



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A ANTIMICÓTICOS
DE CEPAS DE *Candida* AISLADAS DE BOCA
EN PACIENTES VIH/SIDA Y VIH/NEGATIVO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

LAURA VÁZQUEZ CONTRERAS

DIRECTOR: QFB. FERNANDO FRANCO MARTÍNEZ
ASESOR: C.D. OCTAVIO SÁNCHEZ VARGAS

VoBo [Signature]



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios gracias por haberme dado la vida,
por tender su mano siempre sobre mí y
y haber caminado a mi lado en los momentos
más difíciles.

A mis padres por el gran apoyo que
me brindaron y por la confianza que
depositaron en mí. Espero no haberlos
defraudado.

A toda mi familia, por impulsarme de muchas
maneras a seguir adelante.

Al C.D Octavio Sánchez por su apoyo y
consejo en la elaboración de este trabajo.

Y un infinito gracias a esa persona que
supo ayudarme en los momentos más
estresantes y que siempre tuvo una
palabra de aliento para impulsarme
a seguir adelante.

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
2.- ANTECEDENTES.....	3
2.1 Resistencia y sensibilidad a antimicóticos de cepas de <i>Candida</i>	5
2.2 Antimicóticos.....	7
-Generalidades.....	7
1) Polienos.....	9
a) Anfotericina B.....	10
b) Nistatina.....	11
2) Azoles.....	12
Imidazoles.....	12
a) Ketoconazol.....	13
b) Miconazol.....	15
c) Butoconazol.....	17
d) Clotrimazol.....	17
e) Econazol.....	18
f) Oxiconazol.....	18
g) Sulconazol.....	18
Triazoles.....	18
a) Itraconazol.....	18
b) Fluconazol.....	20
c) Terconazol.....	21
3) Alilaminas.....	21
a) Terbinafina.....	22
4) Fluoropirimidinas (5-Fluorocitocina).....	22
a) Flucitosina.....	23
-Mecanismos de resistencia a los antimicóticos.....	24
-Pruebas de susceptibilidad a antimicóticos.....	26
2.3 Generalidades de <i>Candida</i> y sus especies.....	28
2.4 Candidosis.....	31
-Tipos clínicos de candidosis oral.....	32
-Factores predisponentes de la candidosis.....	34
2.5 Candidosis en pacientes con VIH/SIDA.....	37

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	40
4.- OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo general.....	40
4.2 Objetivos específicos.....	41
5.- HIPÓTESIS.....	41
5.1 Hipótesis de trabajo.....	41
5.2 Hipótesis nula.....	41
6.- METODOLOGÍA.....	41
6.1 Materiales.....	41
6.2 Método.....	43
7.- RESULTADOS.....	44
8.- DISCUSIÓN.....	58
9.- CONCLUSIONES.....	60
10. BIBLIOGRAFÍA.....	62

INTRODUCCIÓN

Durante la fase aguda de la infección por VIH es muy característica la elevada proporción de linfocitos CD4 infectados y el incremento de células T disfuncionales, lo que da lugar a una inmunodepresión transitoria capaz de facilitar la aparición o reactivación de determinadas infecciones oportunistas. El incremento de la actividad replicativa del virus durante la fase crónica, coincide clínicamente con la aparición de infecciones por *Candida*. (1)

La candidosis orofaríngea causada por diversas especies del género *Candida*, es una infección poco común en pacientes sanos y es fuertemente asociada con la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como una de las manifestaciones orales más frecuentes.(2)

La especie más frecuentemente aislada es *Candida albicans*, pero otras especies como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, y *Candida krusei* pueden relacionarse a una infección. Estas levaduras se encuentran como comensales en más del 40% de la población saludable. En la población VIH-seropositiva, el aumento de varias especies de *Candida* durante la fase aguda de la infección es frecuente.(3)

La candidosis oral presenta cuatro tipos, de los cuales la que se presenta con mayor frecuencia en pacientes infectados por VIH, es el tipo pseudomembranoso, el cual se manifiesta como placas cremosas, blancas y ligeramente elevadas que revelan una zona sangrante sobre la mucosa al ser removidas.(4)

Existe una gran variedad de agentes antimicóticos, sin embargo los más usados en el tratamiento de candidosis oral son los polienos (como la nistatina y la anfotericina), y los triazoles (como fluconazol y el itraconazol). La nistatina o el clotrimazol, que son agentes tópicos no absorbibles, son

usados a menudo al tratar a pacientes en el primer episodio de la enfermedad.(3)

Cuando tal tratamiento falla, los agentes antimicóticos sistémicos como son el fluconazol sintético bis-triazol (diflucan, Pfizer S.A.), son ampliamente usados debido a su seguridad y efectividad, especialmente en candidosis asociada a SIDA.(2)

En algunos estudios con fluconazol, se encontró una alta respuesta clínica (93.9%) aunque sólo 70% de casos mostraron una cura. La proporción de recaídas es alta, en un estudio 53% de los pacientes las mostraron después de 2 semanas. Por consiguiente, el fluconazol se ha usado también como supresor profiláctico a largo plazo en pacientes que tienen crónicos o repetidos episodios de candidosis. (3)

La resistencia a los medicamentos puede ser debido a los altos niveles de exposición a un agente antimicótico. Los primeros informes de resistencia en fluconazol en pacientes VIH-seropositivos se presentaron en 1990, y desde entonces el número de informes de resistencia a los medicamentos ha aumentado. El desarrollo de resistencia parece ser relacionado a dos factores: un conteo bajo de linfocitos CD4 (normalmente menos de 100 cels/ml) y la prolongada exposición a un agente azol sistémico. La resistencia de algunos casos no parece ser estable.(3)

Durante el tratamiento de la candidosis, es necesario mantener la concentración del antimicótico por encima de la concentración mínima inhibitoria durante todo el periodo del tratamiento, para asegurar la cura del paciente. Por consiguiente, es importante la confiabilidad en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* para obtener información crítica acerca del régimen de dosis antimicóticas y evitar la resistencia por parte del agente causal.(5)

Existen diversidad de pruebas enfocadas a la sensibilidad o susceptibilidad de las especies de *Candida*, sin embargo, las más usadas son por microdilución, difusión de agar (NeoSensitabs®) y Fungitest®, la cual se utilizó en este estudio, aunque existen otras pruebas como la difusión de disco y macrodilución, entre otras.

ANTECEDENTES

La candidosis orofaríngea es una infección oportunista muy común en pacientes infectados con VIH/SIDA. Muchos factores pueden predisponer la aparición de la infección, entre los cuales está la xerostomía, aunque el control de ésta y una mejor condición higiénica bucal puede reducir la frecuencia de una candidosis oral en pacientes con SIDA. El estadio de la enfermedad (SIDA) y los defectos en la inmunidad mediada por células, aumentan las probabilidades de la aparición de una candidosis. Los rangos de *Candida* aislada en pacientes con SIDA son más altos que en pacientes VIH/seronegativo, esto puede deberse a que los primeros pueden llevar a un cambio en el medio ambiente oral y en la reactividad inmunológica local.(6,7)

La candidosis orofaríngea puede presentarse como cuatro variantes clínicas: una seudomembranosa, eritematosa, una variante hiperplásica y queilitis angular. La que presenta un mayor número de casos es la candidosis eritematosa y la seudomembranosa. La queilitis angular ocurre muy a menudo y la hiperplásica es raramente vista en personas VIH positivas o con SIDA.(8)

Algunos pacientes con SIDA pueden llegar a las complicaciones secundarias como candidosis esofaríngea, razón por la que puede justificarse la terapéutica antimicótica profiláctica, aunque no es muy recomendado como un tratamiento profiláctico primario de rutina en todos los pacientes debido a que no existen riesgos potencialmente mortales y puede

desarrollarse un potencial de resistencia por parte de *Candida*, además de que el costo suele ser alto. (9)

Cuando las dosis de los antimicóticos son desmedidas o erróneas puede desarrollarse resistencia en las distintas especies de *Candida*. Thus Korting y Franfer descubrieron que *C. albicans* presenta diferentes biotípos, los cuales están íntimamente relacionados con la resistencia a los antimicóticos. Estos biotípos existen más frecuentemente en pacientes infectados por VIH.(4)

Una situación que ocurre muy frecuentemente en pacientes infectados por VIH, es la reinfección luego de una cura clínica. Esto puede ser debido a que la especie que generó la infección inicial, pudo haber sido atacada con éxito, pero otra especie diferente re infecta el huésped, o bien, que el agente etiológico muestre resistencia al tratamiento(6).

Cuando las recurrencias son frecuentes o severas, un azol oral (fluconazol o itraconazol) pueden ser de gran ayuda al mejorar la calidad de vida del paciente, proporcionando un periodo más amplio libre de signos y síntomas.

Varios agentes antimicóticos, incluso la nistatina (un antimicótico polieno), clotrimazol (un imidazol tópico), y la suspensión oral de anfotericina B, pueden usarse tópicamente con éxito. Para los agentes tópicos, la terapia exitosa depende del tiempo de contacto adecuado (2 minutos aproximadamente) entre el agente y la mucosa oral. La duración del tratamiento varía de 7 a 14 días, seguida de 2 a 3 días después de los últimos signos y síntomas clínicos. Los agentes tópicos tienen el beneficio de poseer pocos efectos colaterales a dosis terapéuticas normales debido a su falta de absorción gastrointestinal (9).

Los antimicóticos sistémicos, como el ketoconazol, fluconazol el itraconazol, tienen la ventaja de dosificarse una sola vez diariamente, tratando además las infecciones por hongos de los múltiples sitios del cuerpo, simultáneamente. Sin embargo, estos antimicóticos tienen más

efectos colaterales, y se debe considerar la selección de los medicamentos con los que interactúan(3).

El uso de una solución oral de itraconazol, un triazol antimicótico con propiedades sistémicas, ha producido mejoras clínicas de la candidiasis en pacientes con SIDA y ha permitido la respuesta clínica en el 55% de los casos, en un período de 7 días(8).

El fluconazol e itraconazol parecen ser más efectivos con respecto al manejo de la candidosis orofaríngea que la nistatina (9%-52% de respuesta clínica), o el clotrimazol (65%-85% de respuesta clínica).(9).

Durante el seguimiento del tratamiento, no todos los individuos muestran una respuesta clínica con una completa erradicación de signos y síntomas. La efectividad probada en ensayos clínicos y las dosis para el tratamiento de pacientes con candidosis orofaríngea relacionada a SIDA, depende de una variedad de factores que incluyen, los niveles de supresión inmunológica, la magnitud y la severidad de la candidosis oral y esofaríngea, la necesidad para una terapéutica tópica frente a una sistémica, la facilidad de administración del medicamento, modelos clínicos de la resistencia al medicamento, mutaciones de especies de *Candida*, la acidez gástrica que puede afectar la absorción de algunos medicamentos y la interacción entre medicamentos antimicóticos y otros que al paciente se le administren(9).

Muchas pruebas se realizan con el fin de proporcionar una dosis adecuada y efectiva, Fungitest® es usado como una prueba de laboratorio que puede auxiliar en la terapéutica de las micosis como candidosis o criptococosis de manera exitosa.

RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A ANTIMICÓTICOS DE CEPAS DE *Candida*

Los recientes estudios han reportado resistencia en especies de *Candida* aisladas de candidosis orofaríngea de pacientes infectados con SIDA, relacionándose a las dosis acumulativas en el 10% de los pacientes(11). Estas grandes dosis pueden generar clones de especies resistentes a los antimicóticos que pueden reflejarse en los diversos subtipos de DNA, y una microevolución, que describe Lockart.(10)

Candida engloba muchas especies, pero no todas las que son patógenas en el hombre son resistentes a los medicamentos antimicóticos, aunque todas aquellas que son expuestas a los antimicóticos son susceptibles a desarrollar resistencia.

En recientes estudios, ha sido evidentemente probada la aparición de cepas de *C. albicans* en pacientes VIH/positivo y con SIDA, resistentes al fluconazol y que fueron tratados previamente por largos periodos. Esta situación se ha observado también en otros antimicóticos.(3)

C. albicans y otras especies fueron aisladas de varios estudios de pacientes VIH/positivo y con SIDA, algunos con y otros sin tratamiento previo, encontrándose diferencias en la susceptibilidad dependiendo de los diferentes antimicóticos usados en cada especie.(11)

C. krusei y *C. glabrata* son inherentemente resistentes *in vitro* al fluconazol, y son regularmente aisladas de pacientes con candidosis orofaríngea según Magaldi .(11)

La especie más frecuentemente aislada es *C.albicans*, y en pacientes sin tratamiento previo, muestra resistencia al fluconazol en un 9.8% y el 4.8 % al itraconazol.(8)

En un estudio de pacientes VIH/positivos o con SIDA, con tratamiento antimicótico previo, el 44.7% fueron resistentes al fluconazol, solo el 5.2%

fueron resistentes a la terbinafina y solo un paciente mostró resistencia a la anfotericina B. El 9.4% fueron identificados como *C. tropicalis*, de estos el 23.5% fueron encontrados resistentes al fluconazol y 7.7% al itraconazol.(8)

Sin embargo la resistencia emerge como un resultado de la selección de la población preexistente de organismos resistentes, o si se desarrollan mutaciones resistentes al medicamento durante el tratamiento. La alta resistencia al itraconazol puede ser explicada por una resistencia cruzada al fluconazol, aunque varias especies aisladas resistentes al fluconazol fueron susceptibles al itraconazol. *C. glabrata* y *C.krusei* son resistentes a los imidazoles pero no a la anfotericina B. (11)

Pacientes que presentan una severa inmunodepresión (conteo de células CD4 de 11/mm³) y a los cuales se les aplican dosis mayores de medicamento, muestran especies de *Candida* con mayor resistencia, y aunque presenten una cura de la infección inicial, estas pueden ser aisladas posteriormente en infecciones subsecuentes (10).

En diversos sitios que son normalmente estériles en el cuerpo, se han llegado a encontrar diversas especies de *Candida*, cuando el paciente presenta una infección micótica invasiva, o puede encontrarse en sangre cuando el paciente hospitalizado tiene un catéter, el cual no es cambiado regularmente.(12)

La concentración mínima inhibitoria del 90% de las especies aisladas de estos pacientes fue alta para *C.krusei*, *C. glabrata* y *C. lusitaniae*, especies que son regularmente menos susceptibles *in vitro*, a la anfotericina B que otras especies de *Candida*. Se ha reportado que una mejor respuesta a infecciones por *C. krusei* se da en pacientes tratados con anfotericina B que reciben dosis mayores a 1mg/kg por día, que para pacientes que recibieron dosis más bajas(12).

La frecuencia del aislamiento de especies no *albicans* es alta en pacientes tratados con azoles antes de combatir la candidosis que en pacientes sin previa exposición. En el uso de los azoles, la resistencia al fluconazol en *C.albicans* es rara y la frecuencia del aislamiento de *C. krusei* con resistencia a los azoles es baja. (12)

En una prueba de susceptibilidad, la metodología y la interpretación son decisivas, y generan un impacto directo en los resultados de los estudios. Otros factores como las concentraciones del medicamento usado *in vitro*, el tipo de prueba y la especie expuesta, pueden modificar los resultados obtenidos clínicamente en cada caso.(10)

ANTIMICÓTICOS

GENERALIDADES

Las micosis o infecciones por hongos han sido divididas en tres clases: sistémicas y superficiales , en consecuencia los antimicóticos se dividen en los que poseen actividad sistémica y los de aplicación local.(13, 20)

Son cuatro las clases de componentes antimicóticos en el uso clínico, que se clasifican de acuerdo a sus características químicas en: derivados de polienos, azoles (grupo que se subdivide en imidazoles y triazoles), alilaminas y las fluoropirimidinas. Las primeras tres clases dirigen su mecanismo de acción hacia el ergosterol, principal esteroide en la membrana plasmática del hongo.(14)

Otros antimicóticos no son útiles en las micosis por *Candida*, sin embargo se muestran en la figura 1.

Polienos	Misceláneos	Azoles	Allilaminas	Morfolinas
<i>Sistémicos</i> Anfotericina B Nistatina	Fluscitocina Griseofulvina Potasio yodado	<u>Imidazoles</u> Miconazol Ketoconazol <u>Triazoles</u> Itraconazol Fluconazol	Terbinafina	Amorolfina
<i>Tópicos</i> Anfotericina B Nistatina Natamicina	<u>Específicos</u> Ciclopirox olamina Haloprogin Tolnaftato Ciloquinol <u>No específicos</u> Violeta de genciana Compuesto de ácido undesilenico Permanganato de potasio Tiosulfato de sodio Propilen glicol	<u>Imidazoles</u> Bifonazol Butoconazol Clotrimazol Econazol Fenticonazol Ketoconazol Miconazol Oxiconazol Sulconazol Tioconazol <u>Triazoles</u> Terconazol	Naftifina Terbinafina	Amorolfina

Tomado de: Journal of the American Academy of dermatology, 1994

Figura 1. Clasificación de los agentes antimicóticos

Polienos. Fueron descubiertos en los años 50's son producidos por las especies de *Streptomyces*. Son fungicidas y tienen un espectro de actividad más amplio que otros antimicóticos. Ellos forman un complejo con el ergosterol en la membrana plasmática del hongo y por ello comprometen su función como barrera. Causan daño oxidativo y pueden contribuir a su acción fungicida. El único polieno sistémico en el uso clínico es la anfotericina B. La nistatina pertenece a este grupo de fármacos pero su uso se restringe a la aplicación local.(13,14)

a) Anfotericina B: Es un macrólido polieno producido por *Streptomyces nodosus*. Es un medicamento que puede comportarse como fungistático o

fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. El espectro de acción de la anfotericina es muy amplio, y es el fármaco de elección en la mayoría de las infecciones sistémicas por hongos y es de gran utilidad contra especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* entre otros .(14)

El mecanismo de acción de la anfotericina B depende en parte, de su unión a la fracción esterol, particularmente al ergosterol que está en la membrana de hongos sensibles. Actúa formando poros o conductos, defectos que originan despolarización de la membrana e incrementan la permeabilidad y la salida de protones y cationes monovalentes.(1)

Los efectos celulares de la anfotericina B dependen de una serie de factores, como la fase de crecimiento de las células, la dosis y la forma de administración del fármaco.(13) (figura 2)

La anfotericina B es eficaz en el tratamiento de micosis sistémicas graves como candidiasis, criptococosis, esporotricosis extracutánea, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis y aspergilosis. (13)

La principal vía de administración es intravenosa y puede iniciarse con una dosis de prueba de 1mg administrado en una solución de dextrosa al 5 % durante 2 horas. La dosis se incrementa progresivamente de acuerdo con la tolerancia del paciente y la gravedad de la infección, hasta completar un máximo de 50 mg/día, administrados en un período de 6 horas. La concentración recomendada de la solución para infusión intravenosa es de 0.1mg/ml, pero nunca se deben exceder los 1.5 mg/kg de peso al día. La esofagitis por *Candida* en adultos mejora con 0.15 a 0.2 mg/kg/día. (15,16)

La principal reacción adversa inmediata a la anfotericina B intravenosa comprende fiebre, náuseas, vómito, diarrea, dolor estomacal y escalofríos. A

veces se observa hiperpnea y estridor respiratorio o hipotensión leve, pero rara vez ocurren broncoespasmo o anafilaxia. (13)

La toxicidad depende de la dosis y es transitoria o aumenta con la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o ciclosporinas, incluso durante ciclos breves se observa daño histológico permanente en los túbulos renales, pero son infrecuentes los déficits funcionales en individuos cuya función era normal antes del tratamiento, salvo que la dosis total rebase los 3 a 4g en adultos. También se observa acidosis tubular renal, y pérdida renal de potasio y magnesio durante el tratamiento y durante varias semanas después, pero solo en un 33% de los pacientes es necesario administrar potasio suplementario. También puede generar toxicidad cardiovascular, leucopenia, trombocitopenia y neuropatías como visión borrosa o doble, hipoacusia y adormecimiento de las extremidades, aunque al igual que las afecciones renales son poco frecuentes.(13, 18)

La anemia hipocrómica normocítica es común, siendo el principal mecanismo desencadenante la disminución en la producción de eritropoyetina. El 80% de los individuos que reciben anfotericina B por micosis profunda, puede provocar hiperazoemia.(13)

b) Nistatina. Es un macrólido tetraénico producido por *Streptomyces noursei*. Es estructuralmente semejante a la anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción, es más tóxica y no se le utiliza por vía sistémica. Es un medicamento estable en medio seco pero se descompone rápidamente en presencia de agua o plasma, por lo que no se absorbe en vías gastrointestinales, piel o vagina. (13, 16)

La nistatina está indicada en el tratamiento de las micosis superficiales por lo que resulta útil en la candidosis oral, vulvovaginal, intestinal y cutánea.

La suspensión de nistatina suele ser eficaz en la candidosis oral del individuo inmunodeprimido.(13)

Las presentaciones incluyen grageas, ungüento, cremas, talcos y polvos para suspensión. En las lesiones húmedas se prefieren los polvos o talcos, aplicados de dos a tres veces al día. En candidosis oral e intestinal se recomienda el uso de grageas o polvo para suspensión con dosis de 400 000 a 600 000 U cuatro veces al día, en las suspensiones orales la dosis para infantes es de 100 000 U/g cuatro veces al día. El fármaco debe cubrir todas las lesiones en boca antes de ser deglutido.(13, 16)

Son muy infrecuentes las reacciones alérgicas a la nistatina, aunque puede producirse náuseas o diarrea con la ingesta inadvertida de grandes dosis.(15)

Azoles. Los antimicóticos azoles fueron descubiertos en los años 60's, y son sintéticos totalmente. Tienen actividad eficaz para diversas especies de *Candida*, *Blastomices*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*.(13, 14)

Los antimicóticos son clasificados como imidazoles y triazoles, basándose en que tienen dos o tres nitrógenos en su anillo azólico.(14)

Dos de tres azoles de uso clínico, y casi todos los azoles en desarrollo son triazoles. Los azoles sistémicos son fungistáticos, su espectro de actividad es amplio, e incluye levaduras, hongos filamentosos y algunos que sugieren patogenicidad.

Los azoles sistémicos presentan generalmente bajos rangos de toxicidad, aunque pueden producir efectos a nivel endocrino, como un decremento en la testosterona o en los glucocorticoides. (14)

Los dos grupos de azoles comparten el mismo espectro y mecanismo de acción contra los hongos. Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor

lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de esteroides en el ser humano que los imidazoles.(13)

El principal efecto de los imidazoles y triazoles, a las concentraciones que se alcanzan durante el uso sistémico, es el bloqueo de la biosíntesis de los lípidos celulares del hongo inhibiendo así al esteroide 14- α -desmetilasa, que es un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 de microsomas. Así entonces, imidazoles y triazoles entorpecen la biosíntesis del ergosterol en la membrana citoplásmica y permiten la acumulación de los 14- α -metilesteroides. Estos pueden alterar la disposición íntima de las cadenas acil de fosfolípidos y, con ello alterar las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana como ATPasa y enzimas del sistema del transporte electrónico, y de éste modo inhibir la proliferación de los hongos.(13,14) (figura 2)

El grupo de los imidazoles incluye el clotrimazol, miconazol, ketoconazol, butoconazol, oxiconazol, econazol, y sulconazol; y los triazoles, el itraconazol, fluconazol y terconazol.(13)

Imidazoles:

a) Ketoconazol. El ketoconazol es un imidazol que posee capacidad terapéutica amplia.

El mecanismo de acción del ketoconazol es por medio de la inhibición de la biosíntesis del ergosterol o de otros esteroides en los organismos susceptibles, lo que daña la pared celular y altera su permeabilidad, dando lugar a la pérdida de elementos celulares. También inhibe la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos de los hongos y la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa, acción que origina concentraciones tóxicas del peróxido de hidrógeno que puede destruir los organelos y desencadenar necrosis tisular.

En *C. albicans* inhibe la biotransformación de los blastoconidios a la forma micelial invasiva.(15,16)

La absorción de este imidazol en forma oral varía de una persona a otra. Es necesario un medio ácido para la disolución del fármaco, y por ello la biodisponibilidad disminuye de una manera extraordinaria en personas que ingieren fármacos que bloquean de receptores H2-histaminérgicos como la ranitidina. La administración simultánea de antiácidos también disminuye la absorción.(17)

El ketoconazol se metaboliza en forma extensa y los productos inactivos se excretan en heces y las concentraciones del medicamento activo que se encuentra en la orina son muy pequeñas. En sangre, el 84% de fármaco se liga a proteínas plasmáticas, en particular albúmina, el 15% se une a eritrocitos y el 1% circula en forma libre. La moderada disfunción hepática no ejerce efecto alguno en la concentración del ketoconazol en sangre.(13)

El ketoconazol es eficaz en diversas micosis superficiales y sistémicas que incluyen blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, candidosis mucocutánea crónica, vulvovaginitis por *Candida* y candidosis de boca y esófago. Su eficacia es escasa cuando se presenta inmunodeficiencia.(15)

Las presentaciones son en tabletas, crema y óvulos. La dosis por vía oral recomendada es de 400 mg una vez al día para adultos en micosis graves y 200 mg al día en micosis sistémicas, y en niños pueden recibir 3.3 a 6.6 mg/kg/día. La dosis máxima no debe exceder de 1g en 24 horas. En la forma tópica se aplica una vez al día.(15)

Los efectos adversos más frecuentes dependen de la dosis, y pueden ser náusea, diarrea, anorexia, dolor abdominal y vómito. La tolerancia mejora si se administra con alimentos, a la hora de acostarse o en fracciones. En el 4% de los pacientes que reciben este fármaco presentan una erupción alérgica y el 2% prurito sin erupción. Debido a que inhibe la biosíntesis de

esteroides en los enfermos de igual forma que en los hongos bloqueando el sistema de enzimas que dependen del citocromo P450, puede generar anormalidades endócrinas.(16)

Es infrecuente la hepatitis farmacoinducida, pero si aparece suele ser letal, la inflamación del hígado puede aparecer después de varios días de tratamiento o puede ocurrir varios meses después, Los síntomas iniciales son anorexia, malestar general, náusea y vómito con dolor abdominal.(16)

b) Miconazol. Es un fármaco derivado sintético del imidazol de uso local y sistémico, con actividad fungistática o fungicida, de acuerdo a su concentración. Su mecanismo de acción es igual al ketoconazol. (13)

El miconazol está indicado en micosis oral, del tubo digestivo, vulvovaginal, infecciones de piel y uñas, y particularmente activo en tiñas de cabeza, cuerpo, piernas y pies.(15)

Su presentación local se debe a su gran poder de penetración en el estrato córneo de la piel, persistiendo en la zona por más de cuatro días después de su aplicación. En sangre su absorción es menor al 1%.(13)

El miconazol suele presentarse en forma de crema, aerosol, talco o loción, y para micosis vaginales se distribuye en forma de crema u óvulos de 100mg. La aplicación tópica de la crema se realiza dos veces al día durante dos semanas a un mes, en relación a su evolución. La dosis en niños menores a 4 años es de 25 mg cuatro veces al día y en niños mayores a 4 años se recomienda 50 mg cuatro veces al día.(15)

Dentro de sus efectos adversos en piel, rara vez provoca irritación, ardor o maceración. En contacto con la mucosa vaginal puede provocar ardor, prurito o irritación, aunque en un porcentaje relativamente bajo.(16)

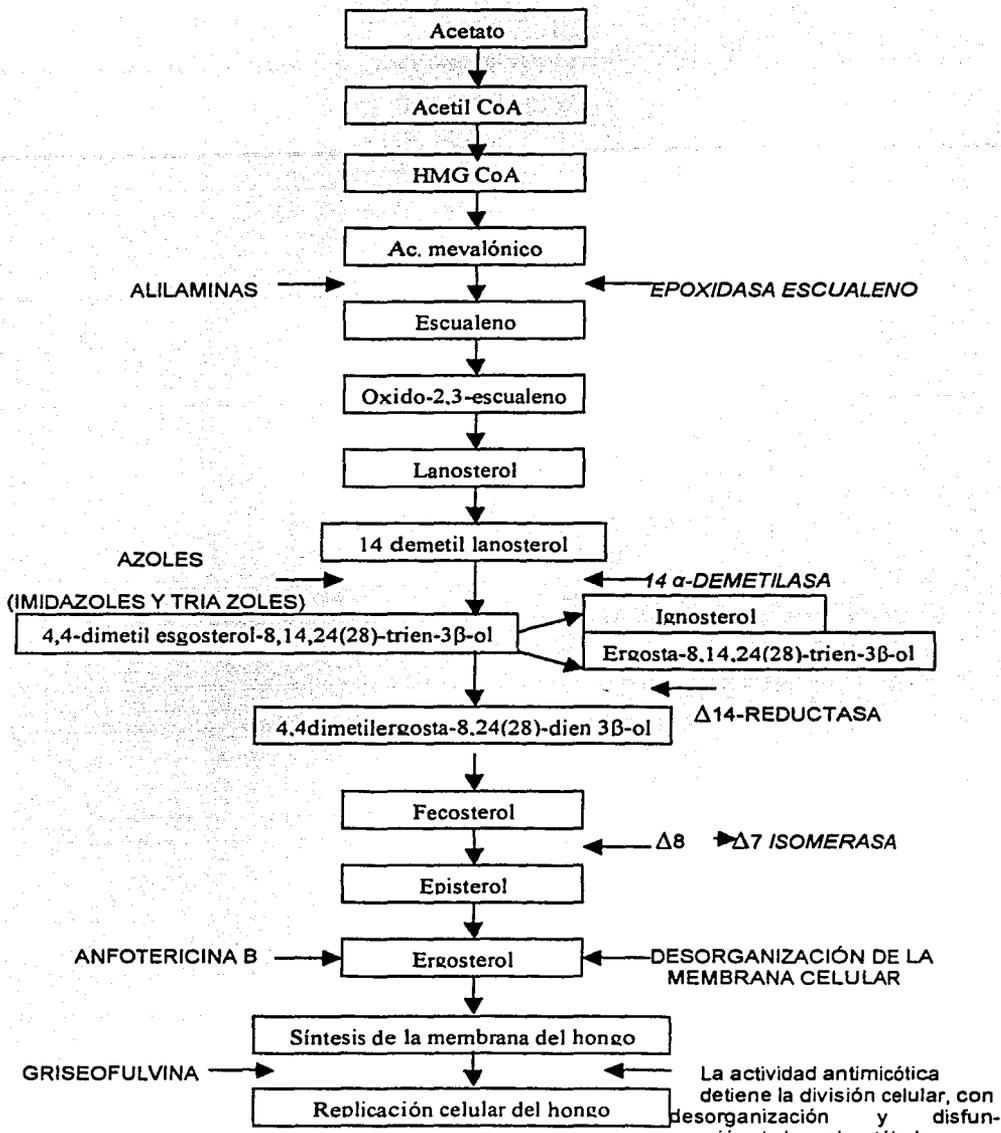


Figura 2. Sitio de acción de los antimicóticos

Tomado de: Journal American Academy of Dermatology

c) Butoconazol. Es un imidazol muy similar al clotrimazol. Su principal uso es en micosis vaginales como un antimicótico local. Su presentación es en crema al 2%.(13)

d) Clotrimazol. Es un fármaco imidazólico de aplicación local principalmente, debido que provoca toxicidad neurológica y gastrointestinal.(13, 17)

En los microorganismos susceptibles inhibe la acción de las enzimas que intervienen en la síntesis del ergosterol, un principal componente estructural y funcional de los hongos y levaduras, con la consecuente alteración de la permeabilidad y pérdida de elementos intracelulares. En *C. albicans*, al igual que el ketoconazol también impide la formación de blastosporas en las formas miceliales invasivas.(13)

Su uso se enfoca a micosis infecciones dermatofíticas, candidiasis cutánea de membranas mucosas y zonas mucocutáneas (orocutánea, orofaríngea, perianal y vulvovaginal), donde agentes de géneros como *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, *Epidermophytom* y *Microsporum*, son particularmente susceptibles al fármaco. La cantidad absorbida es metabolizada en el hígado y excretada en la bilis.(15, 16)

El clotrimazol se distribuye en forma de crema, solución, crema y tabletas vaginales al 1%(en algunos países). Cuando su uso es oral, suele utilizarse en forma de trociscos que deben ser disueltos en la boca antes de ingerirse. En pacientes inmunodeprimidos es una excelente opción, debido a que en estos ha provocado el alivio de padecimientos como candidosis oral o faríngea en casi un 100%. Tópicamente puede usarse en forma de crema o polvo, dos veces al día durante siete a catorce días y una vez que desaparezcan los síntomas se continúa por cinco días más en adultos y siete en niños. Tanto los comprimidos y las cremas vaginales se aplican una sola vez durante la noche.(15)

En una porción relativamente pequeña de los pacientes que se exponen a este antimicótico pueden presentar sensación punzante, eritema, edema, vesículas, descamación, prurito y urticaria en el sitio de la aplicación cutánea, y cuando se aplica en la vagina, solo el 1.6% de las mujeres manifiestan ardor leve, irritación o cólicos abdominales.(13)

e) Econazol. Es un derivado descloro del miconazol, y su uso es local. Presenta fácil penetración al estrato córneo, por lo que puede usarse en micosis oculares, pero en sangre su absorción es menor al 1%.(13)

Es aplicable en el tratamiento de dermatofitosis, candidosis cutáneas superficiales, tiña de pies e inguinal. (15)

Su presentación es en crema y se aplica dos veces al día. Solo el 3% de personas a quienes se le aplica el fármaco muestran eritema local, ardor, sensación punzante o pruriginosa. (13)

f) Oxiconazol y sulconazol. Son derivados imidazólicos de uso local para infecciones provocadas por dermatofitos patógenos comunes. El sulconazol es efectivo en infecciones por *Candida* y suele ser más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.(13, 15)

El oxiconazol se presenta en forma de crema, y el sulconazol en forma de crema y solución al 1-2 %. Su uso es dos veces al día por tres días. (15)

Triazoles:

a) Itraconazol. Este es un producto triazólico sintético de uso oral, con menos efectos adversos que el ketoconazol, y con espectro de actividad más amplio.(13)

El itraconazol interfiere con la actividad del citocromo P450, que es necesario para la desmetilación de los 14- α -metilesteroles a ergosterol. Por este mecanismo, la membrana celular del hongo, sufriendo daño y transformando sus funciones y su permeabilidad. (16)

Se indica en diversas micosis superficiales y sistémicas, y es activo frente a *C. neoformans*, *C. albicans* y levaduras que producen cromomicosis, blastomicosis o histoplasmosis.(15)

Más del 90% de fármaco se une a proteínas plasmáticas y muestra unión extensa a los tejidos. Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado, aunque la hepatopatía leve no cambia el metabolismo de medicamento. El hidroxiitraconazol, un metabolito biológicamente activo del itraconazol aparece en concentraciones sanguíneas de casi el doble del fármaco sin modificaciones. Tanto el metabolito dihidroxilado, como el fármaco original provocan sensibilidad en los hongos. Ninguna de la dos formas es excretada por orina. (13)

Las concentraciones de itraconazol disminuyen con el uso de fármacos como la rifampicina, fenilhidantoína y carbamazepina, así como los medicamentos que disminuyen la acidez estomacal, como los antagonistas de los recetores H₂.(13)

El itraconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de fármacos como la ciclosporina, fenilhidantoína, y los hipoglucemiantes orales.

El fármaco se distribuye en cápsulas de 50 o 100 mg y no se dispone de una presentación parenteral. Su dosis es de 200 mg una vez al día con los alimentos, y puede aumentarse hasta 400 mg al día, en dosis divididas.(16)

A una dosis de 200 mg, el itraconazol es tolerado adecuadamente, una vez que la dosis aumenta puede generar con mayor frecuencia efectos adversos, mostrando náusea, vómito, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, erupciones o algún otro efecto. La hepatotoxicidad o las erupciones pueden obligar a interrumpir el uso del medicamento, aunque regularmente suelen disminuirse los síntomas con una dosis menor. A dosis de 300 mg dos veces al día han ocasionado otro efectos adversos como insuficiencia suprarrenal, edema de extremidades inferiores o hipertensión. La reacción adversa más

grave consiste en leucopenia y trombocitopenia, que guarda relación con la dosis sobre todo cuando esta supera los 100µg/ml y es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. (15,16)

b) Fluconazol. Es un bistriazol fluorado de amplio espectro y se considera de uso sistémico y local. En administración oral se absorbe casi por completo en vías gastrointestinales, y la presencia de alimento o acidez no modifican su biodisponibilidad. La excreción renal abarca más del 90% de la eliminación y la vida media es de 25 a 30 horas. Tiene facilidad de penetración en líquidos corporales, incluidos esputo y saliva.(13)

El fármaco no tiene tanta tendencia a aumentar las concentraciones de terfenadina como lo hace el ketoconazol o el itraconazol. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica no aminoran significativamente los valores plasmáticos del fluconazol, aunque este por si mismo aumenta el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar también las concentraciones plasmáticas (y por lo tanto la toxicidad) de la ciclosporina, la fenitoína y los hipoglucemiantes orales.(15, 13)

Su mecanismo de acción al igual que otros triazoles, es por medio de la inhibición de la enzima lanosterol 14-α-desmetilasa dependiente del citocromo P450 y al aumentar la producción de 14-α-metilesteroles, rompe la unión de las cadenas de acilo de los fosfolípidos e impide la conversión de lanosterol a ergosterol. Esto provoca cambios en la permeabilidad de la membrana y la consecuente pérdida de elementos intracelulares esenciales.(16)

En adición al efecto antimicótico, el fluconazol inhibe significativamente la adhesión de *C. albicans* a la células epiteliales de la mucosa bucal y reduce el número de células epiteliales con levaduras adheridas. El fluconazol es excretado en la saliva en altas concentraciones y puede interferir con la

síntesis o afectar los receptores en la estructura de *Candida* sobre las células epiteliales de la mucosa oral.(12)

Es eficaz en el tratamiento de candidosis orofaríngea, esofágica y sistémica y es usado también en la meningitis criptocócica.

La dosis para candidosis orofaríngea es de 200 mg de fluconazol el primer día, seguidos de 100 mg/día durante dos semanas. En pacientes inmunodeprimidos es frecuentemente necesario prolongar el tratamiento dos semanas más, para prolongar el tiempo de remisión.(15)

En la candidosis esofágica también se recomienda una dosis de inicio de 200 mg/día, seguida de 100 mg/día. El tratamiento se prolonga hasta tres semanas después de la desaparición de los signos y síntomas.

En candidosis sistémicas se usa como alternativa a la anfotericina B y sobre todo en pacientes, que por su nefrotoxicidad se contraindique el uso de esta última. La dosis indicada es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg/día durante cuatro semanas o al menos dos semanas después de haber desaparecido los síntomas.(15)

Dentro de los efectos adversos, es frecuente la aparición de flebitis cuando es administrado por vía intravenosa. Es menos frecuente la aparición de náuseas o vómito a dosis mayores de 200 mg/ día, y cuando se recibe el medicamento por más de siete días sea cual sea la dosis, puede provocar cefalea, náuseas, erupciones cutáneas, vómito, dolor abdominal, o diarrea.(13, 16)

c) Terconazol. Es un cetil triazol con similitud estructural al ketoconazol. Su mecanismo de acción es semejante a los imidazoles. Se expide como crema u óvulos vaginales al 0.4% y su tiempo de tratamiento es de siete días.(15)

Alilaminas. Esta clase de componentes, descubierta en los 70's son también sintéticas totalmente. El único antimicótico alilamina sintético en el uso clínico es la terbinafina. Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol y a diferencia de los imidazoles, las alilaminas tienen escasa afinidad por el citocromo P450, por lo que no interfieren en la síntesis de hormonas esteroideas.(14)

a) Terbinafina. Es una alilamina de un amplio espectro antimicótico dentro de su uso *in vitro*, y en la práctica clínica es muy eficaz en el tratamiento de infecciones crónicas por *Candida* y dermatofíticas como la *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis*. (15).

La terbinafina actúan como un inhibidor no competitivo reversible de la enzima epoxidasa escualeno, una enzima, que junto con la oxidoescualeno ciclasa, es responsable de la ciclicación del escualeno a lanosterol. El resultado es la destrucción del ergosterol y la acumulación del escualeno, que afecta la estructura de la membrana así como la captación de nutrientes. (14, 15) (figura 2)

La dosis por vía oral es de 250 mg/día durante dos a cuatro semanas para candidosis y *tinea corporis*, y de dos a seis semanas para *tinea pedis*. En la aplicación tópica, se usa de una a dos veces al día durante una o dos semanas para *tinea corporis* y candidosis cutánea, y de dos a cuatro semanas para *tinea pedis*. (14)

Las reacciones adversas más frecuentes cuando su uso es por vía oral, son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio y malestar.(14)

Fluoropirimidinas. La fluoropirimidina 5-fluorocitosina tiene un espectro de actividad limitada y es frecuentemente usado en combinación con la anfotericina B en padecimientos como la meningitis criptococal y en casos de

candidosis diseminada. Es también usada en el tratamiento de micosis en vías urinarias.(14)

No se considera tóxico a las células humanas, aunque en padecimientos como la insuficiencia suprarrenal puede exagerar la toxicidad del fármaco.(13)

b) Flucitosina. Es una pirimidina fluorada, una 5-fluorocitosina. Posee actividad útil en seres humanos contra *Criptococos neoformans*, especies de *C. albicans*, *C. glabrata* y los agentes causales de la cromomicosis, y algunas especies de *Cladosporium*.(13)

Los hongos que son sensibles a este fármaco logran desaminar la flucitosina para dar 5-fluorouracilo que es un potente antimetabolito. Este último es metabolizado para dar ácido 5-fluorouridílico por acción de la uridin monofosfato pirofosfolipasa, para incorporarse al DNA o es metabolizado hasta generar ácido 5-fluorodesoxiuridílico. La síntesis de DNA se anula como resultado final de ésta última reacción. Las células de mamífero no transforman la flucitosina lo que muestra la acción selectiva del compuesto.(13, 14)

Otro mecanismo de acción se produce cuando el 5-fluorouracilo se incorpora al RNA del hongo, el código genético se lee equivocadamente resultando una síntesis de proteína defectuosa y la interrupción del crecimiento .(16, 17)

La flucitosina se absorbe en forma completa y rápida en vías gastrointestinales y su distribución es muy completa en el cuerpo. En promedio el 80% de una dosis particular se excreta sin modificaciones por la orina y las concentraciones en dicho líquido varían de 200 a 500 µg/ml. La vida media del fármaco es de tres a seis horas en sujetos normales pero en insuficiencia renal puede prolongarse a 200 horas.(13)

El uso de la flucitosina suele usarse en combinación con la anfotericina B, excepto en el tratamiento de la cromoblastomicosis.(13)

Las dosis del fármaco se sugieren de 50 a 150 mg/kg/día divididas en cuatro fracciones al día. Las dosis se debe adecuar a cada caso si existe otro padecimiento como disminución de la función renal. Si se administra junto con la anfotericina B, esta se administra a la dosis inicial de 0.3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de seis semanas.(14, 18)

La flucitosina puede deprimir la función de la médula ósea y provocar leucopenia y trombocitopenia. Se pueden observar otros efectos adversos como erupciones, náuseas, vómito, diarrea y enterocolitis intensa.(14)

La toxicidad es más frecuente en pacientes con SIDA o hiperazoemia, y cuando las concentraciones en plasma rebasan los 100 µg/ml. La toxicidad puede ser resultado de la conversión de flucitosina en 5-fluorouracilo por parte de la flora microbiana en la vías intestinales del huésped.(13, 14)

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICÓTICOS

El blanco primario de los agentes quimioterapéuticos antimicóticos es la membrana del hongo. La mayor parte de los hongos contiene ergosterol, como el esteroles principalmente, mientras que los seres humanos no lo sintetizan sino que utilizan colesterol. Con excepción de la anfotericina que actúa fijando ergosterol o inhibiendo su biosíntesis, como en el caso de los azoles.(18)

La resistencia de los hongos a los **polienos** es asociada con:

1. Alteraciones en los lípidos de la membrana, particularmente esteroides, las cuales se asocian a mutaciones en el sistema del hongo, que logran sustituir al ergosterol por otros esteroides precursores.(15)
2. Alteraciones de los fosfolípidos, incrementando la actividad de la enzima catalasa provocando menor susceptibilidad a los daños oxidativos.(13)

La resistencia clínica intrínseca a la anfotericina B es todavía rara en la especie de *Candida*, respecto a otras como *C. lusitanae*, pero es común en microorganismos que emergen patogenicidad, tal como *Fusarium* y especies de *Trichosporon*. La resistencia clínica secundaria siguiendo el tratamiento con anfotericina B puede ser reportado por especies de *Candida* y *Criptococcus* pero no es común.(13)

Cuando se presenta resistencia a la anfotericina B, esta puede también asociarse a la incapacidad de ésta para penetrar en la pared de algunas especies resistentes por la mayor sensibilidad de los protoplastos.(13)

Los factores que contribuyen a la resistencia de los **azoles** pueden ser:

1. Menor concentración intracelular del fármaco desencadenada por una disminución de la permeabilidad de la membrana con alteración del citocromo P450 o sobre producción del mismo.
2. Producción excesiva de 14 α -desmetilasa en el hongo.
3. Mutación concomitante de la desaturasa C5-6. El supresor de la mutación también provoca la ruptura después del gen esterol 14 α -esterol desmetilasa, sugiriendo que la acumulación de 14-metil-3,6-diol en lugar de acumulación de 14-metilesterol o puede haber falta de producción del ergosterol, causando la inhibición del crecimiento.(13, 14)

Los límites farmacocinéticos de la eficacia clínica de las **alilaminas** en infecciones de piel y uñas, muestran un amplio espectro de actividad *in vitro*. La resistencia de los hongos patógenos para el hombre no ha sido reportada .(14)

La resistencia primaria en la **5-fluorocitocina** es usualmente debido al daño de la desaminasa citosina.(14)

La resistencia secundaria, es común cuando la 5-fluorocitocina es usada sola, resultando la mutación de algunas de las enzimas necesarias para la acción de la 5-fluorocitocina, particularmente la uracil fosforibosiltransferasa. La frecuencia de la resistencia de la 5-FC es alta en las especies de *Aspergillus*, seguida por *C. neoformans* y especies de *Candida*. En esta ultima puede crear resistencia parcial por la deficiencia del uridinmonofosfato pirofosforilasa, enzima que desencadena la inhibición del DNA en el hongo. (13, 14)

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

La frecuencia de serias infecciones micóticas en diversos pacientes, principalmente inmunocomprometidos, han incrementado. Así entonces existe una gran necesidad de métodos confiables, pruebas *in vitro* de susceptibilidad a medicamentos antimicóticos, que auxilien en el tratamiento de estas infecciones.

Existen diversas pruebas de susceptibilidad, pero las que se muestran a continuación son las más usadas.

Fungitest®. Es una prueba de laboratorio que permite la determinación de la sensibilidad de levaduras a agentes antimicóticos, siendo un método estandarizado adaptado por el Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS). Incluye seis agentes antimicóticos a dos concentraciones diferentes, con la presencia de un indicador redox.

La valoración de crecimiento es basado en la reducción del indicador cambiando el medio de azul a la rosa. Cuando el crecimiento es inhibido por el agente antimicótico, el color del medio que se obtiene es azul.(18)

Neo-Sensitabs®. Es un método de difusión de agar usando tabletas. Fue descrito y usado por Magaldi en 1997, es diferente a otros propuestos por la NCCLS. El método de difusión ha sido probado y sus resultados han sido comparables con otros, donde se ha usado el método NCCLS y el método de difusión de disco. Así mismo, el mejor método de difusión es simple, barato y confiable, y puede representar una alternativa para la prueba de medicamentos antimicóticos susceptibles a *Candida*.(18)

Difusión de disco (DDA). Este estudio se basa en la difusión de un disco de papel colocado centralmente en una placa con base de agar. La suspensión de las células, se inocula en una placa de agar dextrosa Sabouraud, donde se coloca el disco y se incuba a 30°C por 18 horas. Triollet comentó la eficacia de esta prueba y afirma que el diámetro de la zona de inhibición de crecimiento estaba en correlación con la concentración mínima inhibitoria del antimicótico. Los datos comparativos también han mostrado que el DDA es un apropiado método *in vitro*, aunque se ha sugerido una prueba adicional para demostrar que no son inequívocamente susceptibles por este método .(5)

Método por microdilución. Es una prueba recomendada por la NCCLS. Los agentes antimicóticos son obtenidos de los respectivos fabricantes. La inoculación de levaduras (de 100µl) se añade a cada uno de los contenedores de microdilución, donde el contenido es de 100µl de solución medicamentosa. Las placas son agitadas por 3 minutos a 900 rpm, y la densidad óptica del crecimiento se determina con el uso de un lector de placas automático, a 495 nm.

Las concentraciones inhibitorias son revisadas por medio del espectrofotómetro después de 24 y 48 horas de incubación a 35°C.(18)

Metodo por macrodilución. Esta prueba de susceptibilidad a antimicóticos por macrodilución M27-A fue recientemente aprobada por el NCCLS. Presenta buena correlación entre la respuesta clínica y las concentraciones mínimas inhibitorias reportadas en infecciones orofaríngeas provocadas por *Candida* en pacientes infectados con VIH. Los rangos de concentración de la suspensión final de las levaduras debe ser de 0.5×10^3 a 2.5×10^3 células por mililitro y se incuban a 35°C por 48 horas.(2)

GENERALIDADES DE *Candida* Y SUS ESPECIES

.El género *Candida* se encuentra como microorganismo saprofito en la naturaleza y algunas especies de este género se encuentran como comensales dentro de la flora normal, pero si el equilibrio en el que se desarrolla, se altera, como ocurre en las sobredosis de antibióticos, depresión del sistema inmune o alteraciones fisiológicas locales, el microorganismo comienza a proliferar rápidamente estableciendo una infección.(19)

El género *Candida* pertenece a la subdivisión *Deuteromycotina* o *Fungi imperfecti* (hongos imperfectos), a la clase *Blastomycetidae*, orden *Cryptococcal* y familia *Cryptococcaceae*. Las especies de *Candida* son consideradas levaduras, debido a que crecen formando las típicas células redondas u ovaladas de 4 a 6 μm con yemas o brotes que se producen por blastoconidios. Cada célula está usualmente acompañada por pseudohifas. Ninguna de las especies produce pigmento carotenoide, ni asimilan el inositol.(20, 21)

La virulencia de las cepas y las especies de *Candida*, se relaciona con la producción de metabolitos con propiedades tóxicas, especialmente endotoxinas.(22)

Se conocen más de 150 especies, pero las que tienen mayor importancia como patógenos para el hombre son *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C.krusei*, *C. parapsilosis*, *C.estalloidea*, y *C. glabrata*. La identificación de las especies se basa en la combinación de las características bioquímicas y morfológicas, como la asimilación y fermentación de carbohidratos y la capacidad para producir hifas, pseudohifas y clamidoconidios.(21, 23)

En algunas especies se ha encontrado la fase sexual y se les ha colocado en la subdivisión *Ascomycota*.(23)

La mayoría de la especies de *Candida*, incluyendo a *C.albicans*, crecen rápidamente en medios de Sabouraud y en medios bacteriológicos enriquecidos. Se desarrollan colonias de 2 a 4 mm, cremosas y de superficie lisa.(21)

C. tropicalis. Se considera la segunda especie de levaduras más patógena después de *C. albicans* en la cavidad oral. En un medio de dextrosa Sabouraud presenta una delgada capa de colonias al incubarse por dos días a 25°C.(23)

La especie de particular importancia es *C. albicans*, debido a que es el causante más frecuente de una infección y tiene el potencial de virulencia más alto. Presenta dos características diferentes a las otras especies, ya que forma *tubos germinales* que crecen a partir de la célula de levadura cuando son incubadas en suero a 37°C, o sembradas en un medio de agar harina de maíz, después de tres días de incubación. También da origen a clamidoconidios terminales de paredes gruesas en ciertas condiciones especiales.(21, 22)

C albicans presenta un dimorfismo relacionado con las disponibilidades nutricionales. En condiciones generales de crecimiento y en presencia de carbohidratos fermentables, el microorganismo crece como una levadura en gemación. En medios sin carbohidratos fermentables y condiciones de semi-anaerobiosis y/o un alto contenido en nitrógeno, la levadura experimenta una

elongación, formando pseudomicelios y micelios acompañados por la solución de blastoconidios y clamidoconidios.(22)

Se le han descrito a *C.albicans* cuatro estadios morfológicos diferentes, blastoconidios o levaduras, células esféricas u ovales que se producen por gemación; pseudomicelio, formado por cadenas de células levaduriformes alargadas; micelio verdadero, diferente del pseudomicelio en la composición de la pared y el septo, y la forma de clamidoconidios que se originan en las ramas terminales de micelio. Hasenclever y colaboradores en un análisis antigénico demostraron que *C. albicans* en base a su formación de clamidias puede ser dividida en dos tipos antigénicos, designados como grupos A y B. (19,21)

C. albicans afecta por lo general la boca, tracto gastrointestinal, región perianal, uñas, endocardio, pulmones, aparato urinario, piel y vagina, y pueden presentarse como infecciones benignas y permanecen localizadas, mientras que otras son diseminadas y agudas. Los organismos se pueden diseminar ya sea directamente o por vía hematógica a partir de las lesiones localizadas. Una lesión inicial puede afectar piel, mucosa bucal, algunas porciones del aparato gastrointestinal, vagina o pulmones, y de las cuales puede diseminarse hacia casi todas las regiones del cuerpo.(22)

La mayoría de las veces *C. albicans* se encuentra relacionada con infecciones intertriginosas por dermatofitos, infecciones en los pies y aftas. Puede estar también en bronquitis, neumonitis y raramente meningitis, endocarditis e implicaciones sistémicas, en pacientes con trasplantes, tratamiento prolongado con esteroides, tratamiento inmunodepresor e hiperalimentación.(19)

El resto de los microorganismos del género se aislan raramente de los procesos infecciosos. Además de *C. albicans* también *C. tropicalis* y *C*

stellatoidea pueden causar vaginitis y *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondi* se asocian con onicomicosis. En boca, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, han sido aisladas y se relacionan con la mayoría de los procesos infecciosos. (19)

La especie de *C. albicans* puede afectar cualquier tejido, donde se detecta en su forma levaduriforme y micelial. El carácter invasivo que presenta el micelio, facilita la penetración de la hifas a los tejidos y su mayor resistencia a la fagocitosis. El fenómeno de adherencia se presenta en las células epiteliales de la boca, en la vagina, en las células endoteliales, a la fibronectina, coágulos sanguíneos y otras estructuras orgánicas. Este fenómeno de adherencia de relaciona directamente con la formación de tubo germinal, puesto que los blastoconidios muestran una escasa adherencia a los tejidos.(21)

La aparición de nuevas moléculas antigénicas en la pared celular del micelio puede tener importancia dentro de su poder invasivo y puede servir como mecanismo de escape a las defensas inmunológicas del huésped. (21)

CANDIDOSIS

La candidosis es una infección causada por cualquiera de las diversas especies de la levadura *Candida*. Es una infección de distribución mundial y se presenta en todas las razas y cualquier edad.(22)

Puede variar desde una infección localizada benigna de la piel o de las membranas mucosas hasta una infección diseminada aguda, que con frecuencia termina con la vida del paciente en un periodo relativamente corto, especialmente cuando hay septicemia, endocarditis o meningitis.(19)

La instalación de la candidosis se asocia con cualquier tipo de cambio que pueda disminuir la resistencia del huésped, una vez que se establece la infección, esta suele ser persistente.(19)

La naturaleza de la infección por *Candida* en boca varía con la edad, en niños pequeños y lactantes, es superficial, inflamatoria y con propensión a la diseminación. En adultos la infección es más localizada, menos inflamatoria y no tan superficial. (22)

La candidosis bucal en adultos, puede ser subaguda o crónica, pero en ocasiones puede seguir una evolución aguda similar a la que se ve en lactantes. (22)

TIPOS CLINICOS DE CANDIDOSIS BUCAL

Un número de variantes clínicas de la candidosis bucal son ahora reconocidas.

Tradicionalmente la enfermedad fue clasificada como:

1. Seudomembranosa aguda
2. Atrófica aguda
3. Atrófica crónica
4. Hiperplásica crónicas

Además de la subsecuente adición de *Candida* asociada a queilitis angular. (24)

La candidosis bucal, particularmente la variedad **seudomembranosa** se presenta clásicamente como lesiones semiadherentes, blanquecino-amarillentas, suaves, cremosas o algunas veces con membranas confluentes y ligeramente elevadas. La enfermedad es normalmente aguda. La lesión pseudomembranosa puede afectar cualquier zona de la mucosa oral, aunque muestra preferencia por el paladar duro y blando, lengua y mucosa oral. (4)

La **candidosis pseudomembranosa** no es común en los infantes, y estudios hacen pensar en una incidencia que no excede el 7% y normalmente menos de 5%. (4, 24)

La **candidosis atrófica aguda** o **candidosis eritematosa**, es igualmente si no más frecuente que la variedad pseudomembranosa, algunos pacientes también parecen tener **queilitis angulares** y **candidosis hiperplásica** que son las variantes más comunes.

La **candidosis eritematosa** o **atrófica**, forma la **candidosis oral** que aparece clínicamente como una **lesión roja**. Los sitios más frecuentemente afectados son el **paladar**, **mucosa vestibular** y el **dorso de la lengua**, con **depapilación** asociada. En un estudio la lesión estaba presente en el **paladar duro** en el 60%, en el **paladar blando** en 17%, y en el **dorso de la lengua** en 57% de 66 pacientes con **candidosis eritematosa**, y en otro estudio el 49% de 105 pacientes tenían esta lesión en el **paladar duro**, 42% en el **paladar blando**, y 12% en la **mucosa bucal**.(2, 4)

La **candidosis atrófica crónica** es siempre asociada al uso de **prótesis**, principalmente cuando estas están **desajustadas** y se conoce también como **estomatitis por prótesis**. Las lesiones pueden presentarse como **pequeñas áreas** o **puntos eritematosos** en un sitio en relación a la **prótesis** como una **mácula roja generalizada** o como **hiperplasia papilar**.

La **candidosis papilar** o **hiperplasia papilar** es una variante de la **candidosis atrófica crónica**. Se manifiesta **característicamente** en el **paladar duro** apareciendo como **nódulos papilares eritematosos** similares a aquellos observados en la **papilomatosis**.(4)

La forma **hiperplásica** de **candidosis** se puede presentar en la **mucosa bucal** y en el **área retrocomisural**, y se caracteriza por presentarse como

placas amarillo blanquecinas, adherentes e irremovibles. Se relacionan frecuentemente a pacientes fumadores.(4)

La **queilitis angular** (estomatitis angular) es una enfermedad de etiología multifactorial, y puede ser de origen infecciosos o no infeccioso. Clínicamente se manifiesta como una lesión roja, generando una costra con o sin ulceración en la comisura labial y puede estar acompañada por síntomas subjetivos de ardor, sensación de quemadura, o dolor. Generalmente es causada por especies de *Candida*. (4, 24)

La clásica nomenclatura, donde el término atrófico es usado al describir una superficie roja, ha recibido mucha crítica recientemente, la causa del color rojo puede ser provocada por un incremento en la vascularidad con o sin la reducción del epitelio. Por lo que el término de candidosis eritematosa en preferencia a candidosis atrófica, puede ser adoptado para esta condición y es ahora el más ampliamente usado. (4)

FACTORES PREDISPONENTES DE LA CANDIDOSIS

Existen muchas condiciones que predisponen a un individuo a una infección oportunista por *Candida*. Los principales factores que predisponentes se muestran en la figura 3.

Ciertos cambios fisiológicos pueden proporcionar el medio para una candidosis oportunista.

En mujeres no embarazadas, la incidencia de vaginitis por *Candida* es del 10 al 17%, pero esta incidencia aumenta aproximadamente el doble durante el embarazo, como resultado en los cambios fisiológicos en la mucosa vaginal y aumento de la secreción de esteroides.(25)

Fisiológicos:

Embarazo

Vejez

Infancia

Traumáticos

Maceración

Otra infección

Hematológicos

Inmunodeficiencia celular

Anemia aplásica

Agranulocitosis

Linfoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia

Hipogammaglobulinemia

Endocrinos

Diabetes mellitus

Hipoparatiroidismo

Enfermedad de Addison

Iatrogénicos

Inmunosupresión

Transplante

Posoperatorio

Tratamiento con esteroides

Antibióticos antibacterianos

Píldoras anticonceptivas

Cateterismo

Vacunación

Hiperalimentación

Tomado de Microbiología de Zinsser. 1989 Cuadro 87.3

Figura 3. Factores predisponentes de la Candidosis

Los niños se encuentran es riesgo cuando aun no se establece su flora microbiana normal en mucosas. Cualquier traumatismo, abrasión o desgarró

en la integridad epitelial proporciona una oportunidad para la invasión del tejido por *Candida*. La humedad y las temperaturas excesivas aumentan la cantidad del hongo en piel.(19)

Muchas discracias sanguíneas, deficiencia celular o humoral, pueden predisponer a un paciente a candidosis sistémica

La severidad de una enfermedad, la duración de la hospitalización y las complicaciones iatrogénicas son factores importantes que predisponen la candidosis.(25)

Muchos pacientes que reciben corticoides disminuyen la actividad fagocítica y la inmunidad mediada por células, lo que proporciona un medio adecuado.(25)

Entre las infecciones oportunistas, a las cuales son altamente susceptibles los pacientes VIH/positivo y con SIDA, se encuentra la candidosis.(24)

En boca suelen existir muchos factores que favorecen la aparición de una infección por *Candida*, principalmente de un modo oportunista.

Un tejido dañado está particularmente dispuesto a una infección por especies de *Candida*. La saliva proporciona lubricación y una limpieza mecánica que pueden reducir el daño a una mucosa lacerada . La saliva contiene proteínas antimicrobianas incluyendo la lisozima, lactoperoxidasa, inmunoglobulinas, lactoferrina e histatinas, siendo que esta ultima parece tener actividad antimicótica potente, por lo que estas proteínas pueden tener capacidad para proteger contra una candidosis oral.(4)

El decremento del fluido salival puede predisponer una candidosis y esto puede ocurrir como un resultado directo de radioterapia sobre las glándulas salivales, ser generado por medicamentos, deshidratación prolongada, depresión o ansiedad.

La presencia de xerostomía es independiente y muy significativa.(4)

Los hábitos como el tabaco pueden facilitar la invasión del epitelio normal por especies de *Candida*, y puede ser relacionado a una reducción en saliva de IgA.(4)

El uso de prótesis, principalmente cuando no se encuentran bien ajustadas se consideran también como un agente etiológico.(22)

CANDIDIASIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA

El agente etiológico del SIDA conocido como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), contiene RNA en su núcleo y está cubierta de una bicapa lipídica. El envoltorio de su membrana contiene dos glucoproteínas unidas gp 120 y gp 41, éstas se unen a los marcadores CD4 y CD26, por lo que el virus penetra en las células que poseen estos marcadores, es decir las células CD4, las células de la línea monocitos/macrófagos, células dendríticas del tejido linfóide de la piel y de la microglía del SNC.(1)

El recuento de CD4 en la sangre del paciente constituye un indicador del progreso de la enfermedad. Cuando el número absoluto de éstas células cae por debajo de 600 cel/mm³ el paciente comienza a perder su inmunidad celular y sobrevienen infecciones oportunistas y tumores malignos.(1)

La candidosis oral es una de las complicaciones micóticas más frecuentes en personas VIH/positivo o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), presentándose aproximadamente en la mitad de los primeros y del 80% al 95% de los segundos.(8)

La frecuencia de candidosis oral se incrementa con conteos de CD4 menores a 300/mm³ y es reconocida como un importante signo en el

proceso de la enfermedad. Principalmente en la fase inicial o aguda y en la fase final o de crisis.

Pacientes que presentan conteos de CD4 menores a 200 cel/mm³ son considerados como de alto riesgo.

Las distintas especies de *Candida* producen a menudo infecciones en pacientes con SIDA, pero rara vez ponen en peligro la vida de estos enfermos, aunque la inmensa mayoría de los mismos desarrolla tales infecciones en algún momento. La candidosis orofaríngea suelen constituir la manifestación inicial de la afectación por VIH, y regularmente cuando aparece suele indicar una elevada probabilidad de que en los próximos 3 a 23 meses sufra una infección oportunista grave o un sarcoma de Kaposi.(1)

La candidosis orofaríngea suele ser molesta y puede dificultar la alimentación, pero las complicaciones potencialmente mortales como la perforación o la hemorragia son muy raras. En pacientes con SIDA, la infección por *Candida* acostumbra ser persistente o recurrente, salvo si el paciente toma medicación antimicótica. Cuando se interrumpe la medicación, la candidosis suele recidivar con rapidez, de modo que casi siempre es necesario administrar la terapéutica tópica u oral en forma crónica durante toda la vida del enfermo.(1)

La actividad candidica de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos pueden ser importante en la aparición de la infección. La granulocitopenia menor a 1×10^9 cel/L pueden predisponer a la diseminación de la infección. Sin embargo pacientes infectados con VIH usualmente tienen función fagocítica normal, y la candidosis diseminada es infrecuente.(2)

Las principales infecciones humanas son de origen endógeno. La acción patógena de *Candida* se concreta principalmente por factores de virulencia ubicados en su pared.

En la infección por VIH las especies del hongo de mayor prevalencia son *C. albicans*, la más común y conocida, *C. glabrata*, relacionada con las formas eritematosas y *C. tropicalis* de aparición infrecuente. La frecuencia en el aislamiento de *Candida* y los signos clínicos de candidiasis oral incrementa con el avance de la infección por VIH.

La adhesión de *Candida* al epitelio es considerado necesario para la sucesiva infección, y esta puede ser inhibida por la saliva, pero puede alterarse por la dieta de carbohidratos.(2)

Los cambios en el medio ambiente oral y en la reactividad de la inmunología local son factores predisponentes para la colonización de *Candida*. Esto puede explicar la alta incidencia de candidosis oral en los pacientes seropositivos mientras pasaban todavía por las fases tempranas de la enfermedad.(2)

En un estudio de 217 pacientes, se observaron 128 lesiones donde la candidosis oral se presentaba en el 92% de los casos. Un 56% fueron lesiones atróficas, 28% seudomembranosas, 13% queilitis angular y 3% de candidosis hiperplásica. Las lesiones ocurrieron en la lengua (60%), en el paladar (19%) y en la mucosa bucal (11%), y regularmente se presentaban varias formas en un solo paciente. (11)

La candidosis oral pueden tener cursos frecuentes y significantes de dolor, pérdida de sabor, y aversión a la comida, y pueden presentarse complicaciones secundarias como la candidosis esofaríngea, principalmente en pacientes infectados con VIH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La candidosis oral es una de las infecciones más comunes en pacientes con VIH/positivo y son SIDA, presentándose con mayor frecuencia durante la fase precoz o aguda de la enfermedad, empeorando la calidad de vida del paciente.

Los antimicóticos con los que se trata a este padecimiento, ya sea en cualquiera de sus presentaciones, han sido capaces de generar resistencia debido a dosis inadecuadas o al tiempo prolongado de éstas. No se ha descrito relación entre las dosis específicas de los antimicóticos y a la susceptibilidad de la especies.

El principal problema es que el paciente presenta continuas recurrencias por tiempos prolongados, teniéndose que variar las dosis y el tiempo de administración sin obtener una cura.

Es de relevante importancia conocer las especies que son resistentes y a que antimicótico específicamente, para que el profesional de la salud obtenga un esquema a seguir, para la terapéutica correcta en pacientes VIH/positivo y con SIDA, y en cualquier otro paciente que presente susceptibilidad a la infección, además de las pautas para conocer las dosis adecuadas en cada caso.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la resistencia o susceptibilidad de cepas de *Candida* aisladas de boca de pacientes con VIH/SIDA y VIH negativo frente a seis agentes antimicóticos.

Objetivos específicos

1. Determinar por medio de Fungitest® BIO RAD si las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con VIH/SIDA y VIH negativo son susceptibles o resistentes a seis antimicóticos específicos: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y miconazol.
2. Conocer si existen variantes de resistencia o susceptibilidad respecto a dos concentraciones diferentes de cada antimicótico.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con VIH/SIDA muestran mayor resistencia respecto a las cepas aisladas de pacientes VIH/negativo.

Hipótesis nula

Las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con VIH/SIDA no muestran mayor resistencia respecto a las cepas aisladas de pacientes VIH/negativo.

METODOLOGÍA.

Materiales

Cristalería:

Probeta graduada de 500ml

Micropipetas

Vaso de precipitado 250ml

Cajas de petri

Tubos de ensayo con tapón

Aparatos:

Incubadora

Autoclave

Refrigerador

Equipo de laboratorio:

Campana de flujo laminar

Mechero

Asa micológica

Gradilla metálica

Medios de cultivo:

Agar Dextrosa-Sabouraud

Sistema de identificación:

Sistema Fungitest® BIO RAD

Reactivos:

Mc Farland Estándar N°1

Equipo de escritorio:

Computadora

Impresora

Cámara fotográfica

Varios:

Puntas para micropipetas

Agua destilada

Bata
Guantes
Cubre bocas
Cinta adhesiva
Lápiz graso
Rollos fotográficos
Disketts

Método

El presente estudio *in vitro* se llevó a cabo en cepas aisladas de 40 pacientes con VIH/SIDA y 30 de pacientes VIH/negativo portadores de prótesis, por medio de la prueba Fungitest® BIO RAD.

El grupo de cepas en el que se basa este trabajo forman parte de una investigación del área de microbiología, del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología.

De las muestras de los pacientes VIH/SIDA, 38 se identificaron como *C. albicans*, una *C. glabrata* y otra *C. tropicalis*. De los pacientes VIH/negativo, 14 fueron *C. albicans*, siete *C. glabrata*, dos *C. tropicalis* y siete sin identificación.

Las colonias se resembraron por la técnica de cultivo puro en una placa de Agar Dextrosa Sabouraud y se incubaron a una temperatura de 37°C por 24 a 48 horas. Una vez que las colonias se desarrollaron, se realizó la prueba de susceptibilidad Fungitest® BIO RAD.

Preparación de la suspensión para la levadura:

1. Con una asa micológica se tomó una colonia del cultivo de *Candida* en Agar Dextrosa Sabouraud, y se introdujo en 3ml de agua destilada estéril, obteniendo un inóculo calibrado con una opacidad

- equivalente a la N°1 estándar de Mac Farland, que equivale aproximadamente a 3×10^6 levaduras/ml.
2. Usando una pipeta calibrada, se tomaron 100 μ l de éste inóculo y se mezcló con 1.9 ml de agua destilada estéril
 3. Se inocularon 20 μ l de la disolución obtenida, en el medio de suspensión incluido en la prueba. La concentración del inóculo fue equivalente entonces a 1×10^3 levaduras/ml.
 4. Usando una pipeta calibrada, se distribuyeron 100 μ l de la suspensión en cada una de las microplacas.
 5. Finalmente se cubrieron con una cinta adhesiva e incubaron a 37°C

Se realizaron observaciones a las 24 y 48 horas, y fueron anotados en tablas de resultados.

Para la lectura e interpretación de los resultados se deberán observar los cambios de color en la microplaca. Cuando esta se mantiene en un color azul significa que no hubo crecimiento de las levaduras por la inhibición del agente antimicótico, si la microplaca cambia a un color violeta, esta presenta crecimiento medio de las levaduras y una respuesta intermedia al antimicótico, mientras que las microplacas que cambien a un color rosa, muestran levaduras de resistencia total al antimicótico.

RESULTADOS

Las dos concentraciones que utiliza Fungitest® se basan en la concentración mínima inhibitoria (CMI), que se define como la mínima concentración necesaria para la inhibición de una levadura. Las concentraciones fueron obtenidas en relación a la CMI adoptada como referencia por el Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS), correspondientes a cepas de control de calidad (ATCC), y de las

cuales se tomaron la concentraciones más bajas y más altas del rango de CMI para cada antimicótico.

Tomando en cuenta que cada cepa presenta una CMI distinta a cada antimicótico, las concentraciones se presentan como sigue:

ANTIMICOTICO	BAJA CONCENTRACION	ALTA CONCENTRACION
5-Fluorocitocina	2 µg/ml	32 µg/ml
Anfotericina B	2 µg/ml	8 µg/ml
Fluconazol	8 µg/ml	64 µg/ml
Ketoconazol	0.5 µg/ml	4 µg/ml
Itraconazol	0.5 µg/ml	4 µg/ml
Miconazol	0.5 µg/ml	8 µg/ml

La lectura e interpretación de los resultados, se realizaron en base a la comparación de los controles positivo (de color rosa), y negativo (de color azul). La interpretación se basa en los cambios de color de las microplacas:

- a) Azul = Sin crecimiento (levaduras inhibidas por el agente antimicótico o **susceptibles**)
- b) Violeta = Crecimiento medio (levaduras intermedias o de **resistencia intermedia**)
- c) Rosa = Con crecimiento completo (levaduras sin inhibición por el agente antimicótico o **resistencia total**)

En los cuadros del 1 al 4, se muestra la respuesta obtenida a los antimicóticos, de las cepas de *Candida* en el grupo VIH/SIDA y VIH/negativo a las dos concentraciones utilizadas.

RESISTENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIMICÓTICOS

CUADRO 1: PACIENTES VIH/SIDA Baja Concentración

MUESTRA	ESPECIE	5-fluococ. 2 µg/ml	anfot. B 2µg/ml	fluconazol 8µg/ml	ketoconazol 0.5 µg/ml	itraconazol 0.5 µg/ml	miconazol 0.5 µg/ml
01	C.albicans					R	
02	C.albicans						
03	C.albicans						
04	C.albicans						
05	C.albicans						
06	C.albicans						
07	C.albicans						
08	C.glabrata						
10	C.albicans						
11	C.albicans						
12	C.albicans						R
13	C.albicans						
16	C.albicans						
17	C.albicans						R
18	C.albicans						
19	C.albicans						
20	C.albicans						
21	C.albicans						
22	C.albicans						
24	C.albicans						
25	C.albicans						
26	C.albicans						R
27	C.albicans						
28	C.albicans						
29	C.albicans						
30	C.albicans						
31	C.albicans						
33	C.albicans					R	
35	C.albicans						
36	C.albicans						
40	C.tropicalis						
44	C.albicans						
45	C.albicans						
46	C.albicans						
47	C.albicans						R
48	C.albicans						
49	C.albicans						R
50	C.albicans						
51	C.albicans						
52	C.albicans						R

Susceptibilidad = crecimiento
● Inhibido por el antimicótico

Resistencia media = crecimiento
⊙ intermedio de las levaduras

Resistencia = Crecimiento
○ completo de las levaduras

CUADRO 2: PACIENTES VIH/SIDA Alta Concentración

MUESTRA	ESPECIE	5-fluocon. 23 µg/ml	anfot. B 8µg/ml	fluconazol 64µg/ml	ketoconazol 4 µg/ml	itraconazol 4 µg/ml	miconazol 8 µg/ml
01	C.albicans					R	
02	C.albicans						
03	C.albicans						
04	C.albicans						
05	C.albicans						
06	C.albicans						
07	C.albicans						
08	C.glabrata						
10	C.albicans						
11	C.albicans						
12	C.albicans						
13	C.albicans						
16	C.albicans						
17	C.albicans						
18	C.albicans						
19	C.albicans						
20	C.albicans						
21	C.albicans						
22	C.albicans						
24	C.albicans						
25	C.albicans						
26	C.albicans						
27	C.albicans						
28	C.albicans						
29	C.albicans						
30	C.albicans						
31	C.albicans						
33	C.albicans					R	
35	C.albicans						
36	C.albicans						
40	C.tropicalis						
44	C.albicans						
45	C.albicans						
46	C.albicans						
47	C.albicans						
48	C.albicans						
49	C.albicans						
50	C.albicans						
51	C.albicans						
52	C.albicans						

Susceptibilidad = crecimiento
 Inhibido por el antimicótico

Resistencia media = crecimiento
 intermedio de las levaduras

Resistencia = Crecimiento
 completo de las levaduras

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CUADRO 3: PACIENTES VIH/NEGATIVO Baja Concentración

MUESTRA	ESPECIE	5-fluoroc. 2 µg/ml	Anfol. B 2 µg/ml	fluconazol 8 µg/ml	ketoconazol 0.5µg/ml	itraconazol 0.5 µg/ml	miconazol 0.5 µg/ml
01	C.albicans					R	
02	C.albicans					R	
03	C.albicans					R	
04	C.albicans				R	R	
05	C.albicans						
07	C.albicans						
08	C.albicans					R	
09	C.albicans						
10	C.albicans						
12	C.albicans						
13	C.albicans						
14	C.albicans					R	
15	C.albicans						
16	C.albicans					R	
18	C.glabrata			R	R	R	
19	C.glabrata				R	R	
22	C.glabrata						
24	C.glabrata						
25	C.glabrata						
28	C.glabrata						
30	C.glabrata					R	
31	C.tropicalis						
32	C.tropicalis				R	R	
34	No identific						
35	No identific						
37	No identific					R	
41	No identific						
42	No identific				R	R	R
43	No identific			R		R	
44	No identific					R	

Susceptibilidad = crecimiento
Inhibido por el antimicótico ●

Resistencia media = crecimiento
intermedio de las levaduras ●

Resistencia = Crecimiento
completo de las levaduras ○

CUADRO 4: PACIENTES VIH/NEGATIVO Alta Concentración

MUESTRA	ESPECIE	5.fluoroc. 23µg/ml	anfot.B 8µg/ml	fluconazol 64µg/ml	ketoconazol 4µg/ml	itraconazol 4 µg/ml	miconazol 8 µg/ml
01	C.albicans						
02	C.albicans						
03	C.albicans						
04	C.albicans						
05	C.albicans						
07	C.albicans						
08	C.albicans						
09	C.albicans						
10	C.albicans						
12	C.albicans						
13	C.albicans						
14	C.albicans						
15	C.albicans						
16	C.albicans						
18	C.glabrata						
19	C.glabrata						
22	C.glabrata						
24	C.glabrata						
25	C.glabrata						
28	C.glabrata						
30	C.glabrata					R	
31	C.tropicalis						
32	C.tropicalis						
34	No identific						
35	No identific						
37	No identific						
41	No identific						
42	No identific						
43	No identific						
44	No identific						

● *Susceptibilidad* = crecimiento Inhibido por el antimicótico

⊙ *Resistencia media* = crecimiento intermedio de las levaduras

○ *Resistencia* = Crecimiento completo de las levaduras

GRUPO VIH/NEGATIVO

En este grupo no se encontraron cepas con ningún tipo de resistencia a la 5-fluorocitocina y anfotericina B.

Fluconazol:

8 µg/ml. *C. albicans* presentó resistencia intermedia en un 57% (n=8). De las dos cepas de *C. tropicalis*, una tuvo resistencia intermedia y la otra fue susceptible. De las siete cepas de *C. glabrata*, el 14% (n=1) presentó resistencia total, el 28% (n=2) resistencia intermedia, y las cepas sin especie identificada presentaron el 43% (n=3) de resistencia intermedia y 14% de resistencia total.

64 µg/ml. *C. glabrata* presentó resistencia intermedia en un 57%, al igual que *C. albicans* (n=8, n=4 respectivamente). *C. tropicalis* presentó resistencia intermedia en un 50% (n=1), y las muestras sin identificación de especie tuvieron un 28% (n=8) de resistencia intermedia. (tabla 1)

**Tabla 1. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL FLUCONAZOL
PACIENTES VIH/NEGATIVO**

ESPECIE	8 µg/ml				64 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>C. albicans</i>	57% n= 8	0% n= 0	43% n= 6	100% n= 14	57% n=8	0% n=0	43% n=6	100% n=14
<i>C. tropicalis</i>	50% n= 1	0% n= 0	50% n= 1	100% n= 2	50% n=1	0% n=0	50% n=1	100% n=2
<i>C. glabrata</i>	28% n= 2	14% n=1	58% n= 4	100% n= 7	57% n=4	0% n=0	43% n=3	100% n=7
S/identific.	43% n=3	14% n=1	43% n=3	100% n=7	28% n=2	0% n=0	72% n=5	100% n=7

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Ketoconazol:

0.5 µg/ml. *C. albicans* presentó un 57% (n=8) de resistencia intermedia y *C. tropicalis* un 50% de resistencia total (n=1). *C. glabrata* presentó un 28%

con resistencia intermedia (n=1) y 28% con resistencia total (n=1)), las muestras sin identificación de especie revelan un 58% de resistencia intermedia (n=4) y el 14% con resistencia total (n=1).

4 µg/ml. El 64% (n=9) de las cepas de *C. albicans* tuvo una resistencia intermedia, las cepas de *C. tropicalis* no presentaron resistencia de ningún tipo (n=2) y *C. glabrata* presentó un 28% (n=2) resistencia total y el 28% (n=2) resistencia intermedia. De las muestras sin especie identificada el 14% (n=1) mostró resistencia intermedia. (tabla 2)

**Tabla 2. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL KETOCONAZOL
PACIENTES VIH/NEGATIVO**

ESPECIE	0.5 µg/ml				4 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>C.albicans</i>	57% n=8	7% n=1	36% n=5	100% n=14	64% n=9	0% n=0	36% n=5	100% n=14
<i>C.tropicalis</i>	0% n=0	50% n=1	50% n=1	100% n=2	0% n=0	0% n=0	100% n=2	100% n=2
<i>C.glabrata</i>	28% n=2	28% n=2	44% n=3	100% n=7	28% n=2	0% n=0	72% n=5	100% n=7
S/identific	58% n=4	14% n=1	28% n=2	100% n=7	14% n=1	0% n=0	86% n=6	100% n=7

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Itraconazol:

0.5 µg/ml. *C. albicans* mostró un 50% de resistencia total (n=7), y un 43% resistencia intermedia y *C. tropicalis* presentó un 50% de resistencia total (n=1). *C. glabrata* presentó un 28% (n=2) de resistencia intermedia, y 44% (n=3) de resistencia total. Las cepas sin identificación de especie presentaron un 14% (n=1) de resistencia intermedia, y un 58%(n=4) con una resistencia total.

4 µg/ml. *C. albicans* presentó un 64% (n=9) de resistencia intermedia y *C. tropicalis* un 50% (n=1) también de resistencia intermedia. El 34% (n=3)

de *C. glabrata* presenta resistencia intermedia y el 14% (n=1) resistencia total. De las cepas sin especie identificada muestran únicamente resistencia intermedia con 43% (n=3).(tabla 3)

**Tabla 3. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL ITRACONAZOL
PACIENTES VIH/NEGATIVO**

ESPECIE	0.5 µg/ml				4 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>Calbicans</i>	43% n=6	50% n=7	7% n=1	100% n=14	64% n=9	0% n=0	36% n=5	100% n=14
<i>C.tropicalis</i>	0% n=0	50% n=1	50% n=1	100% n=2	50% n=1	0% n=0	50% n=1	100% n=2
<i>C.glabrata</i>	28% n=2	44% n=3	28% n=2	100% n=7	43% n=3	14% n=1	43% n=3	100% n=7
S/identific	14% n=1	58% n=4	28% n=2	100% n=7	43% n=3	0% n=0	57% n=4	100% n=7

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Miconazol:

0.5 µg/ml. Las cepas de las tres especies muestran únicamente resistencia intermedia, *C. albicans*, presenta 43% (n=6), *C tropicalis* un 50%(n=1) y *C. glabrata* 57% (n=4). Las cepas sin identificación de especie presenta un 28% (n=2) de resistencia intermedia y 14% (n=1) resistencia total.

8 µg/ml. Ninguna especie mostró resistencia, con excepción de una cepa sin especie identificada, que presentó resistencia intermedia del14%.(tabla 4)

**Tabla 4. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL MICONAZOL
PACIENTES VIH/NEGATIVO**

ESPECIE	0.5 µg/ml				8 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>Calbicans</i>	43% n=6	0% n=0	57% n=8	100% n=14	0% n=0	0% n=0	100% n=14	100% n=14
<i>C.tropicalis</i>	50% n=1	0% n=0	50% n=1	100% n=2	0% n=0	0% n=0	100% n=2	100% n=2
<i>C.glabrata</i>	57% n=4	0% n=0	43% n=3	100% n=7	0% n=0	0% n=0	100% n=7	100% n=7
S/identific	28% n=2	14% n=1	58% n=4	100% n=7	14% n=1	0% n=0	86% n=6	100% n=7

GRUPO VIH/SIDA

En este grupo no se encontraron cepas con ningún tipo de resistencia a los antimicóticos 5-fluorocitocina y anfotericina B.

Fluconazol:

8 µg/ml. *C. albicans* e la única especie que muestra resistencia, presentando un 34% (n=13) de resistencia intermedia.

64 µg/ml, *C. albicans* muestra un 26% (n=10) de resistencia intermedia.

Las cepas de *C. tropicalis* y *C. glabrata* no fueron resistentes a este antimicótico. (tabla 5)

Tabla 5. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL FLUCONAZOL PACIENTES VIH/SIDA

ESPECIE	8 µg/ml				64 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>Calbicans</i>	34% n=13	0% n=0	66% n=25	100% n=38	26% n=10	0% n=0	74% n=28	100% n=38
<i>C.tropicalis</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1
<i>C.glabrata</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Ketoconazol:

0.5 µg/ml. *C. albicans* presenta un 36% (n=14) de resistencia intermedia y 5% (n=2) de resistencia total.

4 µg/ml. *C. albicans* muestra un 29% (n=11) de resistencia intermedia y el 5% (n=2) resistencia total

Las cepas de *C. tropicalis* y *C. glabrata* no fueron resistentes a éste antimicótico. (tabla 6)

**Tabla 6. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL KETOCONAZOL
PACIENTES VIH/SIDA**

ESPECIE	0.5 µg/ml				4 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>C.albicans</i>	36% n=14	5% n=2	58% n=22	100% n=38	29% n=11	5% n=2	66% n=25	100% n=38
<i>C.tropicalis</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1
<i>C.glabrata</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Itraconazol:

0.5 µg/ml. *C. albicans* presenta un 50%(n=19) de resistencia intermedia y 16% (n=6) de resistencia total, y *C.tropicalis* presentó 50% (n=1) de resistencia intermedia

4 µg/ml. Únicamente *C. albicans* mostró 47% (n=18) del resistencia intermedia. (tabla 7)

**Tabla 7. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL ITRACONAZOL
PACIENTES VIH/SIDA**

ESPECIE	0.5 µg/ml				4µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>C.albicans</i>	50% n=19	16% n=6	34% n=13	100% n=38	47% n=18	0% n=0	53% n=20	100% n=38
<i>C.tropicalis</i>	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1
<i>C.glabrata</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Miconazol:

0.5 µg/m. *C. albicans* mostró un 32% (n=12) de resistencia intermedia.

8 µg/ml. *C. albicans* presentó un 3% (n=1) también de resistencia intermedia

Las especies de *C. tropicalis* y *C. glabrata* no presentaron resistencia a este antimicótico.(tabla 8)

**Tabla 8. PORCENTAJE DE RESISTENCIA AL MICONAZOL
PACIENTES VIH/SIDA**

ESPECIE	0.5 µg/ml				8 µg/ml			
	R/M	R	S	TOTAL	R/M	R	S	TOTAL
<i>C.albicans</i>	32% n=12	0% n=0	68% n=26	100% n=38	3% n=1	0% n=0	97% n=37	100% n=38
<i>C.tropicalis</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1
<i>C.glabrata</i>	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1	0% n=0	0% n=0	100% n=1	100% n=1

R/M = Resistencia intermedia

R = Resistencia total

S = Susceptibilidad

Se realizó una comparación de la resistencia entre las cepas de *C. albicans* de pacientes VIH/SIDA y VIH/negativo, y se observó que fue mayor a las bajas concentraciones, con una resistencia intermedia.

El mayor porcentaje de resistencia intermedia en cepas de *C. albicans* de pacientes VIH/negativo, fue al ketoconazol a una alta concentración con el 64% (n=9) (tabla 9), siendo muy notorio que a la misma concentración, ninguna cepa fue totalmente resistente.(tabla 10, gráfica 2)

Las cepas de pacientes VIH/negativo mostraron susceptibilidad al itraconazol y miconazol a una alta concentración, sin embargo a la misma concentración las cepas también mostraron resistencia intermedia con porcentajes mucho más altos, siendo para el ketoconazol un 64% (n=9) y al fluconazol 57% (n=8).(gráfica 2)

La número de cepas resistentes de pacientes VIH/SIDA fue mayor. El antimicótico que generó más resistencia fue el itraconazol, mostrando el 50% (n=19) de las cepas con resistencia intermedia a una baja concentración, y

un 47% (n=18) a una alta concentración. El miconazol fue el antimicótico que generó menor resistencia en las cepas de estos pacientes, a una alta concentración tan solo de 3% (n=1) mostró resistencia intermedia y a una baja concentración el 32% (n=12).(tabla 9)

Tabla 9. COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA DE *C. albicans* EN PACIENTES VIH/SIDA Y VIH/NEGATIVO

	PACIENTES VIH/SIDA		PACIENTES VIH/NEGATIVO	
	RESISTENCIA INTERMEDIA			
ANTIMICOTICO	BAJA CONCENT	ALTA CONCENT	BAJA CONCENT	ALTA CONCENT
FLUCONAZOL	34% n=13	26% n=10	57% n= 8	57% n=8
KETOCONAZOL	36% n=14	29% n=11	57% n=8	64% n=9
ITRACONAZOL	50% n=19	47% n=18	43% n=6	0%
MICONAZOL	32% n=12	3% n=1	43% n=6	0%

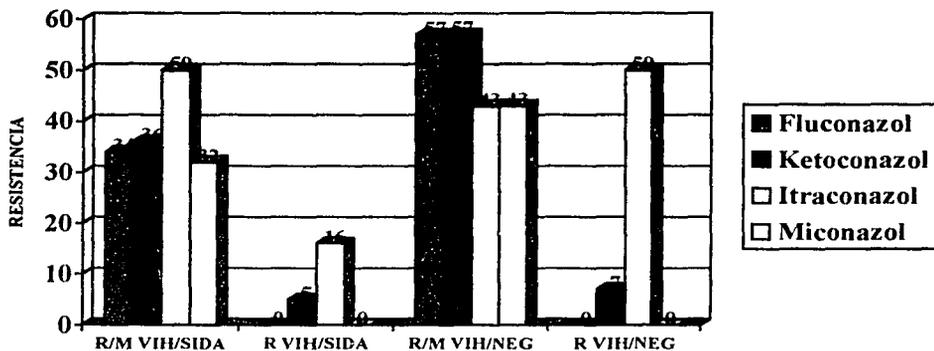
Las cepas de los pacientes VIH/SIDA presentaron resistencia total a una baja concentración, siendo el 5%(n=2) al ketoconazol y 16% (n=6) al itraconazol. A una alta concentración, solo el 5% (n=2) de las cepas mostraron resistencia únicamente al ketoconazol.

Las cepas de los pacientes VIH/negativo fueron susceptibles a todos los antimicóticos a una alta concentración, mientras que a una baja concentración el 7%(n=1) fueron totalmente resistentes al ketoconazol y el 50% (n=7) al itraconazol. (tabla 10, gráfica 1)

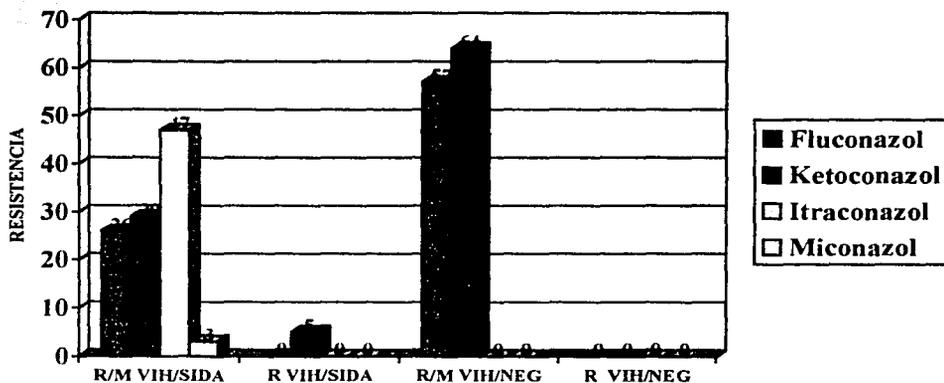
Tabla 10. COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA DE *C. albicans* EN PACIENTES VIH/SIDA Y VIH/NEGATIVO

	PACIENTES VIH/SIDA		PACIENTES VIH/NEGATIVO	
	RESISTENCIA TOTAL			
ANTIMICOTICO	BAJA CONCENT	ALTA CONCENT	BAJA CONCENT	ALTA CONCENT
FLUCONAZOL	0%	0%	0%	0%
KETOCONAZOL	5% n=2	5% n=2	7% n=1	0%
ITRACONAZOL	16% n=6	0%	50% n=7	0%
MICONAZOL	0%	0%	0%	0%

Gráfica 1. RESISTENCIA DE *C. albicans* A ANTIMICÓTICOS (BAJA CONCENTRACIÓN) PACIENTES VIH/SIDA Y VIH/NEGATIVO



Gráfica 2. RESISTENCIA DE *C. albicans* A ANTIMICÓTICOS (ALTA CONCENTRACIÓN) PACIENTES VIH/SIDA Y VIH/NEGATIVO



DISCUSIÓN

En un estudio realizado por Magaldi en pacientes VIH/positivos, se aislaron 137 cepas de *Candida*, reconociendo 108 como *C. albicans*, de las cuales, 41 fueron de pacientes sin tratamiento previo y 64 con tratamiento previo. Del primer grupo, el 9.8% (4 cepas) mostraron resistencia al fluconazol y el 4.8% (2 cepas) al itraconazol, y del segundo grupo, el 44.7% (30 cepas) fueron resistentes al fluconazol y uno mostró resistencia a la anfotericina B.

En este estudio el antimicótico que generó mayor resistencia en las cepas de *Candida* en los pacientes VIH/SIDA fue el itraconazol, con un 66% (25 cepas) a una concentración mínima de 0.5 µg/ml y 47% (18 cepas) a una concentración máxima de 4 µg/ml, sin embargo en el estudio de Magaldi el mayor porcentaje de resistencia lo presentó el fluconazol, y principalmente en los pacientes con tratamiento previo. La resistencia de *C. albicans* al fluconazol en nuestro estudio muestra el 34% (13 cepas) a una baja concentración de 8 µg/ml y 26% (10 cepas) a una alta concentración de 64 µg/ml, siendo notablemente menor a los resultados obtenidos por Magaldi en los pacientes con tratamiento previo pero mucho más altos a los pacientes sin tratamiento previo.

Keint D. durante un estudio que realizó sobre la resistencia de *Candida* al fluconazol en pacientes VIH/positivo, aisló 71 cepas, de las cuales 34 fueron tomadas de pacientes con tratamiento previo. El 13% de estas presentaron resistencia intermedia y 15% una resistencia total, resultados que son notablemente menores a los nuestros. Heinic en un estudio similar al de Keint D, mostró que en dos pacientes que presentaron candidosis orofaríngea, sin tratamiento previo y de los cuales aisló a *C. albicans*, mostraban una reducida susceptibilidad al fluconazol, pero no al ketoconazol.

La diferencia entre estos tres estudios puede relacionarse en parte al método de susceptibilidad usado en cada caso, lo cual puede variar los resultados obtenidos, además de las concentraciones de las dosis aplicadas previamente a cada paciente, lo cual se relaciona directamente con la resistencia de cada cepa.

Redding S, también realizó pruebas de susceptibilidad *in vitro* al fluconazol en cepas de *C. albicans*, y determinó que la CMI fue de 64 µg/ml, debido a que en las 534 cepas aisladas en su estudio, 36 (7%) fueron resistentes a este antimicótico, siendo que a la CMI más baja usada para las cepas de *Candida* en nuestro estudio fue de 8 µg/ml y la resistencia para esta fue del 34% (13 cepas), mientras que a 64 µg/ml la resistencia fue del 26% (10 cepas), mostrando ser más resistente a concentraciones menores.

En el estudio de Magaldi, de los 137 cepas aisladas, 13 se identificaron como *C. tropicalis*, de las cuales el 23.5% (3 cepas) fueron encontradas resistentes al fluconazol y el 7.7% (1 cepa) al itraconazol, sin presentar resistencia a la anfotericina B. Diez de las cepas aisladas se identificaron como *C. glabrata* y el 100% fueron encontradas resistentes al fluconazol e itraconazol y 70% (7 cepas) resistentes al ketoconazol, y sin presentar resistencia a la anfotericina B. En nuestro estudio las *C. glabrata* (1 cepa) no mostró resistencia a ningún antimicótico usado, mientras que *C. tropicalis* (1 cepa) únicamente presentó resistencia al itraconazol, resultados que son significativamente menores a los obtenidos por Magaldi, lo cual puede relacionarse a los tratamiento aplicados previamente con estos antimicóticos a estos pacientes.

Swinne D, realizó un estudio sobre la susceptibilidad a seis antimicóticos (los mismos usados en nuestro estudio) en pacientes VIH/negativo, usando tres métodos. Aisló 36 cepas de *C. albicans*, y por medio del método por Microdilución, una se encontró resistente a la 5-fluorocitocina y una al ketoconazol, de 10 cepas de *C. glabrata* solo una fue resistente al fluconazol y *C. tropicalis* fue susceptible a los seis antimicóticos. En nuestro estudio de

las dos cepas de *C. tropicalis*, una fue resistente al fluconazol, ketoconazol, itraconazol y miconazol, mientras que *C. glabrata* fue más resistente al itraconazol, a diferencia de los datos obtenidos por Swinne, donde solo se encontró ésta última resistente al fluconazol. Los datos varían significativamente, lo cual puede encontrarse relacionado al tipo de prueba usada, ya que se presentan discrepancias entre la prueba Fungitest® y la de microdilución utilizada por Swinne. En este mismo estudio también se comparó el método Neo-Sensitabs® y Fungitest® y se encontraron discrepancias al comparar los resultados obtenidos en cada prueba, debido a que las cepas resultaron ser susceptibles por un método y resistentes por otro. Neo-Sensitabs® presentó 37.5% de discrepancia y Fungitest® solo 16.5%, así entonces este último es recomendado por Swinne como una prueba de rutina eficaz.

CONCLUSIONES

- El mayor grado de resistencia que se presentó en las cepas de *C. albicans* de pacientes VIH/SIDA y VIH/negativo fue al ketoconazol e itraconazol principalmente y a bajas concentraciones.
- Las cepas de *C. albicans* provenientes de pacientes VIH/SIDA presentan mayor resistencia al itraconazol seguido del ketoconazol.
- *C. albicans* de pacientes VIH/SIDA presentan un alto grado de resistencia al ketoconazol a la concentración más alta (4 µg/ml).
- *C. tropicalis* de pacientes VIH/SIDA presenta mayor resistencia al itraconazol a una baja concentración.
- Las cepas de *C. albicans* de pacientes VIH/negativo presentan mayor resistencia al ketoconazol, seguido por el fluconazol.

- Las cepas de *Candida* no presentaron resistencia a la anfotericina B y a la 5-fluorocitocina en los dos grupos VIH/SIDA y VIH/negativo.
- Es importante determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de cada una de las cepas de este estudio.
- Fungitest® BIO RAD presenta solo dos concentraciones de antimicóticos basadas en el rango de CMI determinado para las cepas ATCC, pero no nos brinda la CMI de nuestras cepas.
- Fungitest® BIO RAD nos puede orientar a la determinación rápida en las muestras clínicas, a la susceptibilidad a antimicóticos para dar el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent T. Devita. SIDA, etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. Salvat editores 2ª Edición, 1990.
2. Gillian M M. Host factors associated with HIV-related oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 73: 181-6.
3. Hunter K D, Gibson J, Lockhart P, Pithie A, y Bagg J. Fluconazole-resistant *Candida* species in the oral flora of fluconazole-exposed HIV-positive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998; 85: 558-64.
4. Samaranayake L P. Oral mycoses in HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 73: 171-80.
5. Anil S, Ellepola A, Samaranayake L P. Post-antifungal effect of polyene, azole and DNA-analogue agents against oral *Candida albicans* and *Candida tropicalis* isolates in HIV disease. J Oral Pathol Med. 2001; 30: 481-8.
6. Lee S C, Fung C P, Huang J S, Tsai C J, Chen K S, Chen H Y. Clinical correlates of antifungal macrodilution susceptibility test results for non-AIDS patients with severe *Candida* infections treated with fluconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 2715-2718.
7. Hester C, Ivor O, Thenissen F, Wolfaardt. P. Oral carriage of *Candida* in healthy and HIV-seropositive persons. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 76: 570-2.
8. Heinic G S, Stevens D A, Greenspan D, MacPhail L A, Caroline L, Stringari S. Fluconazole-resistant *Candida* in AIDS patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 76: 711-5
9. Patton L L, Bonito A, Shugars D A. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of

oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92: 170-9.

10. Reding S W, Pfaller M A, Messer S A, Smith J A, Variations in fluconazole susceptibility and DNA subtyping of multiple *Candida albicans* colonies from patients with AIDS and oral candidiasis suffering one or more episodes of infection. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 1761-1765.
11. Magaldi S, Mata S, Hartung C, Verde G, Deibis L, Roldán Y and Marcano C. *In Vitro* susceptibility of 137 *Candida* sp. Isolates from HIV positive patients to several antifungal drugs. *Mycopathologia.* 2001; 149: 63-68.
12. Germain S T, Laverdière M, Pelletier R, Burgault M, Liebman M, Lemieux C, Noel G. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: Results of a 2-year (1996 to 1998) Multicenter Surveillance Study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 949-953
13. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc.Graw Hill Interamericana Novena edición.
14. Nafsika H. Georgopapadaku. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Curr Opin Microbiol.* 1998; 1: 547-557.
15. Jesús Flórez. Farmacología Humana, Editorial Masson Salvat medicina, 2ª Edición. 1081-1091.
16. Roberto Rodríguez Carranza. Vademécum académico de medicamentos. Editorial McGraw- Hill interamericana, Tercera edición. México 1995.
17. Joel B E. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 69: 32-41.
18. Swinne D, Wuytack C. Raes, Looveren V and Desmet P. Comparative evaluation of Fungitest®, Neo-Sensitabs® and M27T-NCCLS broth

microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses*. 1999; 42: 231-237.

19. William Burrows. *Microbiología*. Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill México 1985. 1032-1035.
20. Rubén López Martínez. *Micología médica, Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio*. Editorial Trillas, Primera edición, 1995
21. José Angel García Rodríguez. *Microbiología médica general*, Editorial Mosby, Primera edición 1996.
22. Burnett George W. *Microbiología y enfermedades infecciosas de la boca*. Editorial Limusa, México 1986. 744-750.
23. Colier L. *Microbiology and microbial infections*. Vol.4 Medical mycology, Volume Editors, Ninth edition 1998.
24. Barone R, Ficarra G, Gaglioti D, Orsi A and Mazzotta F. Prevalence of oral lesion among HIV-infected intravenous drug abusers and other risk groups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 69: 169-73.
25. Aditya K G, Sauder D N and Shear N H. Antifungal agents: An overview. Part 1. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 677-98.
26. Aditya K G, Sauder D N and Shear N H. Antifungal agents: An overview. Part 2. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 911-33.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN