, de una lesión candidiásica crónica en una zona especialmente proclive a desarrollar esta infección (56, 57). Este proceso aparece como una depapilación o un área hiperplásica característicamente de forma romboidal, situada en la porción media o ligeramente posterior del dorso lingual. Este proceso se produce más frecuentemente en los varones adultos, fumadores y diabéticos (56, 57).

La estomatitis protética es un proceso inflamatorio asociado a la utilización de prótesis dentales removibles. Esta enfermedad puede afectar a más del 70% de los portadores de prótesis removibles (57). Se caracteriza por un enrojecimiento persistente del área de soporte de una prótesis removable, preferentemente palatina (56, 57). Puede presentar un aspecto de enrojecimiento puntiforme (Newton 1), o masivo liso (Newton 2) o masivo con crecimiento hiperplásico (Newton 3) (56, 57), Delgado Y Aguirre (1997) la describen como “Puede presentar un aspecto eritematoso liso (atrófico) o eritematoso papilar (hiperplásico) y creemos que es inadecuado denominarla “candidiasis crónica atrófica” ya que en muchos casos no se descubre la presencia de *Candida*”.

Se trata de un proceso con etiología multifactorial (56, 57) en el que puede estar involucrada la infección por *Candida*, con factores protésicos, higiénicos, microbiológicos, de utilización de las prótesis, dietéticos, sistémicos y desconocidos asociados (57).

El diagnóstico de cualquiera de las formas de candidiasis oral es fundamentalmente clínico y se basa en el reconocimiento de las lesiones clínicas que debe ser confirmado por la observación microscópica de *Candida* en las muestras orales y/o por su aislamiento en cultivo.

En la mayoría de los pacientes, la candidiasis se produce o mantiene a partir de un reservorio endógeno (oral o digestivo) del propio enfermo. En algunos casos la infección se puede adquirir de otras personas, como puede ocurrir en la candidiasis neonatal de recién nacidos cuyas madres presentan candidiasis vaginal en el momento del parto (56).

### **2.3 RELACIÓN ENTRE DIABETES Y ESPECIES DE *Candida*, EN CAVIDAD ORAL**

En las últimas dos décadas del siglo pasado, las técnicas de soporte de vida se han tornado más efectivas y agresivas, lo que ha provocado un aumento en las expectativas de vida de la población sana y enferma (72). Esto ha traído un aumento en las infecciones oportunistas dentro de las cuales las infecciones micóticas orales son las más prevalentes (73).

En la revisión científica de la literatura se encontró que la prevalencia de portadores de *Candida* en la población infantil oscila entre 11.8% y 50% y en la adulta entre 17.5% y el 50% (74, 75). Mientras otros estudios indican que la cavidad oral es colonizada por *C. albicans* u otras levaduras en 40-60% de personas saludables (76). Para México, se ha determinado la prevalencia de portadores sanos en población adulta en 17.5% (77).

En un estudio de prevalencia de *Candida* en cavidad bucal en pacientes geriátricos realizado en Irapuato Gto. México (78), se observaron promedios de 1.9 colonias de *Candida* bucal en los pacientes de 60-69 años, 1.32 en el rango de edad de 70-79 años y 1.32 en los pacientes de 80-104 años. Mientras que en otros estudios (79), se menciona que el 67.3% ha sido colonizado por especies de *Candida*.

Los resultados de un trabajo de investigación (80), demuestran que la frecuencia de los portadores, la intensidad del portador, los portadores de multiespecies de *Candida* se incrementan en función de la edad, y difieren de acuerdo al género, siendo más frecuente en varones que en el sexo femenino. Cannon *et al.* (1995), mencionan las especies de *Candida* aisladas de boca, con sus porcentajes de aislamiento: *C. albicans* 47-75%, *C. tropicalis* 7%, *C. glabrata* 7%, *C. krusei* <5%, *C. parapsilosis* <5%, *C. guillermondii* <5%.

Una susceptibilidad incrementada a infecciones generales y bucales por levaduras ha sido asociada con el síndrome diabético, en un estudio *in vitro* con células bucales de 50 pacientes diabéticos se demostró un incremento significativo en la adhesión de *C. albicans*, comparado con la de 50 pacientes control no diabéticos divididos por edad, género y estado dental (81).

Aunque la relación entre candidiasis oral y diabetes es conocida desde antiguo, los trabajos comparativos según algunos autores no han sido capaces de demostrar de forma concluyente una mayor colonización por *Candida* en los pacientes diabéticos (48, 82, 83).

Sin embargo, otros autores han reportado que la *Candida albicans*, fue aislada en mayor cantidad de la saliva de pacientes con diabetes mellitus diagnosticada que de los pacientes sin un diagnóstico de diabetes (84).

En un estudio en pacientes diabéticos tipos 1 y 2, que valoró la prevalencia de levaduras en cavidades orales, se encontró que un 60% de pacientes presentaban *Candida* spp. (85).

En un estudio de 600 pacientes divididos en tres grupos (84), el primero de 200 pacientes diabéticos no controlados, el segundo de 200 pacientes de diabéticos controlados con insulina y tolbutamida, con un rango normal de control glucémico, y el tercer grupo de 200 pacientes no diabéticos. Todos los grupos fueron subdivididos en subgrupos de 100 denominados edéntulos y dentados. Los tres grupos tuvieron un rango de edad de 17 a 87 años. Los resultados indican que la *C. albicans* fue aislada en el 46% de los pacientes diabéticos no controlados dentados, 41% de los pacientes diabéticos no controlados edéntulos, 36% de diabéticos controlados dentados, 40% de diabéticos edéntulos controlados, 45% de dentados no diabéticos y 46% de sujetos edéntulos no diabéticos. Mostrando que no hubo diferencia estadística en cualquiera de los grupos y subgrupos.

En un estudio en 414 pacientes diabéticos tratados con insulina usando la técnica de enjuague bucal, el 70% era portador de especies de *Candida* en la cavidad oral, siendo *C. albicans* la más prevalente, se detectó *C. dubliniensis*. El 40% de los pacientes colonizados con especies de *Candida*, no mostraron señales clínicas de candidiasis. La presencia de las levaduras no se asoció con la edad, género o control glucémico (86).

En un estudio con 60 pacientes diabéticos insulino-dependientes adultos de ambos sexos, se encontró una diferencia significativa en la colonización de especies de *Candida* encontradas en la cavidad bucal de estos pacientes (75%) y los pacientes control sanos (35.1%) (87)

En un estudio de 100, pacientes (82), divididos en grupos de 50 pacientes diabéticos recibiendo tratamiento y 50 pacientes no diabéticos como grupo control, fueron valorados para presentar infección por especies de *Candida*. Los resultados obtenidos fueron del 6% de los pacientes diabéticos presentaron evidencia infección oral crónica por *Candida*, mientras que ninguno de los pacientes sanos del grupo control presentaron ninguna evidencia de infección oral por *Candida*, mientras que el 60% de los diabéticos monitoreados fueron portadores de *C. albicans*, en comparación con el 42% del grupo control, confirmando que la *C. albicans* es más prevalente en bocas de pacientes diabéticos que en los controles sanos (88).

El grado de control diabético, ya sea medido a nivel sanguíneo o por concentración de glucosa en orina en diversos estudios, ha sido asociado o no correlacionado con la presencia de levaduras orales y anticuerpos contra *C. albicans* (88, 89).

Un estudio menciona que la medición de hemoglobina glicosilada es más exacta, para correlacionar el control glucémico con los portadores de especies de *Candida* en cavidad oral. En esta investigación, 412 pacientes diabéticos fueron examinados. *Candida* fue aislada de 210 diabéticos (51%), con 13 pacientes (6%) mostrando más de una especie. Los aislamientos positivos mostraron *C. albicans* 89%, *C. krusei* 2.8%, *C. tropicalis* 6.2%, *C. stellatoidea* 2.8% y *C. parapsilosis* 0.5%. Estos investigadores no encontraron asociación entre tasas de portadores y el tipo de tratamiento de la diabetes, o con la calidad del control diabético (90). En otro estudio semejante el 60% de los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 valorados presentaron especies de *Candida* en la cavidad oral (85).

Algunos autores (88), mencionan que el estudio urinario de concentraciones de glucosa brinda un pobre índice de glucemia, que el análisis de glucosa plasmática rápida en ayuno, sólo refleja el grado de glucemia en un punto en el tiempo y que las concentraciones de hemoglobina glicosilada reflejan el grado de glucemia durante los dos meses precedentes a la fecha.

Algunas investigaciones no han demostrado una relación entre el control glucémico o el tipo de tratamiento antidiabético y la densidad de levaduras en la cavidad oral (57, 82). Sin embargo, si se ha constatado una mayor presencia de *Candida* en la boca de los diabéticos portadores de prótesis dentales con respecto a los no portadores, por lo que se ha planteado la posibilidad de que la asociación de varios factores en estos pacientes facilitaría la colonización e infección por *Candida* (56, 82).

El estudio de Hill y Cols en 1989, en 51 pacientes diabéticos en Canadá, demuestra que la estimación de hemoglobina glicosilada arriba del 12%, está significativamente asociada con infección oral con levaduras, lo cual sugiere que

las infecciones por *Candida* de las membranas mucosas orales pueden estar significativamente asociadas con diabetes en pacientes con una larga historia de hiperglucemia, y que el ser diabético por sí sólo, no coloca a un paciente en riesgo incrementado para sufrir infección por hongos, a menos que el control diabético sea muy pobre, como es evidenciado por las concentraciones de hemoglobina glicosilada arriba del 12%.

La identificación de hifas en una mucosa bucal clínicamente sana no indica que la presencia de estas estructuras sea una señal inequívoca de infección candidiásica (91). Un estudio en 1978 (83), correlacionó la extensión de la colonización por levaduras, en 204 pacientes diabéticos en Leeds Inglaterra, con su grado de control de glucemia, su tratamiento antidiabético, la duración del estado clínico diabético y la presencia de anticuerpos precipitantes contra *Candida*. Los resultados muestran que 67 pacientes presentaron levaduras en boca, de las cuales *C. albicans* representó el 60% de las especies aisladas, las especies restantes fueron *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *Torulopsis candida*, *T. glabrata*, y las especies saprofiticas *Saccharomyces cerevisiae* y *Cryptococcus laurentii*. La presencia de anticuerpos contra *C. albicans* y *C. parapsilosis* se presentaron en 30 (18%) y 13 (8%) de 16 pacientes monitoreados inmunológicamente. Este estudio sugiere que el grado de colonización de la cavidad bucal por levaduras puede ser rápidamente y directamente alterada por los niveles de glucosa. Que los anticuerpos contra especies de *Candida* fueron detectados significativamente más frecuentes en pacientes diabéticos con niveles de glucemia elevados tomados de sangre y orina.

La revisión de la literatura menciona que el flujo salival disminuido es común en pacientes diabéticos, ya sea producto de la alteración de las membranas basales u otros cambios histológicos de las glándulas salivales o por efecto de los medicamentos complementarios para la controlar la hipertensión en algunos pacientes diabéticos, el incremento en el contenido de glucosa en saliva y fluido crevicular, pueden resultar en la alteración de la placa bacteriana e influenciar el desarrollo de infecciones bucales, entre ellas las producidas por *C. albicans*, con el desarrollo de los diferentes tipos de candidiasis (3).

Se ha demostrado que las concentraciones de glucosa salival en saliva mixta no estimulada son significativamente mayores en los pacientes diabéticos que en los pacientes control sanos, situación que se relaciona directamente con la concentración de la glucosa sanguínea, aunque la frecuencia y cantidad de las especies de *Candida* aisladas de boca pueden tener resultados no significativos (92).

La función de los leucocitos polimorfonucleares en pacientes diabéticos está disminuida, es sus diferentes expresiones, tales como quimiotaxis, adherencia y fagocitosis, lo que sugiere que esta disfunción pueda llevar a la susceptibilidad del hospedero a la infección por especies de *Candida* en cavidad bucal (93, 94).

Algunos autores citan al grupo sanguíneo ABO, como una característica genética asociada con susceptibilidad a infecciones fúngicas superficiales, relacionada con la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y en individuos sanos, debido a la incapacidad de secretar glucoproteínas salivales solubles en agua (95).

En general, en la literatura científica se señalan múltiples factores etiológicos potenciales para justificar la presencia de especies de *Candida* en cavidad oral de pacientes diabéticos, tales como la xerostomía, prostodoncias totales, edad, género, control glucémico, higiene bucal, antibiòticoterapia, tabaquismo, etc., y la mayoría concluye que la prevalencia de los portadores de *Candida* spp. es significativamente mayor en diabéticos que en pacientes sanos (96, 97).

Muchos factores pueden predisponer a los individuos a la colonización e infección por *Candida* oral (98). Algunos son mecánicos, algunos son de corta duración, tales como los antibiòticos de amplio espectro, mientras otros tipos de predisposición pueden estar profundamente arraigados y relacionados a estados de enfermedad subyacente en los individuos.

La función de los leucocitos polimorfonucleares en pacientes diabéticos está disminuida, es sus diferentes expresiones, tales como quimiotaxis, adherencia

y fagocitosis, lo que sugiere que esta disfunción pueda llevar a la susceptibilidad del hospedero a la infección por especies de *Candida* en cavidad bucal (93, 94).

Los antifúngicos de uso más común en la clínica para el tratamiento de candidiasis oral son los polienos y los azoles, usados principalmente en forma tópica. En Gran Bretaña, se utiliza para el control de candidiasis oral en pacientes diabéticos miconazol y fluconazol con resultados positivos y generando poca o mediana resistencia en las diferentes especies (99).



### **3. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Para realizar el trabajo de campo, se plantean los siguientes problemas:

¿Cuál es la prevalencia de especies de *Cándida* en la cavidad oral en los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta externa en las clínicas del Sector Salud de los valles centrales y ciudad de Oaxaca, México?

¿Cuáles son las especies de *Cándida* más frecuentes en la cavidad oral en estos pacientes?

¿Cuál es la prevalencia de especies de *Cándida* en la cavidad oral en el grupo control de la FOUABJO?

¿Cuáles son las especies de *Cándida* más frecuentes en la cavidad oral en este grupo?

Esto lo concretamos persiguiendo los siguientes objetivos

#### **3.1 OBJETIVOS**

##### **3.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la prevalencia de especies de *Cándida* en cavidad oral de pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta externa a las clínicas del Sector salud, en los valles centrales y ciudad de Oaxaca, México, del 1 de febrero del 2005 al 31 de enero del 2006. Comparándola con los resultados obtenidos en 100 pacientes sistémicamente sanos.

##### **3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la prevalencia de especies de *Cándida* en la Cavidad Oral en pacientes diabéticos tipo 2.

Determinar cuáles son las especies de *Cándida* más frecuentes en estos pacientes.

Determinar la prevalencia de *Cándida* de acuerdo con el género.

Correlacionar la presencia de especies de *Candida* con la terapia de control de la hiperglucemia en estos pacientes.

## **4. MATERIALES Y METODOS**

### **4.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se solicitó por escrito autorización para llevar a cabo este protocolo a 13 direcciones de hospitales, clínicas de medicina familiar y centros de salud, ubicados en municipios del Centro y Valles Centrales cercanos a la capital del Estado de Oaxaca. Se tomó como elemento primordial, la facilidad de acceso a las zonas.

Los centros que aceptaron la entrevista y explicación del protocolo fueron los siguientes:

Clínica de Medicina Familiar # 1 del ISSSTE de la ciudad de Oaxaca, México.

Clínica de Salud Rural de la SSO en la villa de Zaachila, Oax.

Centros de Salud dependientes de la SSO, dentro de la ciudad de Oaxaca, México:

a.- Centro de Salud “Colonia América”.

b.- Centro de Salud # 1 “Mina”.

c.- Centro de Salud “Colonia Volcanes”.

Casas de Salud del municipio de Santa Cruz Xoxocotlán Oax., dependientes de la SSO:

a.- Casa de Salud de Nazareno, Xoxocotlán.

b.- Casa de Salud de Santa Cruz, Xoxocotlán.

c.- Casa de Salud de San Francisco Javier, Xoxocotlán.

Clínica de Medicina Familiar # 1 del IMSS en la ciudad de Oaxaca, México.

Los centros que no autorizaron la entrevista, fueron los siguientes:

Clínica de Medicina Familiar # 2 del IMSS en la ciudad de Oaxaca, México.

Hospital General “Aurelio Valdivieso”, del Estado de Oaxaca ubicado en la ciudad de Oaxaca.

Clínica de Salud Rural de la SSO en la villa de Cuilapam de Guerrero, Oax.

Hospital de Especialidades de tercer nivel del Estado de Oaxaca, ubicado en el municipio de San Bartolo Coyotepec, Oaxaca.

Obtenida la autorización, se programó una cita con las trabajadoras sociales, en quienes recayó el trabajo organizacional.

Se incluyeron en este estudio 199 especímenes divididos en dos grupos: un grupo diagnosticado como diabéticos tipo 2 de acuerdo con el reporte diagnóstico de su expediente. Todos pacientes de consulta externa que acudieron a su cita de control de salud de rutina, en un periodo comprendido entre el 1 de febrero y el 6 de diciembre del 2006, que constó de 99 pacientes y que fueron escogidos a partir del libro de citas programadas, que no hubieran recibido antibiòticoterapia de ningún tipo en los 15 días previos a la toma del espécimen. Se tomó como paciente 1 al primer paciente citado el primer día laboral de la semana y así consecuentemente de acuerdo con las citas programadas de los pacientes subsecuentes. Se registró nombre, edad, género, edad, seguimiento del control hiperglucémico y la terapia asociada con el padecimiento.

El grupo control que constó de 100 voluntarios de entre los alumnos de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, que no hubieran recibido antibiòticoterapia de ningún tipo en los 15 días previos a la toma del espécimen. Se registraron nombre, edad, y género.

La muestra del grupo diabético tipo 2, fue dividida en tres grandes grupos, según su institución de origen: SSO, ISSSTE e IMSS y lugar de residencia en zona rural, suburbana y urbana.

## **4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes diabéticos tipo 2 que acudan a terapia de consulta externa en los centros de salud indicados anteriormente

Pacientes diabéticos tipo 2 de ambos sexos.

Pacientes diabéticos tipo 2 que residan en la Región de los Valles centrales y la ciudad de Oaxaca, y que cooperen con el estudio.

## **4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los pacientes que no cumplan con los criterios antes mencionados o de inclusión.

Pacientes a los que se les haya indicado antibióticoterapia por cualquier motivo 15 días previos a la toma del espécimen.

## **4.4. VARIABLES**

ESPECIES DE CÁNDIDA

PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 CONTROLADO

EDAD

GÉNERO

PREVALENCIA

TERAPIA HIPOGLUCEMIANTE

PACIENTE CONTROL

## **4.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

**OBSERVACIONAL:** Porque se describe el problema tal como se presenta, sin manipular las variables.

**DESCRIPTIVO:** Se menciona la presencia o ausencia de los atributos a medir en las variables.

**TRANSVERSAL:** Porque sólo una vez será revisado el paciente para tomarlo en cuenta en el estudio.

ÉTICA: sin implicaciones éticas ya que no se pondrá en riesgo la salud de los pacientes diabéticos.

#### 4.6 PROCEDIMIENTOS

El enfoque de laboratorio sobre la identificación de levaduras y microorganismos levaduriformes recuperados en muestras clínicas ha variado de pruebas convencionales tales como la filamentación en suero (48, 100-102), producción de clamidoconidios (48, 100, 103-105), agar BIGGY (106-109) y el zimograma (48, 110) al uso de sistemas comerciales estandarizados tales como el Chromagar candida (103, 107, 111-114) y el API 32 C auxanograma (110, 115, 116). El desarrollo de éstos últimos ha proporcionado a todo tipo de laboratorio la capacidad de emplear métodos estandarizados. Independientemente del uso de un sistema comercial o de pruebas convencionales, los métodos empleados deben conducir a la observación, aislamiento y clasificación taxonómica del hongo en cuestión, ya sea para valorar el tratamiento o la prevención de una infección (100).

**Ruta crítica de identificación de especies de *Candida*.** La ruta crítica para llegar a la identificación de las especies de *Candida*, sigue una combinación de lineamientos propuestos por Koneman y Roberts (1996) y López Martínez *et al* (2004).

**Especímenes clínicos.** Un total de 199 especímenes clínicos fueron analizados, 99 de pacientes diabéticos tipo 2 y 100 pacientes control sanos sistémicamente, que no hubieran recibido antibióticoterapia 15 días previos a la toma de la muestra.

**Toma y transporte de la muestra.** Utilizando un hisopo estéril, se recolectó la muestra según la metodología apropiada para ensayos microbiológicos (103). El hisopo fue rotado dentro de la cavidad oral, tocando las mucosas para asegurar la recolección óptima de microorganismos. Los hisopos fueron colocados en tubos conteniendo medio de transporte de Stuart (BBL Culture Swab; Collection and Transport System de Becton, Dickinson and Company), rotulados y enviados al laboratorio para su cultivo, siendo almacenados entre 2-8°C, y sembrados tan rápido como fue posible (117). El medio de transporte de Stuart es un medio

destinado a la recolección, transporte y preservación de muestras clínicas aptas, manteniendo la viabilidad de los microorganismos. Suprime los cambios oxidativos, al proveer un ambiente reducido producto del tioglicolato de sodio y el azul de metileno (103).

Todos los especímenes fueron inoculados, aislando primariamente en agar dextrosa Sabouraud conteniendo cloranfenicol por 48-72 hrs., a 37°C (103, 111, 118-120), utilizando la técnica de estría múltiple y después subcultivando en este medio para realizar todos los demás procedimientos de laboratorio que se describen a continuación. Todos los cultivos positivos fueron examinados en el microscopio óptico utilizando el método de examen directo (103). Obteniéndose las colonias aparentemente puras para realizar los subsecuentes procedimientos de laboratorio.

Las pruebas subsiguientes de identificación involucraron a 53 especímenes positivos.

**Chromagar candida.** Se trata de un medio comercial que contiene sustancias cromógenas que confieren una coloración particular a las colonias de algunas especies de *Candida*. Se sembró utilizando la técnica de estría múltiple, y cultivando por 48-72 hrs a 30°C., el reconocimiento se llevo a cabo por el color expresado por cada una de las colonias (107, 112. 113).

**API 32 C auxanograma.** El auxanograma a través del patrón de asimilación de azúcares identifica las diferentes especies de levaduras del género *Candida* (116). Por este método se determinan las capacidades de las levaduras de utilizar diversas fuentes de carbono o nitrógeno para su crecimiento (110, 115, 116, 118). Una colonia de cada aislado que creció previamente en el medio CHROMagar Candida, fue subcultivado en el mismo medio e incubado por 48 hrs., a 37°C, y posteriormente fueron examinadas por patrones de asimilación con el API ID32C yeast identification system (BioMérieux, France). La turbidez de los pozos en las minigalerías, fue tomada como signo positivo y la transparencia como negativo. La identificación final se obtuvo con el uso del programa informático de identificación APIWEB, al teclear manualmente el perfil numérico de 10 cifras (121).

## 5. RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1 de febrero y el 6 de diciembre del 2006, se realizaron toma de muestras orales de 199 personas. El grupo de estudio fue dividido en dos subgrupos: el de diabéticos tipo 2, que constó de 99 pacientes y el grupo control que constó de 100 personas sistémicamente sanas. 129 de estos pacientes fueron del sexo femenino (64.8%) y 70 del sexo masculino (35.2%).

El grupo de estudio presentó las siguientes estadísticas con respecto a la edad: La media fue de 39.03 años, la mediana de 30.0 años, la moda de 23 años y la desviación estándar de 18.87 años (Ver tabla 1).

**Tabla 1.- Descripción de la edad del grupo de estudio**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Género</b>		<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
Control	Femenino	Edad	66	19	26	21.67	1.418
	Masculino	Edad	34	19	30	22.24	2.425
Diabético	Femenino	Edad	63	35	80	57.25	10.891
	Masculino	Edad	36	39	77	54.81	10.011

En cuanto a ser acarreadores de especies de *Cándida* 146 pacientes (73.4%) fueron negativos en el aislamiento primario, y 53 (26.6%) dieron cultivos positivos. 37 (28.7%) integrantes del género femenino fueron positivos al cultivo primario, mientras que 16 (22.9%), lo fueron para el género masculino,  $p = 0.374$  (Ver tabla 2 y tabla 3).

**Tabla 2.- Resultados generales de frecuencia y porcentaje de acarreadores de especies de *Candida*.**

<b>Cultivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Cultivo negativo	146	73.4
Cultivo positivo	53	26.6
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 3.- Resultados generales de acarreadores de *Candida* por género.**

<b>Género</b>	<b>Aislamiento primario</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	Cultivo negativo	92	71.3
	Cultivo positivo	37	28.7
	<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100.0</b>
Masculino	Cultivo negativo	54	77.1
	Cultivo positivo	16	22.9
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100.0</b>

En la comparación del género por grupos, de 66 (100%) individuos del género femenino del grupo control, 3 (4.5%) dieron positivos para el cultivo primario, mientras de los 34 (100%) individuos del género masculino lo fueron 4 (11.8%),  $P = 0.18$ . Con relación al grupo diabético tipo 2, 34 (54%) pacientes del género femenino, dieron positivo para el cultivo primario, mientras 12 (33.3%) lo fueron para el masculino.  $P = 0.476$  (Ver tabla 4).

**Tabla 4.- Resultados generales de frecuencias y porcentajes de acarreadores de especies de *Candida* por Género.**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Género</b>	<b>Cultivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Control	Femenino	Cultivo negativo	63	95.5
		Cultivo positivo	3	4.5
		<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100.0</b>
	Masculino	Cultivo negativo	30	88.2
		Cultivo positivo	4	11.8
		<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>
Diabético	Femenino	Cultivo negativo	29	46
		Cultivo positivo	34	54.0
		<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100.0</b>
	Masculino	Cultivo negativo	24	66.7
		Cultivo positivo	12	33.3
		<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>



El grupo de estudio arrojó el total de 53 (26.6%) acarreadores positivos, 46 (23.1%) pertenecen al grupo de diabéticos tipo 2, y 7 (3.5%) al grupo control (ver tabla 5). El valor de  $P=0.0000001$ , refleja una relación altamente significativa.

**Tabla 5.- Resultados generales de frecuencias y porcentajes de acarreadores de especies de *Candida* por grupo.**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Diabético	46	23.1
Control	7	3.5
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>26.6</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

Los resultados de la frecuencia de especies de *Candida* presentes en el grupo de estudio son los siguientes, los individuos portadores de *C. albicans* fueron 45 (22.6%), de *C. tropicalis* 2 (1.0%), y *C. glabrata* 6 (3.0%) respectivamente (ver tabla 6 y 7).

**Tabla 6.- Resultados generales de la frecuencia y porcentaje de especies de *Candida* muestra general**

<b>Especie</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>C. albicans</i>	45	22.6
<i>C. tropicalis</i>	2	1.0
<i>C. glabrata</i>	6	3.0
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>26.6</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

El grupo control constó de 100 individuos, presentó una media de edad de 21.86 (19-30±1.8), una mediana de 22 y una moda de 23 años. 66 de estos pacientes fueron del género femenino (66%), con una media de edad de 21.67 (19-16±1.41) y 34 del sexo masculino (34%), con una media de edad de 22.24 (19-30±2.42). De acuerdo con el lugar de residencia 100 (100%) radican en zonas urbanas actualmente.

En cuanto a ser portadores de especies de *Cándida* de los 100 pacientes del grupo control, 93 (93%) pacientes fueron negativos en el aislamiento primario, y 7 (7.0%) dieron cultivos positivos (Ver tabla 8).

**Tabla 7.- Acarreadores de especies de *Candida* por grupo**

Grupo de estudio	Género	Especies	Frecuencia	Porcentaje
Control	Femenino	<i>C. albicans</i>	3	4.5
		<b>Total</b>	66	100.0
	Masculino	<i>C. albicans</i>	3	8.8
		<i>C. glabrata</i>	1	2.9
		<b>Total</b>	4	11.8
<b>Total</b>	34	100.0		
Diabético	Femenino	<i>C. albicans</i>	29	46.0
		<i>C. tropicalis</i>	1	1.6
		<i>C. glabrata</i>	4	6.3
		<b>Total</b>	34	54.0
	Masculino	<b>Total</b>	63	100.0
		<i>C. albicans</i>	10	27.8
		<i>C. tropicalis</i>	1	2.8
		<i>C. glabrata</i>	1	2.8
<b>Total</b>	12	33.3		
<b>Total</b>	36	100.0		

**Tabla 8.- Resultados generales de acarreadores de especies de *Candida*, grupo control.**

Cultivo	Frecuencia	Porcentaje
Cultivo negativo	93	46.7
Cultivo positivo	7	3.5
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>50.3</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

De los 7 (7%) pacientes que dieron positivo en el cultivo primario, 3 (4.5%) pertenecen al sexo femenino y 4 (11.8%) al sexo masculino. El valor de  $P=0.18$  (Ver tabla 9). Las especies encontradas fueron 6 *C. albicans* y 1 *C. glabrata*, el valor de  $P=0.349$  (ver tablas 7 y 10).

**Tabla 9.- Resultados generales de acarreadores de especies de *Candida* por Género, grupo control.**

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	3	1.5
Masculino	4	2.0
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>3.5</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

De los 66 (100%) individuos del género femenino del grupo control, las 3 (4.5%) portadoras son positivas para *C. albicans*, no se presentaron acarreadoras de *C. tropicalis* ni de *C. glabrata* (ver tabla 7).

**Tabla 10.- Resultados generales de la frecuencia y porcentaje de especies de *Candida*, grupo control.**

<b>Especies</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>C. albicans</i>	6	3.0
<i>C. glabrata</i>	1	0.5
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>3.5</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

De los 34 (100%) individuos del género masculino del grupo control, 4 (11.8%) individuos son acarreadores de especies de *Candida*, 3 (4.5%) fueron portadores del *C. albicans*, y 1 (2.8%) de *C. glabrata* (ver tabla 7).

El grupo diabético constó de 99 individuos, presentó una media de edad de 56.36 (35-80±10.59), una mediana de 54 y una moda de 50 años. 63 de estos pacientes fueron del sexo femenino (63.6%), con una media de edad de 57.25 (35-80±10.89) y 34 del sexo masculino (36.4%), con una media de edad de 54.81 (39-77±10.01). 87 de estos pacientes se encuentran bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o con régimen dietario (87.87%), mientras que 12 (12.12%) se han tornado resistentes a éstos medicamentos y tienen que aplicarse

insulina sola o combinada. 44 (44.44%) pacientes presentan control hiperglucémico según registro de sus expedientes, 32 (32.32%) se encuentran no controlados y 23 (23.23%), no se obtuvo información precisa. En cuanto al tratamiento para controlar la hiperglucemia, 18 (18.2%), usan glibenclamida, 9 (9.1%) metformina, 25 (25.3%) combinan glibenclamida y metformina, 11 (11.1%) insulina sola, 1 (1%) insulina más glibenclamida, 1 (1.0%) insulina más metformina, 22 (22.2%) se controlan con dieta y 12 (12.1%) se controlan con medicamentos hipoglucemiantes orales que no están en el cuadro básico del sector salud para tratamiento de la diabetes.

En cuanto a ser portadores de especies de *Cándida* de los 99 pacientes del grupo diabético tipo 2, 53 (53.5%) pacientes fueron negativos en el aislamiento primario, y 46 (46.5%) dieron cultivos positivos (Ver tabla 11).

**Tabla 11.- Resultados generales de frecuencia y porcentaje de acarreadores de especies de *Candida*, grupo diabético.**

<b>Cultivos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Cultivo negativo	53	26.6
Cultivo positivo	46	23.1
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>49.7</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

De los 46 pacientes que dieron positivo en el cultivo primario, 34 (73.9%) pertenecen al sexo femenino y 12 (26.1%) al sexo masculino. El valor de  $p = 0.0476$  (Ver tablas 4 y 12). Las especies encontradas fueron 39 (19.6%) *C. albicans*, 5 (2.5%) *C. glabrata* y 2 (1.0%) *C. tropicalis* (ver tablas 7 y 13).

**Tabla 12.- Resultados generales de acarreadores de especies de *Candida* por Género, grupo diabético.**

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	34	17.1
Masculino	12	6.0
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>23.1</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 13.- Resultados generales de la frecuencia de especies de *Candida*, grupo diabético.**

<b>Especies</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
C. albicans	39	19.6
C. tropicalis	2	1.0
C. glabrata	5	2.5
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>23.1</b>
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100.0</b>

De los 63 (100%) individuos del género femenino del grupo diabético, 29 (46.0%) de las portadoras fueron positivas para *C. albicans*, se presentó 1 (1.6%) como acarreadora de *C. tropicales*, y 4 (6.3%) de *C. glabrata* (ver tabla 7).

De los 36 (100%) individuos del género masculino del grupo diabético, 12 (33.3%) individuos son acarreadores de especies de *Candida*, 10 (27.8%) fueron portadores del *C. albicans*, 1 (2.8%) fue acarreador de *C. tropicalis* y 1 (2.8%) de *C. glabrata* (ver tabla 7).

85 (85.85%) de estos pacientes se encuentran bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o con régimen dietario, mientras que 14 (14.14%) se han tornado resistentes a éstos medicamentos y tienen que aplicarse insulina sola o combinada. 44 (44.44%) pacientes presentan control hiperglucémico según registro de sus expedientes, 32 (32.32%) se encuentran no controlados y 23 (23.23%), no se obtuvo información precisa. En cuanto al tratamiento para controlar la hiperglucemia, 18 (18.2%), usan glibenclamida, 9 (9.1%) metformina, 25 (25.3%) combinan glibenclamida y metformina, 11 (11.1%) insulina sola, 1 (1%) insulina más glibenclamida, 1 (1.0%) insulina más metformina, 22 (22.2%) se controlan con dieta y 12 (12.1%) se controlan con medicamentos hipoglucemiantes orales que no están en el cuadro básico del sector salud para tratamiento de la diabetes.

El uso de hipoglucemiantes en terapia única o combinada o régimen dietario para el género femenino del grupo diabético abarca 51 (81%) pacientes, mientras 12 (19%), se aplican insulina sola o combinada con hipoglucemiantes. Para el género masculino, 34 (94%) pacientes reciben terapia con

hipoglucemiantes o régimen dietario exclusivamente, mientras 2 pacientes (5.6%) presentan la necesidad de aplicarse insulina sola o combinada con hipoglucemiantes. Los acarreadores de especies de *Candida* relacionados con el régimen terapéutico arroja los siguientes resultados: 39 (45.9%) pacientes del grupo diabético tipo 2 que controlan la hiperglucemia con hipoglucemiantes orales o régimen dietario y 7 (50.0%) bajo el régimen de insulina sola o combinada, fueron positivos para el aislamiento primario, P=0.774. 27 (52.9%) del género femenino que controlan su hiperglucemia con hipoglucemiantes o régimen dietario, mientras que 7 (58.3%) que se controlan con insulina sola o combinada, fueron positivas al aislamiento primario, P=0.735. Dentro del género masculino 12 (35.3%) de los pacientes que se controlan con hipoglucemiantes o régimen dietario fueron positivos al aislamiento primario, mientras que no hubo acarreadores dentro de los que se controlan con insulina sola o combinada, P=0.303 (ver tabla 13 y 14).

**Tabla 13.- Resultados del aislamiento primario grupo diabético por régimen terapéutico**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Régimen terapéutico</b>	<b>Aislamiento primario</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Control	Grupo control	Cultivo negativo	93	93.0
		Cultivo positivo	7	7.0
		<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0</b>
Diabético	Hipoglucemiantes o régimen dietario	Cultivo negativo	46	54.1
		Cultivo positivo	39	45.9
		<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100.0</b>
	Insulina sola o combinada	Cultivo negativo	7	50.0
		Cultivo positivo	7	50.0
		<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 14.- Resultados del aislamiento primario grupo diabético por género y régimen terapéutico**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Género</b>	<b>Régimen terapéutico</b>	<b>Aislamiento primario</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Control	Femenino	Grupo control	Cultivo negativo	63	95.5
			Cultivo positivo	3	4.5
			<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100.0</b>
	Masculino		Cultivo negativo	30	88.2
			Cultivo positivo	4	11.8
			<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>
Diabético	Femenino	Hipoglucemiantes o régimen dietario	Cultivo negativo	24	47.1
			Cultivo positivo	27	52.9
			<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100.0</b>
		Insulina sola o combinada	Cultivo negativo	5	41.7
			Cultivo positivo	7	58.3
			<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>
	Masculino	Hipoglucemiantes o régimen dietario	Cultivo negativo	22	64.7
			Cultivo positivo	12	35.3
			<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>
		Insulina sola o combinada	Cultivo negativo	2	100.0
			Cultivo positivo	0	0
			<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>

Las especies de *Candida* relacionadas con el régimen terapéutico hipoglucemiante arroja los siguientes resultados: de los 39 pacientes positivos en el aislamiento primario bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o régimen dietario, 34 (40.0%) presentaron *C. albicans*, 2 (2.4%) *C tropicalis* y 3 (3.5%) *C glabrata*. De los 7 pacientes que se controlan con insulina sola o combinada, 5 (35.7%) fueron positivos para *C albicans* y 2 (14.3%) para *C glabrata* (ver tabla 15).

**Tabla 15.- Resultados de acarreadores de especies de *Candida* del grupo diabético por régimen terapéutico**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Régimen terapéutico</b>	<b>Especies</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Control	Grupo control	<i>C. albicans</i>	6	6.0
		<i>C. glabrata</i>	1	1.0
		<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>7.0</b>
	<b>Total</b>		<b>100</b>	<b>100.0</b>
Diabético	Hipoglucemiantes o régimen dietario	<i>C. albicans</i>	34	40.0
		<i>C. tropicalis</i>	2	2.4
		<i>C. glabrata</i>	3	3.5
		<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>45.9</b>
	<b>Total</b>		<b>85</b>	<b>100.0</b>
	Insulina sola o combinada	<i>C. albicans</i>	5	35.7
		<i>C. glabrata</i>	2	14.3
		Total	7	50.0
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100.0</b>	

Las especies de *Candida* relacionadas con el régimen terapéutico hipoglucemiante y el género, arrojan los siguientes resultados: de los 27 pacientes positivos del género femenino en el aislamiento primario bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o régimen dietario, 24 (47.1%) presentaron *C. albicans*, 1 (2.0%) *C. tropicalis* y 2 (3.9%) *C. glabrata*. Con relación al género masculino bajo este mismo régimen, de los 12 positivos al aislamiento primario, 10 (29.4%) presentó *C. albicans*, 1 (2.9%) presentó *C. tropicalis* y 1 (2.9%) *C. glabrata*. De los 7 pacientes positivos bajo terapia con insulina sola o combinada, solo el grupo femenino se mostró como acarreadoras positivas, 5 (41.7%) presentaron *C. albicans* y 2 (16.7%) *C. glabrata* (ver tabla 16).



**Tabla 16.- Resultados de acarreadores de especies de *Candida* del grupo diabético por género y régimen terapéutico**

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Régimen terapéutico</b>	<b>Género</b>	<b>Especies</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Diabético	Hipoglucemiantes o régimen dietario	Femenino	C. albicans	24	47.1
			C. tropicalis	1	2.0
			C. glabrata	2	3.9
			<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>52.9</b>
		<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100.0</b>	
	Masculino	C. albicans	10	29.4	
		C. tropicalis	1	2.9	
		C. glabrata	1	2.9	
		<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>35.3</b>	
	<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>		
	Insulina sola o combinada	Femenino	C. albicans	5	41.7
			C. glabrata	2	16.7
			<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>58.3</b>
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>100.0</b>		

Los resultados de las correlaciones fueron obtenidas comparando los grupos control con el diabético tipo 2, entre los géneros del mismo grupo, y entre géneros de los dos grupos mencionados, con relación a la presencia de especies de *Candida*.

Con los resultados obtenidos, se puede concluir que en este protocolo de investigación, que la prevalencia general de *Candida*, de pacientes diabéticos tipo 2 en general, es 46.5%, dividida entre las siguientes especies, *C albicans* 39.4%, *C tropicalis* 2.0% y *C glabrata* 5.1%. La prevalencia general de *Candida* por género, femenino 54% y del masculino del 33.3%, y la prevalencia de especies de *Candida* para el género femenino, 46.0% de *C albicans*, 1.6% de *C tropicalis* y

6.3% para *C glabrata*; y para el masculino 27.8% para *C albicans*, 2.8% para *C tropicalis* y 2.8% para *C glabrata*.

## 6.- DISCUSIÓN

La presencia de *Candida* en la cavidad oral no es indicativa de enfermedad. En muchos individuos, la *C. albicans* es un componente menor de su flora oral, y estos individuos no presentan sintomatología clínica de ninguna clase (122).

Casadevall y Pirofski (123), definen el término “enfermedad” como una manifestación clínica de daño que resulta de la interacción hospedero-microorganismo. La colonización es definida por estos investigadores, como un estado en el cual los microbios pueden estar presentes en el hospedero por un tiempo variable. En un escenario en el cual el nivel de daño es insignificante, puede no haber distinción entre comensalismo y colonización. Sin embargo, en la colonización puede haber replicación microbiana que puede producir daño al hospedero y activar las respuestas inmunes de este, las cuales pueden erradicar o contener al microorganismo. Estos mismos autores, establecen que el estado de comensal generalmente ocurre temprano en la vida y lo definen como un estado de infección que no resulta en lesión o daño clínico aparentes, permitiendo la persistencia del microorganismo.

La colonización de la cavidad oral por *C. albicans* puede ser definida como la adquisición y mantenimiento de una población estable de *C. albicans* las cuales no alcanzan el nivel de enfermedad clínica (122). La colonización depende de la velocidad de adquisición, esto es, la velocidad por la cual las levaduras entran en la cavidad oral, crecen y son removidas de la boca por la deglución y la higiene oral. Si la velocidad de remoción es mayor que la de la adquisición y crecimiento, la eliminación tomará lugar. Si la velocidad de remoción es la misma que la de la adquisición y crecimiento, entonces habrá colonización. Si la tasa es menor y se presenta daño a los tejidos, se manifestará la candidiasis (122).

Una compilación de reportes de datos mostró que la tasa promedio de acarreadores de especies de *Candida* en individuos sanos, sin enfermedad subyacente, fue de 17.7%, mientras que la tasa promedio en individuos

hospitalizados, sin candidiasis clínica fue de 40.6% (122). La incidencia por grupos de edad específicos ha sido reportada para ser del 45% en neonatos, 45%-65% en niños sanos, 30%-45% de adultos saludables, 65%-88% de aquellos pacientes con terapias de larga duración y del 90%-95% en pacientes con cáncer o VIH (124). Estos datos pueden indicar que la salud de un individuo es un factor predisponente para la colonización por *Candida albicans* (122).

Los reportes sobre portadores sanos de especies de *Candida* varían del 20 al 75%, siendo *Candida albicans* la especie más prevalente 53-65%, siguiendo diferentes especies como la *Candida glabrata* y la *Candida tropicalis* con el 7%, dependiendo de la población muestreada, la salud y la sensibilidad de la técnica, los resultados en estudios comparativos de la presencia de estos microorganismos aislados en pacientes diabéticos y no diabéticos algunas veces son contradictorios (56-58, 59, 124).

Una revisión de la literatura desde 1958 indica tasas variables de acarreadores de *Candida* oral en pacientes diabéticos en porcentajes que van del 18 al 80% (125).

El presente estudio, mostró una prevalencia del 7% en individuos sanos y del 46% en pacientes diabéticos de acarreadores de especies de *Candida*, los resultados son menores si se comparan a los resultados entre grupos de estudio de otras investigaciones, esto probablemente este relacionado con la edad promedio del grupo control, 21.67 y 22.24 años para el género femenino y masculino respectivamente, y a que los investigadores no ven a la misma población de pacientes diabéticos, con sus expresiones socioeconómicas y culturales diferentes.

La especie de *Candida* más prevalente en boca de individuos sanos sistémicamente citada en la literatura, es la *C. albicans* con porcentajes que varían del 53 al 65% (54, 58, 59), mientras que en cavidad oral de pacientes diabéticos varía entre 60 y 89% (82), las especies no-*Candida* como la *C. tropicalis* se presenta en un 6.2% (90) y la *C. glabrata* 1.81%, en pacientes diabéticos, mientras que en los pacientes sanos ambas especies presentan una prevalencia del 7% (56-58, 59, 124). Los resultados generales obtenidos en esta tesis muestran a

la especie *Candida albicans* como la más prevalente (22.6%), seguida de *C. glabrata* (3.0%) y *C. tropicalis* (1,0%). El grupo control mostró a la *C. albicans* como la más prevalente (85.71%), seguida de *C. glabrata* con el 14.28%. no se aisló *C. tropicalis*. El grupo diabético mostró pautas semejantes, el 84.70% de las especies aisladas correspondió a *C. albicans*, seguida de *C. glabrata* (10.86%) y *C. tropicalis* (4.34%).

El reporte de un estudio previo (98), cita que el 77% de los pacientes con terapia hipoglucemiante fueron acarreadores de especies de *Candida*, siendo *C. albicans* la especie más frecuentemente aislada. En este estudio, el subgrupo correspondiente a los diabéticos que controlan su hiperglucemia vía oral, *C. albicans* se mostró en un 40%, *C. glabrata* 3.5% y *C. tropicalis* en 2.4%, mientras que los diabéticos que se aplican insulina presentaron acarreo del 35.7% de *C. albicans* y 14.3% de *C. glabrata* en boca.

El mecanismo por el cual la diabetes predispone a la alta tasa de acarreadores en cavidad oral no está establecido (125). Sin embargo, existen factores ampliamente reconocidos que pueden estar implicados en la colonización y mantenimiento de una población de especies de *Candida* en la cavidad oral (125).

A continuación se resumirán los factores probables que se encuentran relacionados con la presencia de especies de *Candida* en boca.

La colonización depende de varios factores, que necesariamente son semejantes para todos los individuos, sanos o diabéticos: la adquisición o entrada de las especies de *Candida* a la cavidad oral, la adherencia a los tejidos, el crecimiento de estas levaduras, o de otro modo, mantenimiento de la población de oral de *Candida*, y la penetración de los tejidos (122).

Es evidente que el modo más común de transferir la *Candida* en un ambiente clínico es el contacto con los acarreadores, frecuentemente las manos de los profesionales de la salud, aunque varias especies de *Candida* pueden ser cultivadas de objetos inanimados incluyendo la comida. Las especies de *Candida*

son relativamente comunes en alimentos procesados y no procesados. Las personas con bocas colonizadas por especies de *Candida* pueden transferirlas con los besos u otros contactos directos saliva-saliva (64).

Así, las formas más comunes de adquisición de especies de *Candida* a la cavidad oral son debidas a la inoculación manual, transferencia de saliva, o contaminación de comida y bebidas (122).

La pared celular de *Candida* es esencial para las interacciones con el hospedero humano en salud y enfermedad. Es la estructura responsable de las interacciones biológicas entre el hongo y las proteínas y tejidos del hospedero que llevan a la adherencia (122).

En condiciones de salud, los queratinocitos bucales son capaces de secretar varias citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas juegan un papel crítico en el desarrollo de la inmunidad protectora en contra de patógenos intracelulares. El contacto con los microorganismos guía a las células epiteliales a producir proteínas antimicrobianas, que incluyen las defensinas. Así, la mucosa oral cumple una doble función inmunológica y bioquímica, además del de barrera física. Las alteraciones tisulares relacionadas con la diabetes mellitus, alteran las capacidades de defensa de las mucosas y las predisponen a la colonización microbiana, a la infección y a la invasión tisular (126).

La *Candida* presenta características acidogénicas y heterofermentativas particularmente bajo condiciones ricas en carbohidratos (127). La predisposición de los pacientes diabéticos a la infección por especies de *Candida* ha sido explicada en términos del mejoramiento en el desarrollo de la levadura debido a los elevados niveles de glucosa en los fluidos tisulares (98). También se sugiere que el grado de colonización de la boca por levaduras puede ser rápida y directamente alterados por los niveles de glucosa sanguínea (83).

Un factor de importancia que influye en el balance entre eliminación y colonización es la interacción entre *C. albicans* y las defensas del hospedero. La interacción de *C. albicans* con el sistema inmune del hospedero involucra todos los

sistemas de defensa del hospedero. Los mecanismos de defensa primarios innatos juegan un papel en la prevención de la colonización por levaduras de la cavidad oral. Estas defensas primarias incluyen: las barreras físicas de los epitelios, péptidos antimicrobianos linguales, una defensina con actividad antimicrobiana de amplio espectro que se manifiesta en el epitelio circundante a las lesiones orales, IgA secretoria, la cual agrega las levaduras y asiste en la eliminación; y los factores salivales (128-130).

La importancia de la inmunidad mediada por células en la resistencia a la infección por *Candida* se describe como resultado en la disfunción de las células T, situación que puede estar presente en el paciente diabético (131).

La interacción levaduras/células del hospedero es también afectada por factores externos tales como la denominada reacción adversa a las drogas (132) en especial el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, que causan sobrecrecimiento en la boca debido a la eliminación de los microorganismos que inhiben el desarrollo de las especies de *Candida*, exponiendo sitios para su colonización (133).

Varias especies de *Candida* son capaces de secretar enzimas que las tornan más patogénicas y que muestran un substrato amplio de especificidad, las más estudiadas son las proteinasas aspárticas (134).

En un medio ambiente hiperglucémico, numerosas proteínas experimentan procesos no enzimáticos de glicosilación para formar productos terminales de glicosilación avanzada (AGE). Los productos terminales de glicosilación avanzada juegan un papel central en las complicaciones diabéticas. Los AGEs se acumulan con la hiperglucemia crónica. La formación de AGEs altera la función de numerosos componentes moleculares e interacciones celulares. Estas alteraciones tienen efectos adversos en la integridad vascular con la consiguiente alteración epitelial manifestada con la disminución en su tasa de recambio y la disminución en su grosor (135). Se ha postulado también que los cambios vasculares interfieren tanto con la liberación de nutrientes y la migración de leucocitos hacia los tejidos, resultando en el decremento de la difusión de oxígeno y la eliminación de desechos metabólicos (136).

Después de la *C. albicans*, la *C. glabrata* se presenta como un importante agente causal de infecciones de las mucosas y hematógenas. Históricamente, *C. glabrata* ha sido considerada como un saprofito no patogénico de la flora normal en individuos sanos. Sin embargo en las últimas dos décadas, como consecuencia del amplio uso de drogas inmunosupresoras y la emergencia del SIDA, la *C. glabrata* ha incrementado su presencia en las infecciones humanas. *C. glabrata* se ubica como la segunda o tercer especie de *Candida* más frecuentemente aislada de todos los casos reportados de candidiasis (137).

*C. glabrata* es menos virulenta que otras especies, como *C. albicans* o *C. tropicalis*. Sin embargo, existen evidencias que demuestran una rápida diseminación de las infecciones por aquella en los enfermos inmunodeprimidos, en quienes también se produce una elevada tasa de mortalidad. Aunque el conocimiento de los marcadores de virulencia en esta especie es escaso, algunas investigaciones han demostrado que *C. glabrata* produce proteinasas y que la hidrofobicidad de su superficie celular es similar a la de *C. albicans*, lo que asegura su capacidad de adherencia a las células del huésped. Otros factores relacionados con una mayor virulencia, como el cambio en el fenotipo de las colonias, muy estudiado en *C. albicans*, también puede producirse en *C. glabrata*.

Algunas alteraciones del huésped que contribuyen al desarrollo de las infecciones por esta especie son la disminución en los niveles de IgA secretora vaginal y salival, una menor respuesta inflamatoria y, sobre todo, una disminución cuantitativa o cualitativa de los linfocitos T, hecho que explica su mayor frecuencia en los paciente con SIDA, trasplantados y con neoplasias ( 137, 138).

Más del 30% de todas las infecciones por levaduras son debidas a especies no-*C. albicans*, entre ellas la *C. tropicales*. Entre las especies no-*C. albicans*, *C. tropicales* representa la tercer especie aislada más común en general, pero la segunda en especímenes respiratorios (139).



## 7.- CONCLUSIONES

1) A pesar de que existe una gran cantidad de información disponible sobre portadores orales de *Candida* en pacientes diabéticos, se requiere demostrar si esta situación está relacionada a factores locales o sistémicos. Discrepancias aparentes han sido encontradas tanto en grupos diabéticos y grupos control y factores causales. Esto probablemente pueda ser explicado desde el punto de vista de las variaciones en las diferentes técnicas de laboratorio, observaciones clínicas, selección de sujetos, tipos de factores etiológicos escogidos y diseño de los estudios.

2) En los resultados obtenidos en esta tesis, diferencias significantes fueron encontradas en el grupo diabético cuando se comparó con la frecuencia de portadores de especies de *Candida* del grupo control.

3) En relación a las especies *Candida*, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, en ambos grupos diabéticos y control, seguida por la *C. glabrata* y después *C. tropicalis*. La prevalencia de especies de no-*Candida*, también fue significativa en el grupo diabético comparado con el grupo control.

4) En relación al género en el grupo control el sexo masculino presentó una prevalencia más alta de *Candida* que el femenino, mientras que en el grupo diabético, en el género femenino fue más prevalente la presencia de estos microorganismos. *C. albicans* fue la más prevalente en ambos géneros de los dos grupos.

5) La prevalencia de acarreadores de *Candida* es independiente al tipo de terapia hipoglucemiante, ya sea oral o a base de insulina sola o combinada.

## **8.- BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- GUZMÁN JUÁREZ N, MADRIGAL BUJAI DAR E; Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus; *Bioquímica* 2003; 28(2): 14-23.
- 2.- GAY ZARATE O; Actualidades en el manejo dental del paciente diabético; *Rev. ADM* Enero-Febrero 1999; LVI(1): 18-26.
- 3.- Position Paper; Diabetes and Periodontal Diseases; *Academy Reports; J Periodontol* 2000; 71: 664-678.
- 4.- GAY ZÁRATE O, CASTELLANOS J L, DÍAZ GUZMÁN L; Exámenes de laboratorio auxiliares en el manejo odontológico del paciente diabético; *Rev ADM* Mayo-Junio 2003; LX(3) 115-117.
- 5.- De FRONZO R A; Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus; *Ann Intern Med* 17 August 1999; 131(4): 281-303.
- 6.- VERNILLO A T; Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus; *JADA* October 2003; 134: 24s-33s.
- 7.- SHIP J A; Diabetes and oral health. An overview; *JADA* October 2003; 134: 4s-10s.
- 8.- LI X, KOLLTVEIT KM, TRONSTAD L, and OLSEN I; Systemic diseases caused by oral infection; *Clin Microbiol Rev* Oct 2000; 13(4): 547-558.
- 9.- FOUAD; A, F; Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections; *J Dent Edu* April 2003; 67(4): 459-467.
- 10.- NORRIS SL. SMITH JL, SCHMID CH, ENGELGAU MM; Self management education for adults with type 2 diabetes; A meta analysis of the effect on glycemic control; *Diabetes Care* July 2002; 25(7): 1159-1171.
- 11.- VIJAN S, HAYWARD R A; Treatment of hipertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, An settings priorities in diabetes care; *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.
- 12.- SELWITZ RH, PIHLSTROM BL; How the lower risk of developing diabetes and its complications; Recommendations for the patients; *JADA* October 2003; 134: 54s-58s.

- 13.- Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2; Capítulo # 4; Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2; Rev Endocrin y Nut Abril-Junio 2004; 12 (2): Supl 1: S31-S44.
- 14.- LOE H, GENCO RH; Oral complications in diabetes; Ch. No. 23; En "Diabetes in America"; 2<sup>nd</sup> edition; National Diabetes Data Group; National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases; NIH Publication, No. 95-1468, 1995. 501-506.
- 15.- MANCILLAS ADAME L, GÓMEZ PÉREZ F, RULL RODRIGO J; Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales; Rev Endocrin y Nut Abril-Junio 2002; 10(2): 63-68.
- 16.- SÁNCHEZ REYES L, FANGHÄNEL G, MÁRQUEZ CID M E, SALAZAR ROCHA R, LABASTIDA SÁNCHEZ C, SOLÍS PÉREZ A, *et al*; Actualización en los diferentes subtipos de diabetes tipo "MODY"; Rev Endocrin y Nut Enero-Marzo 2001; 9(1): 5-11.
- 17.- U.S. Preventive Services Task Force; Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults; Recommendations and Rationale; Ann Intern Med. 2003; 138: 212-214.
- 18.- SATTERFIELD D W, VOLANSKY M, CASPERSEN CJ, ENGELGAU MM, BOWMAN BA, GREGG EW, *et al*; Community-Based Lifestyle Interventions To Prevent Type 2 Diabetes; Diabetes Care September 2003, 26(9): 2643-2652.
- 19.- TERRÉS SPEZIALE AM, ALCÁNTARA GÓMEZ LE; Glicemia. Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica en población mexicana; Rev Mex Patol Clín Julio-Septiembre 1999; 46(3): 133-142.
- 20.- BASTARRACHEA R, LAVIADA MOLINA H, VASQUEZ CHAVEZ, C; Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de pre-diabetes; Rev Endocrin y Nut Abril-Junio 2004; 12(2)90-96.
- 21.- MEIGS JB, MULLER DC, NATHAN DM, BLAKE DR, ANDRES R ; The Natural History of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore longitudinal study of aging; Diabetes 2003; 52: 1475-1484.
- 22.- IBAÑEZ V., MARINEL. LO J. Capítulo 1, Epidemiología; En: J. MARINEL. LO ROURA, JI. BLANES MOMPÓ, JR. ESCUDERO RODRÍGUEZ, V. IBAÑEZ ESQUEMBRE, J. RODRÍGUEZ OLAY; Tratado de pie diabético; Prevalencia de la diabetes. Barcelona,

www.esteve.es/EsteveArchivos/1\_8/Ar\_1\_8\_42\_APR\_16.PDF; febrero de 2002; 11-17.

23.- LANDEROS OLVERA E; El panorama epidemiológico de la diabetes mellitus; Rev Mexicana de Enfermería Cardiológica 2000; 2001; 8(1-4): 56-59.

24.- Personas con diabetes en México; file://http:www.personas con diabetes en México.htm.

25.- XII *Censo Nacional de Población y Vivienda* 2000; www.inegi.org.mx (en línea); 2004.

26.- La salud en las Américas, edición de 1998, Volumen II MÉXICO; Fuente SSA: 403-418.

27.- STERN, M.P., BRAXTON, D.M. ; Diabetes in Hispanic Americans; Ch. No. 32; "Diabetes in America"; 2<sup>nd</sup> edition; National Diabetes Data Group; National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases; NIH Publication, No. 95-1468, 1995. 631-660.

28.- Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2; Capítulo # 1; Escrutinio, diagnóstico, evaluación inicial y seguimiento del paciente con diabetes tipo 2; Rev Endocrin Nut Abril-Junio 2004; 12(2): Supl 1; S8-S14.

29.- DORMAN J, BRIDGET JM, O'LEARY L, KOEHLER A; Risk Factors for Insulin-Dependent Diabetes; Ch. No. 8; "Diabetes in America"; 2<sup>nd</sup> edition; National Diabetes Data Group; National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases; NIH Publication, No. 95-1468, 1995. 165-178.

30.- REWERS M, HAMMAN RF; Risk Factors for Non-Insulin-Dependent Diabetes; Ch. No. 9; "Diabetes in America"; 2<sup>nd</sup> edition; National Diabetes Data Group; National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases; NIH Publication, No. 95-1468, 1995. 179-220.

31.- IBARRA OLMOS MA, ALPÍZAR SALAZAR M, MARTÍNEZ SÁNCHEZ ME, JIMÉNEZ SÁNCHEZ M, MENDOZA MORFÍN F, GONZÁLES BÁRCENA D; Antecedentes familiares de diabetes en diabéticos tipo 1; Rev Endocrin y Nut Julio- Septiembre 2000, 8(3): 100-104.

32.- AVILE'S-SANTA L, SINDING J, AND RASKIN P; Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial; Ann Intern Med. 1999; 131: 182-188.

- 33.- BROWNLEE M; The Pathobiology of Diabetics Complications; A Unifying Mechanism; Diabetes June 2005; 54: 1615-1625.
- 34.- GARAY SEVILLA ME, MALACARA A, MALACARA JM, GONZÁLEZ F; Niveles de fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes; Rev Endocrin Nut Octubre-Diciembre 2002; 10(4): 195-200.
- 35.- Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2; Capítulo # 3; Complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2; Rev Endocrin Nut Abril-Junio 2004; 12(2): Supl 1: S23-S30.
- 36.- SHAH BR, HUX JE; Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes; Diabetes Care 2003; 26: 510–513.
- 37.- HARRIS R, DONAHUE K, RATHORE SS, FRAME P, WOOLF SH, AND LOHR KN; Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force; Ann Intern Med. 2003; 138: 215-229.
- 38.- ROBERTSON C, DREXLER A J, VERNILLO A; Update on diabetes diagnosis and management; JADA October 2003; 134: 16s-23s
- 39.- Tratamiento nutricional en la prevención de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2; Capítulo 2; Rev Endocrin Nut Abril-Junio 2004; 12(2) Supl 1; S15-S22.
- 40.- VILLASEÑOR RUÍZ A, LOZANO CASTAÑEDA O, ESCALANTE HERRERA A, GARCÍA GARCÍA E, GONZÁLEZ BÁRCENA D, LAVIADA MOLINA H, *et al*; Declaratoria de posición sobre el: “Uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2” Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Rev Endocrin Nut julio-septiembre 2002; 10(3): Supl 1: S4-S12.
- 41.- LEICHTER SB, AND THOMASS; Combination Medications in Diabetes Care: An Opportunity That Merits More Attention; Clinical Diabetes 2003; 21(4): 175-178.
- 42.- GRIFFIN S; Diabetes Care in general practice: meta-analysis of randomised control trials; BMJ August 1998; 317(8): 390-396.
- 43.- Diabetes y menopausia; Capítulo 6; Rev Endocrin Nut Abril-Junio 2004; 12(2): Supl 1; S50-S56.

- 44.- CANO CABEZA CG, OVALLE CASTRO JW, ZINTZUNG LÓPEZ LE; Frotis lingual como auxiliar en el diagnóstico de pacientes diabéticos tipo 2; Rev ADM Septiembre-Octubre 1999; LVI(5): 191-195.
- 45.- CASTELLANOS J L, DÍAZ GUZMÁN L, GAY ZÁRATE O; Series en medicina bucal VI. Hiposalivación por fármacos; Rev ADM Enero-Febrero 2004; LXI(1): 39-40.
- 46.- HOSTETTER MK; Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*; Diabetes 1990, 39(3) 271-275
- 47.- BAÑOS ROMÁN FF, ARANDA JACOBO R; Placa dentobacteriana; Rev ADM, Enero-Febrero 2003: LX(1):34-36.
- 48.- LÓPEZ MARTÍNEZ R, MÉNDEZ TOVAR LJ, HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ F, CASTAÑÓN OLIVARES R; Micología Médica; 2da ed; Editorial Trillas; México, 2004:99-111.
- 49.- MORÁN LÓPEZ E y FERREIRO MARÍN A; La candidiasis como manifestación bucal del SIDA; Rev Cubana Estomatol 2001: 38(1):25-32.
- 50.- ODDS F, BERNAERTS R; Chromagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida species*; J Clin Microbiol 1994; 32:19-23.
- 51.- RAMAGE G, VANDEWALLE K, WICKES BL & LÓPEZ RIBBOT JL; Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*; Rev Iberoam Micol 2001; 18:163-170.
- 52.- SANDVEN P; Epidemiology of candidemia; Rev Iberoam Micol 2000; 17: 73-81.
- 53.- SENET JM, Risk factors y physiopatholgy of candidiasis; Rev Iberoam Micol 1997; 14: 6-13.
- 54.- FREYDIÈRE A M AND GUINET R; Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts; Rev Iberoam Micol 1997; 14: 85-89.
- 55.- SENTÉ J M; Risk factors and physiopathology of candidiasis; Rev Iberoam Micol 1997; 14: 6-13.
- 56.- AGUIRRE URIZAR J M; Candidiasis orales; Rev Iberoam Micol 2002; 19: 17-21.
- 57.- DELGADO W Y AGUIRRE J M; Las micosis orales en la era del sida: Rev Iberoam Micol 1997; 14: 14-22.

- 58.- PEREIRA CM, PRES FR, CORREA MEP, DI HIPOLITO JUNIOR O, ALMEIDA OP de; *CANDIDA* in saliva of brazilian hemophilic patients; J Appl Oral Sci 2004; 12(4): 301-306.
- 59.- NEGRONI M; Microbiología estomatológica, Fundamentos y guía práctica; 1999; Editorial Panamericana; Cap 8:57-69.
- 60.- CANNON RD, HOLMES AR, MASON AB, and MONK BC; Oral *Candida*: Clearance, colonization, or candidiasis?; J Dent Res 1995; 74(5):1152-1161.
- 61.- GRIMOUD AM; MARTY M, BOCQUET H, ANDRIEU S, LODTER JP and CHABANON G; Colonization of the oral cavity by *Candida* species: risk factors in long-term geriatric care; J Oral Science 2003; 45 (1): 51-55.
- 62.- DOUGLAS L J; Medical importance of biofilms in *Candida* infections; Rev Iberoam Micol 2002; 19: 139-143.
- 63.- SCHEIE A A, PETERSEN F C; The biofilm concept: consequences for future prophylaxis of oral diseases?; Crit Rev Oral Biol Med; 2004; 15(1):4-12.
- 64.- CANNON R, CHAFFIN W L; Colonization is a crucial factor in oral candidiasis; J Dent Educ; August 2001; 65(8): 785-787.
- 65.- VALERIO V, MANTOAN B, PUGLIESE A, PONTÓN J, QUINDÓS G, AOKI S & KUWA SI; Adherente of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to bucal and vaginal cells; Rev Iberoam Micol 2003; 20:52-54.
- 66.- JABRA RIZK MA; FALKLER Jr WA, MERZ WG; BAQUI A AMA, KELLEY JI and MEILLER TF; Cell surface hydrophobicity associated adherente of *Candida dubliniensis* to human bucal epithelial cells; Rev Iberoam Micol; 18; 17-22.
- 67.- O'SULLIVAN J M, JENKINSON H F, CANNON R D; Adhesión of *Candida albicans* to oral streptococci is promoted by selective adsorption of salivary proteins to the streptococcal cell surface; Microbiol; 2000; 146: 41-48.
- 68.- BIASOLI M S, TOSELLO M E, BOTTA H, CUESTA C Y MAGARÓ H M; Efecto de la temperatura y el pH en la adherencia de *Candida albicans in vitro*; Rev Iberoam Micol 1999; 16: 46-49.
- 69.- STURTEVANT J AND CALDERONE R; *Candida albicans* adhesins: Biochemical aspects and virulence; Rev Iberoam Micol 1997; 14: 90-97.
- 70.- HOLMES AR, BANDARA BMK, and CANNON RD; Saliva promotes *Candida albicans*.adherence to human epithelial cells; J dent Res; 2003; 81(1): 28-32.

- 71.- OVERMAN PR. Biofilm: A New View of Plaque. *J Contemp Dent Pract* 2000 Aug; 3(1): 018-029.
- 72.- ARZATE MORA N, SÁNCHEZ VARGAS O, CALDERÓN BONI L, AQUINO GARCÍA S, GAITÁN CEPEDA L; Prevalencia de portadores de especies de *Candida* en cavidad bucal en una población pediátrica; *Rev Odontol Mex*; Diciembre 2004; 8(4):107-111.
- 73.- GEORGOPAPADAKOU NH, WALSH TJ; Human Mycoses: drugs and targets for emerging pathogens; *Science* 1994; 264:371-373.
- 74.- JABRA RIZK M, BAQUI AAMA, KELLEY JI, FALKLER WA, MERZ WG, MEILLER TF; Identification of *Candida dubliniensis* in prospective study of patients in the United States; *J Clin Microbiol* 1999; 321-326.
- 75.- EPSTEIN BJ, PEARSALL NN, TRUELOVE EL; Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subjects; *J Clin Microbiol* 1980; 12:475-476.
- 76.- SÁNCHEZ VARGAS, L., O., ORTIZ LÓPEZ, N., G., VILLAR, M., MORAGUES, M., D., AGUIRRE J., M., CASHAT CRUZ, M., LÓPEZ RIBOT, J., L., GAITÁN CEPEDA, L., A., QUINDÓS, G.; Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting mexican HIV/AIDS patients and healthy persons; *Rev Iberoam Micol*; 2005; 22: 83-92.
- 77.- GAITÁN CEPEDA LA, BORGES YAÑES AS, FRANCO MARTÍNEZ F, ESPINOZA CARBAJAL AV, RODRÍGUEZ ZAVALA B; Prevalencia de portadores de *Candida spp* en orofaringe en una población de adultos mexicanos; *Rev ADM* 1998; LV: 181-185.
- 78.- CAMPOS BELLO AM, OVALLE CASTRO W; Prevalencia de *Candida* bucal en pacientes geriátricos; *Rev ADM* Noviembre-Diciembre 1999; LVI (6): 230-233.
- 79.- GRIMOUD AM; MARTY M, BOCQUET H, ANDRIEU S, LODTER JP and CHABANON G; Colonization of the oral cavity by *Candida* species: risk factors in long-term geriatric care; *J Oral Science* 2003; 45 (1): 51-55.
- 80.- LOCKHART SR, JOLY S, VARGAS K, SWAILS WENGER J ENGER L and SOLL DR; Natural defenses against *Candida*: Colonization breakdown in the oral cavities of the elderly; *J Dent Res* April 1999; 78(4): 857-868.



- 81.- DARWAZEH AM, P. LAMEY J, SAMARANAYAKE LP, MACFARLANE TW, FISHER BM, MACRURY SM AND MACCUISH AC); The relationship between colonisation, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics; *J Med Microbiol* 1990; 33(1): 43-49.
- 82.- TAPPER JONES LM, ALDRED MJ, WALKER DM, HAYES TM; Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics; *J Clin Pathol* 1981; 34:706-711.
- 83.- OODS FC, EVANS EG, TAYLOR MAR, and WALES JK; Prevalence of pathogenic yeasts and humoral antibodies to *Candida* in diabetics patients; *J Clin Pathol* 1978; 31:840-844.
- 84.- PETERS RB, BAHN AN and BARENS G; *Candida albicans* in the oral cavities of diabetics; *J Dent Res* May-June 1966; 45(3): 771-777.
- 85.- MANFREDI M, MCCULLOUGH MJ, AL-KARAAWI ZM, HUREL SJ, PORTER SR; The isolation, identification and molecular analysis of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients with diabetes mellitus; *Oral Microbiol Immunol.* 2002 Jun; 17(3):181-185.
- 86.- WILLIS AM, COULTER WA, FULTON CR, HAYES JR, BELL PM, LAMEY PJ; Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients; *Diabet Med.* 1999 Aug;16(8):675-679.
- 87.- BARTHOLOMEW, G. A., RODU, A., BELL, D. S.; Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a thorough analysis; *Diabetes Care.* 1987; Vol 10. Issue 5; 607-612.
- 88.- HILL LVH, TAN MH, PEREIRA LH, EMBIL JA; Association of oral candidiasis with diabetic control; *J Clin Pathol* 1989; 42:502-505.
- 89.- ALY FZ, BLACKWELL CC, MACKENZIE DA, WEIR DM, CLARKE BF; Factors influencing oral carriage of yeasts among individuals with diabetes mellitus; *Epidemiol Infect.* 1992 Dec;109(3):507-518.
- 90.- FISHER BM, LAMEY PJ, SAMARANAYAKE LP, MACFARLANE TW, FRIER BM; Carriage of *Candida* species in the oral cavity in diabetic patients: relationship to glycaemic control; *J Oral Pathol.* 1987 May;16(5):282-284.
- 91.- RINDUM JL, STENDERUP A, HOLMSTRUP P; Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa; *J Oral Pathol Med.* 1994 Oct; 23(9):406-412.

- 92.- DARWAZEH AM, MACFARLANE TW, MCCUIISH A, LAMEY PJ; Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus; J Oral Pathol Med. 1991 Jul;20(6):280-283.
- 93.- IACONO VJ, SINGH S, GOLUB LM, RAMAMURTHY NS, KASLICK R; In vivo assay of crevicular leukocyte migration. Its development and potencial applications; J Periodontol 1985; 56 (Suppl. 2):56-62.
- 94.- MANOUCHRHR POUR M, SPAGNUOLO PJ, RODMAN HM, BISSADA NF; Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetics patients with mild, and severe periodontal disease; J Periodontol 1981; 52:410-415.
- 95.- BLACKWELL CC, ALY FZ, JAMES VS, WEIR DM, COLLIER A, PATRICK AW, CUMMING CG, WRAY D, CLARKE BF; Blood group, secretor status and oral carriage of yeasts among patients with diabetes mellitus; Diabetes Res. 1989 Nov;12(3):101-104.
- 96.- BELAZI M, VELEGRAKI A, FLEVA A, GIDARAKOU I, PAPANAU L, BAKA D, DANIILIDOU N, KARAMITSOS D; Candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors; Mycoses. 2005 May;48(3):192-196, MK HOSTETTER; Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*; Diabetes 1990, 39(3) 271-275.
- 97.- KADIR T, PISIRICILER R, AKYUZ S, YARAT A, EMEKLI N, IPBUKER A; Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiologic and systemic factors; J Oral Rehabil. 2002 May;29(5):452-457.
- 98.- SITHEEQUE MAM, SAMARANAYAKE LP; Chronic Hyperplastic candidosis/candidiasis (*Candida leukoplakia*); Crit rev Oral Biol Med 2003; 14(4): 253:267.
- 99.- MANFREDI M, MCCULLOUGH MJ, POLONELLI L, CONTI S, AL-KARAAWI ZM, VESCOVI P, PORTER SR; In vitro antifungal susceptibility to six antifungal agents of 229 *Candida* isolates from patients with diabetes mellitus; Oral Microbiol Immunol. 2006 Jun; 21(3):177-182.
- 100.- KONEMAN EW, ROBERTS GD; Micología, práctica de laboratorio; Capítulo 7 identificación de laboratorio de levaduras y microorganismos levaduriformes; Tercera edición; Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires 1996; 175-196.

- 101.- KONEMAN EW, ALLEN SD, JANDA, WN, SCHRECKENBERGER PC, WINN WC; Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas en color; Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1999; Capítulo 2: Introducción a la microbiología, Toma de muestras: p 67-119.
- 102.- KURZAI O, EL BARKANI A, MÜHLSCHLEGEL FA; Adaptation of fungi to alterations in ambient pH: Capítulo 7: en: CALDERONE RA, CIHLAR RL; Fungal Patogénesis: Principles and clinical applications; Editorial Marcel Dekker, inc. New Cork-Basel: 2002, Printed in USA.
- 103.- AINSCOUGH S, KIBBLER CC; An evaluation of the cost-effectiveness of using CHROMagar for yeast identification in a routine microbiology laboratory; J Med Microbiol 1998; 47:623-628.
- 104.- COLEMAN D, SULLIVAN D, HARRINGTON B, HAYNES K, HENMAN M, SHANLEY D, BENNETT D, MORAN G, McCREARY C, O'NEILL L; Molecular and phenotypic análisis of *Candida dubliniensis*: a recently identified species linked with oral candidosis in HIV-infected and AIDS patients; Oral Diseases 1977; 3: Suppl 1:S96-S101.
- 105.- KONEMAN EW, ALLEN SD, JANDA WM, SCHRECKENBERGER PC, WINN WC; Diagnóstico Microbiológico: Texto y Atlas en color; Capítulo 19, Micología; 5ta Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1999, p 955-1037.
- 106.- YÜCESOY M and MAROL S; Performance of CHROMAGAR candida and BIGGY agar for identification of yeast species; *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2003, 2:p 1-7, <http://www.ann-clinmicrob.com/content/2/1/8>.
- 107.- GIUSIANO GE, MANGIATERRA ML; Diferenciación e identificación presuntiva rápida de levaduras con el medio CHROM-agar Candida; Revista Argentina de Microbiología, 1998; 30: p 100-103.
- 108.- BAZÁN-MORA E y COLS. Hallazgo de *Candida albicans* en manos de manejadores de alimentos; Rev Mex Patol Clin Enero- Marzo 2001; 48(1), pp 37-41.
- 109.- NICKERSON W J;. Reduction of inorganic substances by yeasts. I. Extracellular reduction of sulfite by species of *Candida*; J Infect. Dis. 1953; 93:43-48.

- 110.- ARENAS R; Micología Médica Ilustrada: Clínica, Laboratorio y Terapéutica; Capítulo 20: Candidosis; 1era Edición; Editorial Interamericana-McGraw-Hill; México 1993; p 223-233.
- 111.- BEIGHTON D, LUDFORD R, CLARK DT, BRAILSFORD SR, PANKHURST CL, TINSLEY GF, FISKE J, LEWIS D, DALY B, KHALIFA N, MARREN V and LYNCH E; Use of CHROMagar Candida Medium for isolation of yeasts from dental samples; J Clin Microbiol Nov. 1995; 33(11): 3025-3027.
- 112.- PFALLER MA, HOUSTON A and COFFMANN S; Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*; J Clin Microbiol, Jan 1996: p 58-61.
- 113.- BOUCHARA JP, DECLERCK P, CIMON B, PLANCHENAU C, de GENTILE L and CHABASSE D; Routine use of CHROMagar Candida medium for presumptive identification of *Candida* yeast species and detection of mixed fungal populations; J Clin Microbiol and Infect, 1996; 2(3): p 202-208.
- 114.- HOUANG ETS, CHU KC, KOEHLER AP, CHENG AFB; Use of CHROMagar Candida for genital specimens in the diagnostic laboratory; J Clin Pathol; 1997; 50: 563-565.
- 115.- de HOOG GS, GUARRO J, GENÉ J and FIGUERA MJ; Atlas of clinical fungi; Capítulo Ascomycetous yeasts; 2da Edición; Editorial CBS/Universitat Rovira i Virgili, 2000: p 178-237.
- 116.- SCHOOF A, ODDS FC, COLEBUNDERS R, IEVEN M, GOOSSENS H; Use of specialised isolation media for recognition and identification of *Candida dubliniensis* isolates from HIV-infected patients; Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 16: 296-300.
- 117.- DIBICO, S.A. de C.V. México, D.F. Medio de cultivo; Bacteriología General; Stuart Medio de Transporte; Catálogo B02-136-06, 2002:1.
- 118.- WILLINGER B, MANAFI M; Evaluation of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for *Candida* species; MYCOSES 1999; 42:61-65.
- 119.- DIBICO, S.A. de C.V. México, D.F. Medio de cultivo; Bacteriología General; Agar Dextrosa Sabouraud; Catálogo 1007 2002; XII:1-2.

- 120.- Comunicación personal con Dra. Teresa Uribarren Berrueta, Facultad de Medicina UNAM; berrueta@servidor.unam.mx; enviado el jueves 03 de marzo de 2005.
- 121.- BioMérieux® S.A. Lyon France; ID 32 C Sistema de identificación de levaduras; REF 32 200; ESPAÑOL 1-3; <http://www.biomerieux.com>.
- 122.- CANNON RD, CHAFFIN LW; Oral colonization by *Candida albicans*; Crit Rev Oral Biol Med 1999; 10(3):359-383.
- 123.- CASADEVALL A, PIROFSKI LA; Host pathogen interactions: Basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease; Infection and Immunity 2000; 68(12):6511-6518.
- 124.- AKPAN A, MORGAN R; Oral candidiasis; Postgrad Med J 2002; 78:455-459.
- 125.- SOYSA NS, SAMARANAYAKE LP and ELLEPOLA NB; Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis; Diabetic Medicine 2005; 23: 455-459.
- 126.- ROUABHIA M; Interactions between host and oral comensal microorganisms are key events in health and disease status; Can J Infect Dis 2002; 13(1):47-51.
- 127.- SÁNCHEZ VARGAS LO, PÉREZ RÍOS P, ROMO GARCÍA J, CORONA IZQUIERDO FP, HIDALGO LOPERENA H y FRANCO MARTÍNEZ F; Determinación de pH salival y cultivo en pacientes con candidosis bucal VIH positivos y VIH negativos; Rev Iberoam Micol 2002; 19:155-160.
- 128.- BIKANDI J, MORAGUES MD, QUINDÓS G, POLONELLI L, and PONTÓN J; Influence of environmental pH on reactivity of *Candida albicans* with salivary IgA; J Dent Res 2000; 79(6):1439-1442.
- 129.- EDGERTON M, KOSHLUKOVA SE, LO TE, CHRZAN BG, STRAUBINGER RM, and RAJ PA; Candidacidal activity of salivary histatins. Identification of a histatin 5-binding protein on *Candida albicans*; J Biol Chem 1998; 273(32):20438-20447.
- 130.- GOLUB LM, NICOLL GA, IACONO VJ and RAMAMURTHY NS; In vivo crevicular leukocyte response to a chemotactic challenge: inhibition by experimental diabetes; Infection and Immunity 1982; 37(3):1013-1020.
- 131.- FIDEL Jr PL; Host defense against oropharyngeal and vaginal candidiasis: Site-specific differences; Rev Iberoam Micol 1999; 16:8-15.

- 132.- TORPET LA, KRAGELUND C, REIBEL J, NAUNTOFTE B; Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs; J Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15(1):28-46.
- 133.- ELLEPOLA ANB, SAMARANAYAKE LP; Oral candidal infections and antimycotics; Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11(2):172-198.
- 134.- MUZYKA BC, GLICK M; A review of oral fungal infections and appropriate therapy; JADA 1995; 126:63-72.
- 135.- KEENE Jr. JJ; An alteration in human diabetic arterioles; J Dent Res 1972; 51(2): 569-572.
- 136.- RYAN ME, CARNU OANA, KAMER A; The influence of diabetes on the periodontal tissues; JADA 2003; 134:34s-40s.
- 137.- LI L, REDDING S, DONGARI-BAGTZOGLAU A; *Candida glabrata*, an emerging oral opportunistic pathogen; J Dent Res 2007; 86(3):204-215.
- 138.- FIDEL PL, VAZQUEZ JA and SOBEL JD; *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *Candida albicans*; Clin Microbiol Rev 1999; 12(1): 80-96.
- 139.- VANDEPUTTE P, LARCHER G, BERGES T, RENIER G, CHABASSE D, and BOUCHARA JP; Mechanism of azole resistance in a clinical isolate of *Candida tropicales*; Antimicrob. Agents Chemother 2005; 49(11):4608-4615.