



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

***"CANDIDOSIS BUCAL MIXTA EN PACIENTES CON VIH/SIDA;  
IDENTIFICACIÓN Y ESPECTRO DE SENSIBILIDAD"***

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. LORENA GUADALUPE MAGALLÓN ZAZUETA**

ASESOR DE TESIS:

M. EN C. ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018.**



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

***“CANDIDOSIS BUCAL MIXTA EN PACIENTES CON VIH/SIDA; IDENTIFICACIÓN Y ESPECTRO DE SENSIBILIDAD”***

---

Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza

Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

M. en C. Alejandro Bonifaz Trujillo  
Servicio de Micología  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

Dra. Rosa María Ponce Olivera  
Coordinadora de enseñanza del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**AUTOR DE TESIS**

**DRA. LORENA GUADALUPE MAGALLÓN ZAZUETA**

**TUTOR DE TESIS**

**M. EN C. ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO**

**Servicio de Micología**

**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

## DEDICATORIA

A mi mamá

A mi hermano

A mi tía Aída

A José Miguel

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Ivonne Arellano y a la Dra. Rosa María Ponce por darme la oportunidad de formarme como dermatóloga en esta institución y prestigiado servicio.

A todos mis maestros por compartir conmigo su conocimiento, tiempo y cariño.

A mis compañeras y amigas, que formaron parte fundamental de esta aventura.

A mi mamá, quien han sido mi principal apoyo, sin ella, esto no hubiera sido posible, gracias mami, por estar siempre a mi lado, y luchar juntas por mi sueño de ser Dermatóloga.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO .....</b>	<b>9</b>
<b>PARTE I. MARCO TEÓRICO</b>	
1. Generalidades .....	12
<b>PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO</b>	
1. Planteamiento del problema .....	20
2. Justificación .....	20
3. Objetivos.....	20
3.1 Objetivo General.....	20
3.2 Objetivos Específicos .....	20
4. Hipótesis.....	21
5. Metodología.....	21
5.1 Tipo de diseño del estudio.....	21
5.2 Población y tamaño de la muestra.....	21
5.3 Criterios de selección, de inclusión, de no inclusión y de retiro.....	22
5.4 Procedimiento.....	24
6. Análisis estadístico .....	25
7. Aspectos éticos.....	26
8. Relevancia y expectativas .....	26
9. Recursos disponibles.....	27
9.1 Recursos necesarios .....	27
10. Resultados.....	27
11. Discusión .....	33
12. Conclusión.....	34
<b>PARTE III. REFERENCIAS.....</b>	<b>35</b>

**PARTE IV. ANEXOS**

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....38  
Anexo 2. Carta de recolección de datos .....43  
Anexo 3 Carta de aprobación de protocolo .....44

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **ANTECEDENTES.**

Los pacientes infectados con VIH y que han desarrollado SIDA, son fácilmente susceptibles a adquirir infecciones oportunistas por hongos levaduriformes de tipo *Candida*, este tipo de infecciones pueden ser localizadas (como el caso de las CB) o bien diseminarse y afectar órganos y sistemas que comprometen la vida del paciente; es por esta situación que es importante diagnosticar de manera adecuada las infecciones por *Candida spp*, localizadas en cavidad bucal en los pacientes con VIH/SIDA, así como determinar la susceptibilidad antimicótica específica.

### **JUSTIFICACIÓN.**

En México, existe poco conocimiento, acerca de las candidosis orales mixtas en pacientes con VIH/SIDA, así como el espectro de susceptibilidad actual de las especies involucradas.

### **OBJETIVO.**

Determinar la frecuencia de candidosis bucales mixtas y la diversidad de especies de *Candida spp.*, aisladas de la mucosa bucal, de pacientes con VIH/SIDA sin TARV o casos de abandono del mismo (en estadio clínico C3 de la enfermedad); así como la susceptibilidad de las levaduras *in vitro* a diversos fármacos antifúngicos.

### **DISEÑO.**

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y comparativo en pacientes con VIH/SIDA sin tratamiento antirretroviral previo o casos de abandono del mismo hospitalizados en el área de Infectología en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", diagnosticados por el laboratorio de Micología mediante examen directo y cultivo con CB por *Candida spp.*

## **PROCEDIMIENTO.**

Se incluirán pacientes hospitalizados en el área de Infectología con VIH/SIDA, etapa clínica C3, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con datos clínicos de candidosis bucal, que serán diagnosticados mediante examen directo y cultivo.

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

Se realizará un análisis descriptivo para las variables: edad y tipo de paciente VIH/SIDA; consistente en obtener la media, desviación estándar o típica, los valores máximo y mínimo y las percentilas 25, 50 y 75.

A las variables género, resultado del examen directo, tipo clínico de candidosis bucal, agentes etiológicos de la candidosis y tratamiento antifúngico, se les obtendrá su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.

El análisis gráfico consistirá en obtener la gráfica de barras y de sectores para las variables cualitativas y el histograma para las variables cuantitativas.

Con el objeto de detectar alguna asociación entre variables cualitativas se obtendrá su tabla de contingencia y el estadístico de prueba será la clásica Ji-cuadrada de Pearson. Para tablas de contingencia 2X2 se utilizará la prueba exacta de Fisher.

En cada tabla de contingencia procesada se consignará la gráfica de barras que asocia las frecuencias de hileras y columnas.

En el caso de comparar dos medias de variables numéricas de muestras independientes se utilizará la clásica prueba de t de Student.

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.

Se obtendrá la función de supervivencia de los pacientes afectados con VIH/SIDA.

Para el procesamiento de la información se elaborará una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizará con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.

## **RESULTADOS.**

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

## **CONCLUSIÓN.**

Se puede concluir con este estudio, que fueron detectadas un mayor número infecciones mixtas de *Candida* sp, en pacientes con VIH/SIDA C3, así como en aquellos que nunca habían presentado tratamiento antirretroviral previo. Es importante detectar estas infecciones, ya que cuentan con un índice de resistencia mayor hacia los antimicóticos, que las infecciones que no son mixtas.

**Palabras clave:** *candidosis bucal, Candida spp, VIH/SIDA.*

## **PARTE I. MARCO TEÓRICO**

### **1. DEFINICIÓN.**

Las candidosis son micosis producidas por hongos saprófitos oportunistas pertenecientes al género *Candida*; en condiciones normales, no generan enfermedad a humanos o animales. Estas levaduras son responsables de la mayor parte de las infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos; las especies más comunes que causan infección son: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilopsis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. *C. albicans* es la especie principal que coloniza el aparato gastrointestinal en el humano, así como la piel y los aparatos respiratorio y reproductivo<sup>1</sup>.

### **2. AGENTES ETIOLÓGICOS.**

Existen más de 150 especies en el género *Candida*, pero sólo un pequeño número se sabe que son patógenos humanos. Las especies que causan infección frecuentemente son: *C. albicans* (40-85%), *C. glabrata*, *C. parapsilopsis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. dubliniensis*<sup>2</sup>.

Bonifaz y colaboradores, en 2014, reportaron 1,255 casos de candidosis, en sus diferentes formas clínicas, se detectaron y diagnosticaron 55 casos de candidosis mixtas que, según la clasificación clínica y morfológica de la enfermedad, fueron: pulmonares, orofaríngeos, infección de las vías urinarias, uñas y oídos; los 55 casos de candidosis mixtas en estas localizaciones representaron 4.4% del total de candidosis diagnosticadas en el laboratorio de Micología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"<sup>1</sup>.

### **3. PATOGENIA**

La mayor parte de las infecciones por *Candida spp.* se origina de manera endógena, casi siempre atribuible con procesos que influyen en la respuesta inmunológica, sobre todo a nivel celular. Los casos exógenos siempre se inician por el ingreso al organismo de grandes

cantidades de levaduras o en los que se inoculan los microorganismos directamente al torrente sanguíneo<sup>2</sup>.

Existen diversos factores potenciales de virulencia, como la morfología celular, la actividad enzimática extracelular, el cambio fenotípico y los factores de adhesión, que favorecen la formación de biopelículas; a continuación, se describen de manera independiente<sup>3</sup>.

**Morfogénesis:** Se refiere a la transición entre levaduras (unicelulares) y la forma de crecimiento de pseudohifa, dicha conversión es esencial para la virulencia de ciertas especies del género *Candida* ya que capacitan al hongo para invadir tejidos. La pseudohifa puede ser idónea para abrir la brecha entre las barreras tisulares, gracias a que su punta es el sitio de secreción de enzimas capaces de degradar proteínas, lípidos y otros componentes celulares, ésta facilita su infiltración en sustratos sólidos y tejidos<sup>3</sup>.

**Enzimas:** Tienen la capacidad de romper polímeros que proporcionan nutrientes accesibles para el crecimiento de los hongos, así como de inactivar las moléculas útiles de la defensa del organismo. Las principales enzimas extracelulares relacionadas con la patogénesis de *Candida* son las proteasas, fosfolipasas y lipasas<sup>2,4</sup>.

**Formación de biopelículas:** Las especies de *Candida* se reconocen como los principales agentes de infecciones adquiridas en el hospital. *C. albicans* tiene una gran capacidad para formar biopelículas, la cual es una comunidad de microorganismos unidos irreversiblemente y que le confiere características como el incremento en la resistencia a los agentes antimicrobianos y la protección de las defensas del hospedero<sup>2,5,6</sup>.

Expresión diferencial de genes en reacción al medio ambiente: *C. albicans* es capaz de sobrevivir y proliferar en un amplio rango de tejidos, durante los diferentes estados y tipos de infección las células del hongo necesitan amplia flexibilidad ya que cada sitio anatómico tiene sus propias presiones ambientales. Esta versatilidad puede sostenerse por un repertorio de genes que se expresan permitiendo su proliferación bajo diferentes condiciones, un ejemplo de ellos es el gen PHRI que codifica para una glucoproteína anclada a la membrana y se expresa fuertemente cuando el pH del medio de crecimiento es mayor a 5.5, pero es indetectable por valores menores a este<sup>2,4</sup>.

Adhesinas: Una adhesina se define como una biomolécula que promueve la adherencia de *C. albicans* a las células del hospedero o a sus ligandos específicos. Se han descrito proteínas de *C. albicans* que unen varias proteínas de la matriz extracelular de las células de mamífero como fibronectina, laminina, fibrinógeno y colágeno tipo I y IV. Existen diferentes tipos de adhesinas en *Candida* como Als. Hwp1p, Int1p y Mnt1p<sup>4</sup>.

#### **4. EPIDEMIOLOGÍA.**

La candidosis bucal (CB), es la infección oportunista más común encontrada en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) o en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en más del 90% de los casos, en ausencia de terapia antirretroviral<sup>7,8</sup>. Es una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad, en este grupo de pacientes. Los pacientes con VIH/SIDA se encuentran predispuestos a presentar episodios recurrentes de CB, los cuales se incrementan en frecuencia y gravedad, de acuerdo a la progresión de SIDA<sup>7</sup>.

#### **5. FACTORES ASOCIADOS.**

La naturaleza oportunista de esta enfermedad se relaciona directamente con factores de predisposición asociados al hospedero en conjunto con las características de virulencia del agente infeccioso<sup>2,9</sup>.

Entre las condiciones de predisposición del hospedero se encuentran las inmunodeficiencias

primarias o adquiridas, éstas, implican un gran riesgo sobre todo las que vulneran la inmunidad celular; de entre ellas se pueden mencionar la infección por VIH/SIDA, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin, sarcomas, entre otros<sup>2</sup>.

En un estudio realizado por Sánchez-Vargas y colaboradores, en 2002, en el servicio de stomatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se encontró que el pH salival con valores ácidos (mayor acidez en pacientes VIH+) favorece el desarrollo de candidosis, especialmente por las especies *C. albicans* y *Candida glabrata* y principalmente los tipos clínicos pseudomembranoso y eritematoso. El pH no es determinante para el crecimiento de *Candida*, pero puede afectar la habilidad del hongo para adherirse e invadir al hospedero<sup>10</sup>.

Otras condiciones de predisposición son: factores iatrogénicos como tratamiento con antibióticos de amplio espectro por periodos de tiempo prolongado, corticoterapia y quimioterapia, enfermedades o procesos debilitantes, trasplantes, cateterismo y nutrición parenteral<sup>2,11</sup>.

## **6. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.**

La ocurrencia de la CB, se encuentra fuertemente asociada a diversos factores propios del VIH/SIDA: a la disminución de los linfocitos TCD4<sup>+</sup> por debajo de 200 cels/ml, a la presencia de una carga viral elevada (VIH) y a la progresión de la enfermedad<sup>7,12</sup>.

La implementación de tratamiento antirretroviral (TARV), genera una supresión de la replicación viral y los pacientes recobran parcialmente el conteo de linfocitos TCD4<sup>+</sup>. Aunque la incidencia y la prevalencia de las infecciones oportunistas ha disminuido globalmente debido al uso de la terapia antirretroviral, la CB sigue siendo la enfermedad oral más común asociada a pacientes con VIH/SIDA en la mayoría de los países en desarrollo<sup>13</sup>.

En pacientes con VIH/SIDA, *Candida albicans*, es la especie que se aísla más comúnmente. En décadas recientes, otras especies de *Candida*, se han vuelto más frecuentes, particularmente aquellas especies con sensibilidad reducida o que tienen una mayor

resistencia a los agentes antimicóticos de uso común. El cambio en un mayor número de aislamientos de especies emergentes, ha hecho de la resistencia a los medicamentos un problema mayor. Por lo tanto, la identificación a nivel de la especie, es fundamental para la intervención en contra de esta enfermedad<sup>14</sup>.

La CB incrementa la morbilidad y reduce la calidad de vida, así que un rápido diagnóstico y la identificación adecuada de las especies, son necesarios para iniciar una terapia adecuada<sup>7</sup>.

La diferencia en la prevalencia de especies en pacientes con VIH/SIDA, está relacionada con la ubicación geográfica. En algunos países *C. parapsilosis* es la segunda especie más común, mientras que, en otros países, *C. glabrata* es la segunda más frecuente, después de *C. albicans*. Estos datos demuestran la importancia, de la epidemiología local de cada país.

Clark-Ordoñez y colaboradores, en 2017, reportaron una incidencia de *Candida spp.* de 57.4% en 297 pacientes con VIH/SIDA, de los cuales el agente etiológico que se aisló en la mayoría de los pacientes fue *C. albicans* con un 71.8%, así mismo se reportaron candidosis mixtas que representaron el 6.5%, las cuales fueron *C. albicans* + *C. glabrata*; 5 pacientes, seguida de *C. albicans* + *C. tropicalis* con 2 pacientes<sup>7</sup>.

## **7. CUADRO CLÍNICO DE CANDIDOSIS BUCAL**

La candidosis es una de las infecciones más frecuentes y polimórficas que atacan al hombre<sup>2</sup>.

La enfermedad clínica se puede dividir en dos grandes categorías: infección mucocutánea y sistémica, cada una con sus propios factores de riesgo<sup>1</sup>.

Dentro de la candidosis mucocutánea, se encuentra la candidosis bucal (CB), la cual se puede dividir en CB aguda y crónica<sup>1,2</sup>.

En la CB aguda, existen dos variedades clínicas; la variedad pseudomembranosa y la atrófica aguda. La CB aguda pseudomembranosa, es la variedad clínica más común, que también se conoce como *thrush* o algodoncillo, se presenta en lengua (glositis), pero puede afectar también encías, paladar o invadir toda la boca (estomatitis). La morfología es de placas cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso<sup>2,15</sup>. La otra variedad de la CB aguda, es la atrófica aguda, la cual se presenta más en paladar y es propia de pacientes bajo antibioticoterapia

prolongada, se manifiesta con zonas eritematosas, erosionadas, con un velo blanquecino<sup>2,16, 17</sup>.

La CB crónica, presenta tres variedades; hiperplásica o “lengua vellosa”, queilitis angular y crónica atrófica o estomatitis subplaca. La CB crónica hiperplásica, debido a su cronicidad, existe una parasitación completa de la lengua; se manifiesta en los bordes laterales de la lengua y en la mucosa yugal, pueden presentarse fisuras y úlceras muy dolorosas. En ocasiones se presenta dando una parasitación negra la cual se conoce como “lengua negra vellosa” y ésta se observa con más frecuencia en pacientes con VIH/SIDA. La queilitis angular o “*perleche*” candidósico, se presenta cuando la candidosis bucal se extiende, afectando los labios a nivel de las comisuras y está constituido por placas eritemato-escamosas y erosionadas<sup>2</sup>.

Estas lesiones pueden ser dolorosas y ocasionan disminución en la ingesta de alimentos, situación que compromete aún más la recuperación de estos pacientes<sup>7</sup>.

A partir del foco bucal la candidosis puede continuar hacia la faringe, laringe, esófago y tráquea, etc. lo cual es frecuente en paciente inmunodeprimidos, como en el caso de pacientes con VIH/SIDA<sup>2,7,17</sup>.

Su grado de diseminación no depende tanto del agente etiológico, sino del factor predisponente con el que se asocie; por ejemplo, los cambios en el pH, acumulaciones de nutrientes como el glucógeno, administración de antibióticos de amplio espectro, enfermedades o procesos que influyan en la respuesta inmunológica, sobre todo celular, así como defectos en los linfocitos polimorfonucleares y linfocitos T y B, todos ellos factores importantes para padecer candidosis<sup>18,19</sup>.

## **8. DIAGNÓSTICO.**

Un adecuado diagnóstico de CB requiere de la correlación de los aspectos clínicos y los estudios micológicos correspondientes. Ante la sospecha de esta infección se debe realizar una adecuada toma de muestra de acuerdo a la lesión sugerente de micosis<sup>1-2</sup>.

El material obtenido se procesa de preferencia con hidróxido de potasio (KOH) de 10 a 20 %;

al microscopio se observan cúmulos de blastoconidios y pseudohifas cortas o largas y de manera simultánea se cultiva la muestra en medios de agar dextrosa de Sabouraud con o sin antibióticos durante 48 horas a 28-30°C<sup>1-2</sup>.

Los desarrollos obtenidos pueden ser resembrados en medios cromogénicos para la búsqueda intencionada de más de una especie de *Candida* mediante el desarrollo de colonias de diferentes colores y posteriormente confirmar la identidad de la especie mediante pruebas fisiológicas (filamentación en suero) y desarrollo de estructuras de resistencia en medio Corn-meal + tween 80 y pruebas bioquímicas<sup>1</sup>.

## **9. TRATAMIENTO.**

Según las Guías de la Organización mundial de la salud (OMS) para el tratamiento de infecciones de piel y mucosas asociadas a VIH/SIDA, el tratamiento de elección de CB en adultos es con fluconazol 100-150 mg vía oral cada 24 horas por 7 a 14 días. Cuando el fluconazol no se encuentra disponible o está contraindicado, las alternativas al tratamiento incluyen terapia tópica con nistatina en suspensión o pastillas o clotrimazol tabletas. Iniciar de forma rápida la terapia antirretroviral, en todos los adultos infectados con VIH; incluyendo pacientes embarazadas o en lactancia<sup>8</sup>.

La resistencia antimicótica en pacientes con VIH/SIDA y que presentan CB, ha sido relacionado principalmente con azoles. El fluconazol es el antimicótico más usado en México para el tratamiento de CB en VIH/SIDA. Sin embargo, a pesar de la resistencia al fluconazol, las especies de *Candida* siguen siendo susceptibles a otros azoles, probablemente porque existen diferentes mecanismos de resistencia a este grupo de drogas.<sup>7-8</sup>

En caso de resistencia a la terapia con fluconazol; la cual debe considerarse cuando no exista respuesta al tratamiento después de 14 días, itraconazol puede ser un régimen alternativo de tratamiento<sup>20</sup>.

En una revisión sistemática realizada por Piennar y colaboradores en 2013, analizaron estudios que compararon nistatina, y fluconazol, encontrándose que el fluconazol favorecía la respuesta clínica y micológica en adultos (1 ECC; n=167; RR 1.69; 95% IC 1.27 a 2.23), en

otro estudio no se encontró diferencia entre fluconazol y ketoconazol para la cura clínica (2 ECC n=83; RR 1.27; 95% IC 0.97 a 1.66), itraconazol ( 2 ECC n=434; RR 1.05; 95% IC 0.94 a 1.16), clotrimazol (2 ECC; n=358; RR 1.14; 95% IC 0.92 a 1.42) o posaconazol (1 ECC; n=366; RR1.32; 95% IC 0.36 a 4.83). La profilaxis para recurrencias, se realiza con fluconazol<sup>21</sup>.

La evidencia sugiere que tanto el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y clotrimazol, todos son efectivos para el tratamiento de CB en pacientes con VIH/SIDA. El fluconazol oral es altamente efectivo, administrado una dosis al día. Ketoconazol oral, no se recomienda, debido a sus efectos adversos graves<sup>8,21,22</sup>.

En un meta análisis, se comparó el uso de nistatina suspensión contra fluconazol vía oral en CB, en pacientes con VIH/SIDA, sin embargo, no se encontró superioridad de la nistatina sobre el fluconazol<sup>23</sup>.

Una revisión sistemática, comparó la incidencia de CB antes y después de iniciar la terapia antirretroviral, y mostró una reducción significativa de la incidencia en niños y adultos. Después de instaurarse la terapia, se reportó que la recurrencia es infrecuente. En estudios *in vitro*, los inhibidores de la proteasa son los que se han visto asociados para atenuar directamente la adherencia de *C. albicans* al epitelio<sup>21, 24,25</sup>.

Además, la mayoría de las infecciones por *Candida spp.* están asociadas a la formación de *biofilm* en la superficie del huésped. Por lo tanto, otro reto de las terapias antimicóticas, es atacar al *biofilm* asociado. El *biofilm* está compuesto por levaduras, hifas y bacterias comensales con queratina que se dispersan en los espacios intercelulares. Los neutrófilos migran a través de la mucosa oral, y forman nidos con el *biofilm*. Dado que las infecciones dadas por el *biofilm* son difíciles de tratar y representa una fuente de reinfecciones, se deben desarrollar nuevos agentes antimicóticos con actividad antibiofilm, como el quitosán o el imidazolio para el manejo de CB<sup>6,21</sup>.

## **PARTE II MATERIAL Y MÉTODO**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los pacientes infectados con VIH y que han desarrollado SIDA, son fácilmente susceptibles a adquirir infecciones oportunistas por hongos levaduriformes de tipo *Candida*, este tipo de infecciones pueden ser localizadas (como el caso de las CB) o bien diseminarse y afectar órganos y sistemas que comprometen la vida del paciente; es por esta situación que es importante diagnosticar de manera adecuada las infecciones por *Candida spp*, localizadas en cavidad bucal en los pacientes con VIH/SIDA, así como determinar la susceptibilidad antimicótica específica.

### **JUSTIFICACIÓN.**

En México, existe poco conocimiento, acerca de las candidosis orales mixtas en pacientes con VIH/SIDA, así como el espectro de susceptibilidad actual de las especies involucradas.

### **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

#### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la frecuencia de candidosis bucales mixtas y la diversidad de especies de *Candida spp.*, aisladas de la mucosa bucal, de pacientes con VIH/SIDA sin TARV o casos de abandono del mismo (en estadio clínico C3 de la enfermedad); así como la susceptibilidad de las levaduras *in vitro* a diversos fármacos antifúngicos.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Investigar la frecuencia de candidosis mixtas bucales en pacientes con VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo.
2. Determinar las variedades clínicas de candidosis bucal y los agentes etiológicos aislados en pacientes con VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo.

3. Determinar la susceptibilidad individual hacia diversos agentes antimicóticos, de las diferentes especies de *Candida* identificadas en el estudio.

## **HIPÓTESIS DEL TRABAJO.**

Las candidosis bucales mixtas son más frecuentes en la población con VIH/SIDA sin tratamiento TARV que, en otros grupos de pacientes, debido a la inmunosupresión ocasionada por la disminución de los linfocitos TCD4<sup>+</sup>, y a la carga viral elevada (VIH).

Debido al uso profiláctico frecuente de diversos antimicóticos se encontrarán una mayor cantidad de especies resistentes a los antimicóticos de uso común.

## **5.- METODOLOGÍA**

### **1. DEFINICIÓN DE POBLACIÓN:**

Pacientes hospitalizados en el área de Infectología con VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo, clasificados clínicamente en el estadio C3 de la enfermedad en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", de agosto a diciembre del 2017.

### **2. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y comparativo en pacientes con VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo hospitalizados en el área de Infectología en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", diagnosticados por el laboratorio de Micología mediante examen directo y cultivo con CB por *Candida spp.*

### **3. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

En cuanto al tamaño de muestra se empleó la ecuación para poblaciones infinitas sin reemplazamiento, con base a una proporción. La ecuación a utilizar es

$$N = \frac{Z\alpha^2 P (1 - P)}{i^2}$$

donde:

N: Número de sujetos necesarios

Z $\alpha$ : Estadístico de la distribución normal estándar correspondiente a la confianza deseada por el investigador.

P: Valor de la proporción que se supone existe en la población, en este caso de estima la frecuencia de candidosis mixtas en un 4.4%<sup>5</sup> para diversos tipos de muestras biológicas.

i: Precisión con que se desea estimar el parámetro <sup>9</sup>

Con un nivel de confianza del 95% y una precisión de 5% ( $i= 0.05$ ) el tamaño de la muestra a evaluar es:

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.044) (1 - 0.044)}{(0.05)^2}$$

$$N = 64.64$$

$$N = 65$$

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que se encuentren internados en el servicio de Infectología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
2. Pacientes sin TARV previo o casos de abandono del mismo.
3. Pacientes en etapa clínica C3 de la enfermedad.
4. Mayores de 18 años.
5. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
6. Pacientes con datos clínicos compatibles con candidosis bucal.
7. Género masculino o femenino.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Pacientes con datos clínicos de candidosis bucal y estudios micológicos, sin estructuras ni agentes identificados.
2. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS:

Nombre de la variable	Definición operacional	Tipo de variables y escala de medición	Unidad de medición
Tipo de paciente VIH/SIDA	Estado con respecto al TARV	Cualitativa dicotómica	NAIVE Abandono de tratamiento
Género	Fenotipo del paciente al momento del estudio	Cualitativa dicotómica	Mujer Hombre
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años
Candidosis bucal	Forma clínica	Cualitativa nominal	Variedad clínica de candidosis bucal: -Aguda pseudomembranosa (CBAS) -Aguda atrófica (CBAA) -Crónica hiperplásica (CBCH) -Crónica queilitis angular (CBCQA) -Crónica atrófica (CBCA)
Candidosis	Presencia de estructuras micóticas en las muestras bucales	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Examen directo	Hallazgos microscópicos en la muestra bucal	Cualitativa nominal	Blastoconidios Pseudohifas
Agentes etiológicos de la CB	Identificación de los agentes causales de las CB	Cualitativa nominal	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilopsis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> y <i>C. dubliniensis</i>
Tratamiento antifúngico al momento del estudio	Medicamentos que son administrados al paciente como tratamiento.	Cualitativa nominal	Fluconazol (dosis) Otros antimicóticos (especificar cuál y dosis)

Sensibilidad	Espectro de sensibilidad a antimicóticos de las diversas especies de <i>Candida</i> obtenidas en la muestra	Cualitativa Escala nominal	Sensible Intermedio Resistente
--------------	---	-------------------------------	--------------------------------------

**PROCEDIMIENTO:**

Se revisará a los pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología.

1. Se firmará consentimiento informado. (Anexo 1)
2. Se llenará la hoja de datos con la información del paciente correspondiente. (Anexo 2)
3. Se seleccionará a los pacientes que clínicamente presenten datos de candidosis bucal
4. Se realizará examen directo y cultivo en medio Sabouraud mediante toma de muestra con asa micológica de la cavidad bucal, preparando la misma con una o dos gotas de KOH al 20% para su observación.
5. Se examinará directamente con el microscopio y se observará la muestra con diferentes aumentos para determinar la presencia de estructuras micóticas sugerentes de candidosis; pseudohifas y/o blastoconidios en la muestra.
6. El desarrollo obtenido en el medio Sabouraud se resembrará en medios cromogénicos para la búsqueda intencionada de más de una especie de *Candida*, mediante el desarrollo de colonias de diferentes colores.
7. Se identificará la especie de las diversas colonias obtenidas mediante el desarrollo de pruebas fisiológicas y bioquímicas a las cepas.
8. Se determinará el espectro de sensibilidad a antimicóticos de cada especie de *Candida* obtenida en la muestra.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Nombre del proyecto		"Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad"																							
Duración		Abril de 2017 a septiembre de 2017																							
Mes		Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre			
Semana		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Actividad	Revisión de protocolo																								
	Recolección de datos																								
	Análisis estadístico																								
	Elaboración del reporte																								
	Difusión de resultados																								
	Redacción del artículo.																								

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará un análisis descriptivo para las variables: edad y tipo de paciente VIH/SIDA; consistente en obtener la media, desviación estándar o típica, los valores máximo y mínimo y las percentilas 25, 50 y 75.

A las variables género, resultado del examen directo, tipo clínico de candidosis bucal, agentes etiológicos de la candidosis y tratamiento antifúngico, se les obtendrá su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.

El análisis gráfico consistirá en obtener la gráfica de barras y de sectores para las variables cualitativas y el histograma para las variables cuantitativas.

Con el objeto de detectar alguna asociación entre variables cualitativas se obtendrá su tabla de contingencia y el estadístico de prueba será la clásica Ji-cuadrada de Pearson. Para tablas de contingencia 2X2 se utilizará la prueba exacta de Fisher.

En cada tabla de contingencia procesada se consignará la gráfica de barras que asocia las frecuencias de hileras y columnas.

En el caso de comparar dos medias de variables numéricas de muestras independientes se utilizará la clásica prueba de t de Student.

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.

Se obtendrá la función de supervivencia de los pacientes afectados con VIH/SIDA.

Para el procesamiento de la información se elaborará una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizará con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.

### **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio, quedando la información a resguardo del investigador principal. Este estudio se considera y clasifica como de riesgo menor. No se realizarán procedimientos invasivos en el proceso.

### **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.**

Este estudio brindará información que ampliará el conocimiento de: la frecuencia de candidosis bucales mixtas en pacientes con VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo en la etapa clínica C3 de dicha enfermedad, las especies de *Candida* que conforman dichas candidosis bucales mixtas, los espectros de sensibilidad de cada especie presente en la muestra biológica, la relación de esta micosis oportunista con el estadio clínico específico de los pacientes a estudiar y la variedad clínica de candidosis en los mismos.

Conocer el patrón de sensibilidad a fármacos de cada especie de *Candida* en las muestras biológicas obtenidas de los pacientes, puede tener un efecto trascendental en la respuesta terapéutica a los diversos fármacos antimicóticos, así como en el tiempo de tratamiento y las complicaciones del cuadro clínico.

## RECURSOS A SOLICITAR.

Recursos existentes en el hospital.

## CONFLICTO DE INTERESES.

Los autores de este proyecto de investigación manifiestan no tener conflicto de intereses ni patrocinio alguno para el desarrollo del mismo.

## RIESGOS Y MOLESTIAS.

Los riesgos de la obtención del examen directo son mínimos, entre los que podemos encontrar son lesión de la mucosa oral con el asa micológica.

Las molestias pueden presentarse en el momento de la obtención de la muestra mediante el raspado.

## 10.- RESULTADOS

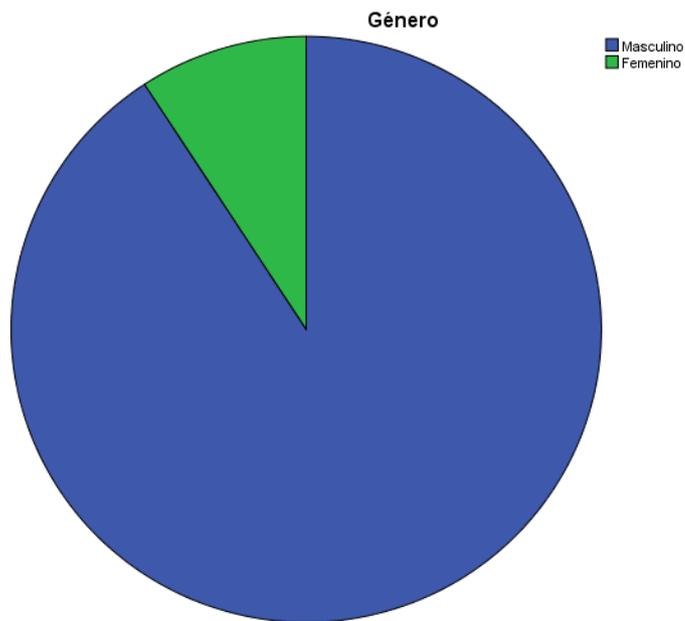
Se estudiaron 65 pacientes, 59 hombres y 6 mujeres, todos en el estadio SIDA C3, el porcentaje sin TARV fue de 68%, el 32% restante abandonó la terapia antirretroviral. La variedad clínica más frecuente fue aguda pseudomembranosa (90%). Se encontraron 58 cepas: *C. albicans* 71%, *C. glabrata* 10%, *C.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

Se realizó un análisis descriptivo para la variable edad (años) consistente en obtener la media, desviación estándar o típica y los valores mínimo y máximo.

### 1. Edad (máximo y mínimo, media)

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad (años)	65	19	62	35.98	10.398
N válido (según lista)	65				



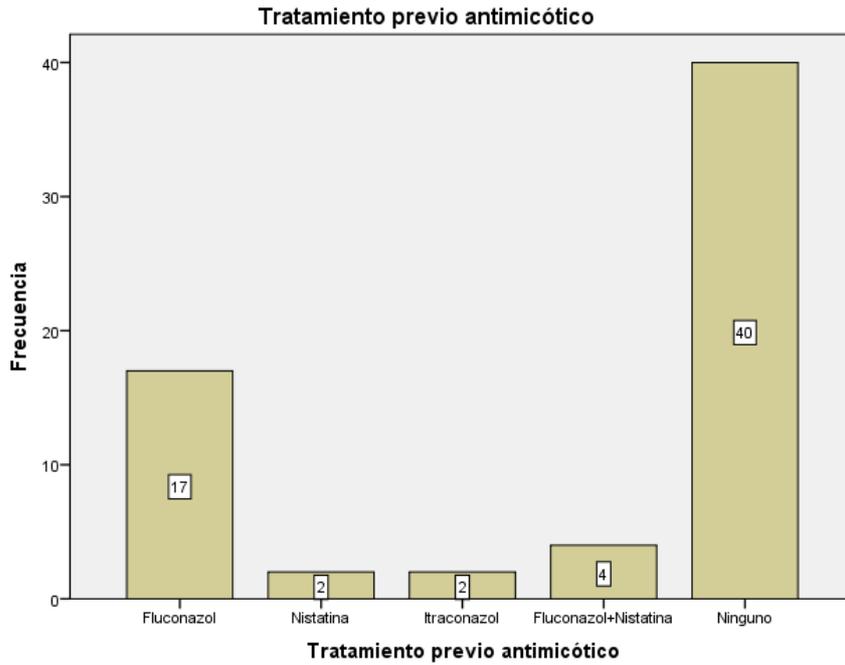
A las variables género, tratamiento previo antimicótico, estatus de VIH, variedad clínica de candidiasis, examen directo, cultivo, las especies de *Candida*: *C.albicans*, *C.dubliniensis*, *C.krusei*, *C.glabrata* y *C.kéfir*, y candidosis mixta se les obtuvo su distribución de frecuencias absolutas y relativas, medidas éstas últimas como proporciones. Para el análisis gráfico se utilizó el histograma para la variable edad (años) y la de barras y sectores para las variables nominales.

## 2. Sexo

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Masculino	59	90.8%
Femenino	6	9.2%
Total	65	100.0%

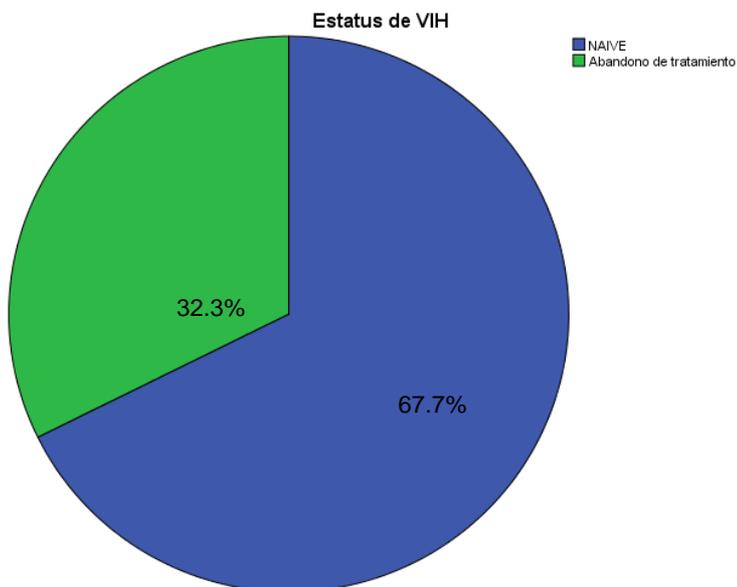
## 3. Tratamiento antimicótico previo

<b>Tratamiento previo antimicótico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Fluconazol	17	26.2%
Nistatina	2	3.1%
Itraconazol	2	3.1%
Fluconazol+Nistatina	4	6.2%
Ninguno	40	61.5%
Total	65	100.0%



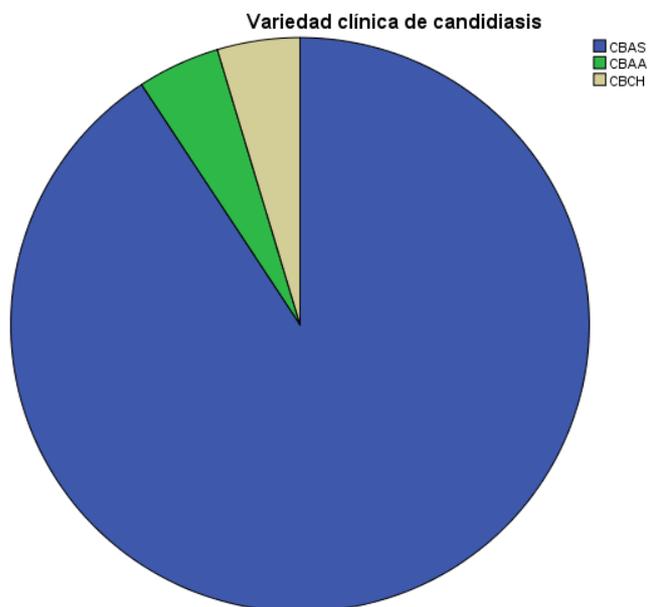
4. % sin TARV y % abandono de tratamiento

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NAIVE	44	67.7%
	Abandono de tratamiento	21	32.3%
	Total	65	100.0



5. Variedad clínica más frecuente

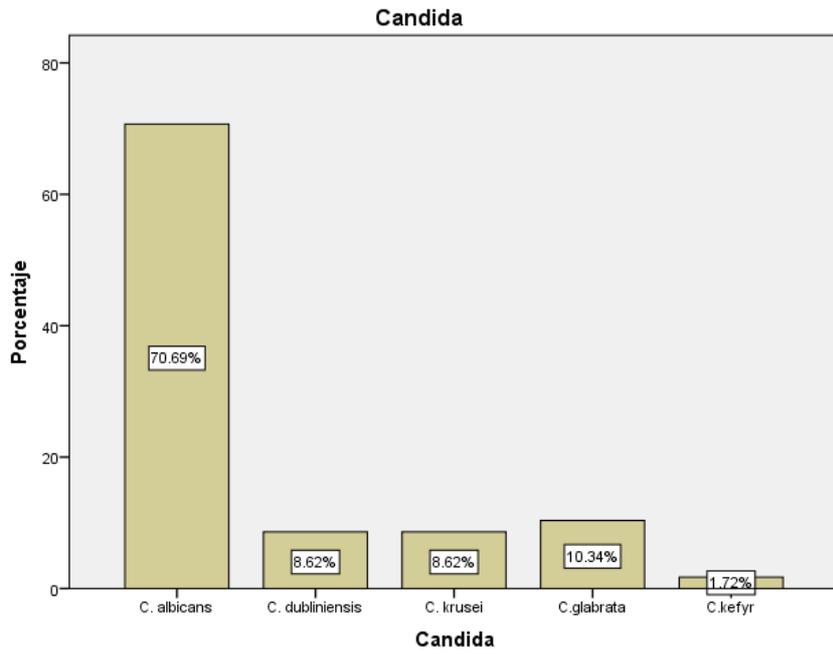
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CBAS	59	90.8%
	CBAA	3	4.6%
	CBCH	3	4.6%
	Total	65	100.0%



6. # Cepas aisladas

*Candida* sp.

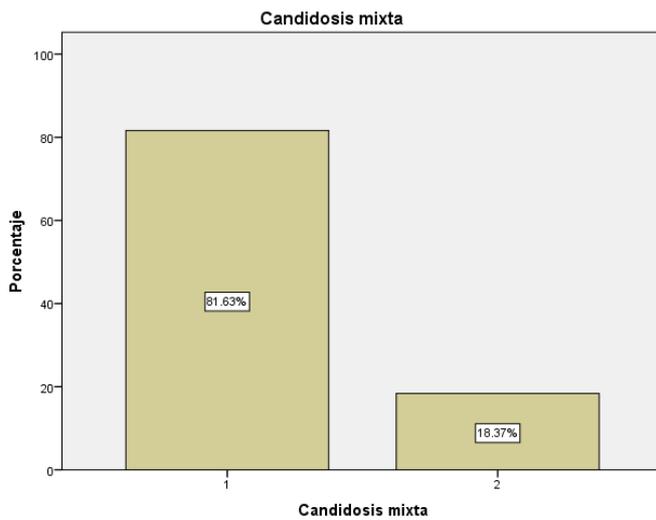
	Frecuencia	Porcentaje
<i>C. albicans</i>	41	12.6%
<i>C. dubliniensis</i>	5	1.5%
<i>C. krusei</i>	5	1.5%
<i>C. glabrata</i>	6	1.8%
<i>C. kefyr</i>	1	.3%
Total	325	100.0%



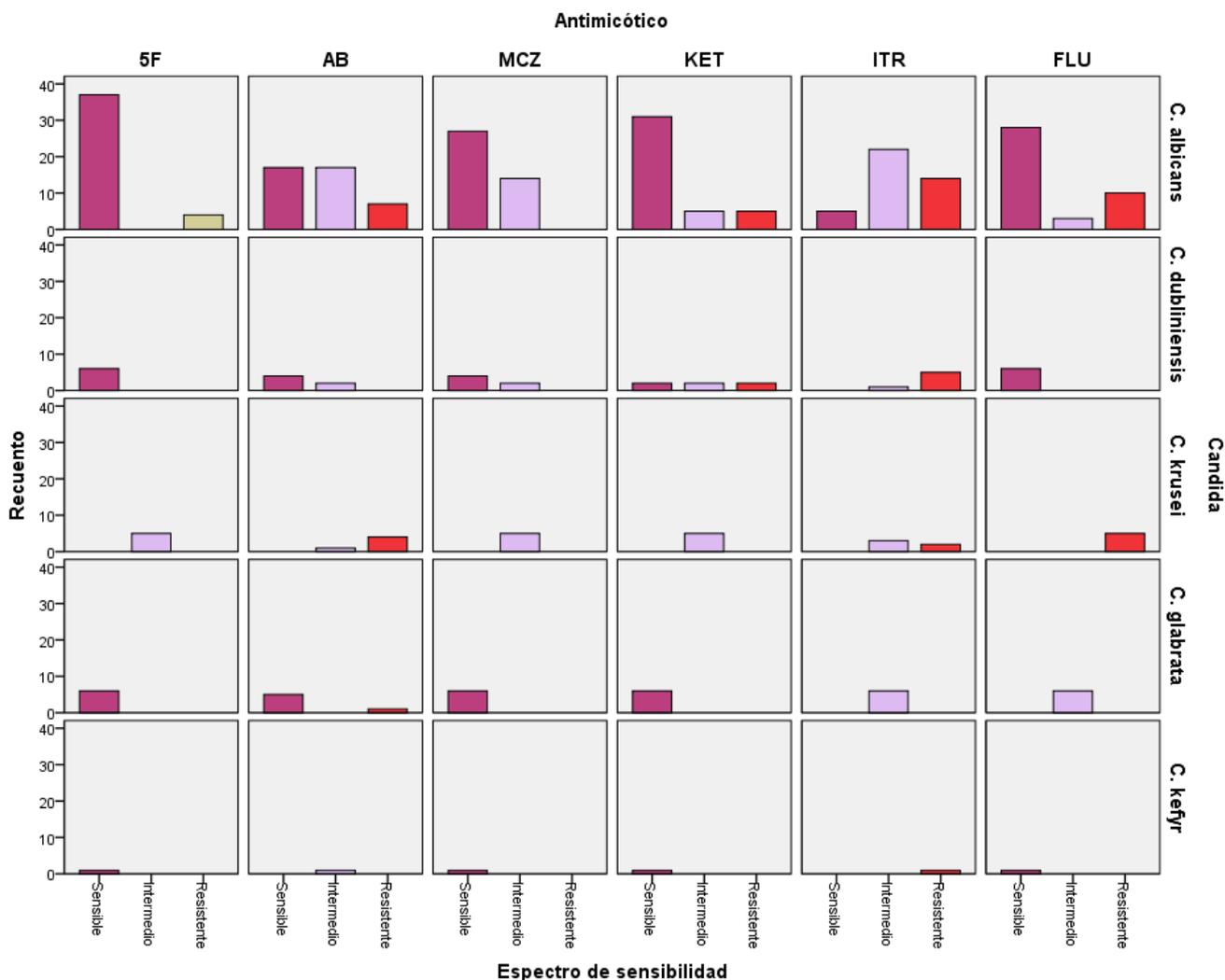
7. % infecciones mixtas

**Candidosis mixta**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	0	16	24.6%
	1	40	61.5%
	2	9	13.8%
	Total	65	100.0%



Mismo análisis se realizó a las respuestas de sensibilidad de cada una de las especies de *Candida* mencionadas con los antibióticos de 5F, MCZ, KET, ITR y FLU



Con el objeto de detectar alguna asociación entre las variables estatus de VIH con candidiasis mixta y cultivo; tratamiento previo antimicótico con cultivo, variedad clínica de candidiasis con cada una de las cinco especies de *Candida* sp. en estudio, se obtuvo su tabla de contingencia y realizó la prueba de Ji – cuadrada de Pearson y en casos de tablas 2 x 2 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

9. Asociación entre NAIVE y diagnóstico de *Candida* sp.

Tabla de contingencia Cultivo \* Estatus de VIH

		Recuento		Total
		NAIVE	Abandono de tratamiento	
Cultivo	Positivo	37	12	49
	Negativo	7	9	16
Total		44	21	65

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.563 <sup>a</sup>	1	.018		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.206	1	.040		
Razón de verosimilitudes	5.309	1	.021		
Estadístico exacto de Fisher				.030	.022
Asociación lineal por lineal	5.478	1	.019		
N de casos válidos	65				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.17.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

## 11.- DISCUSIÓN

De los 65 pacientes en el protocolo, 59 (91%) eran del género masculino; la edad media fue de 36 años con valor máximo de 62 años y mínimo de 19 años cumplidos, de estos pacientes, 40 (62%) no se encontraban con manejo terapéutico con antimicóticos al momento del estudio, 17 (26%) recibían fluconazol, 4 (6%) fluconazol acompañado de nistatina, 2 (3%) itraconazol y los 2 (3%) restantes nistatina únicamente. Todos los pacientes participantes en el protocolo se encontraban en el estadio C3 de la enfermedad, el porcentaje sin TARV (o pacientes NAIVE) fue de 68% mientras que el 32% restante dejó de tomar la terapia antirretroviral. Se determinó que existe asociación estadísticamente significativa entre los pacientes NAIVE y el diagnóstico de infección por *Candida* sp. en la cavidad oral con valor de  $p = 0.03$  a un nivel de significación de 5%. La variedad clínica más frecuente fue la candidosis bucal pseudomembranosa ( $n = 59$ , 90%), en menor proporción las variedades atrófica aguda y crónica hiperplásica con frecuencia

de 3 (5%) para cada una. De los 65 pacientes a los que se realizó toma de muestra únicamente se diagnosticó con candidosis a 53 mediante hallazgos clínicos y microscópicos al examen directo, los 12 restantes se consideraron negativos. De los pacientes con candidosis confirmada se obtuvo desarrollo en medios de cultivo en 48 muestras, algunas de las cuales fueron mixtas (desarrollo de más de una especie de *Candida*, n = 9, 17%) con 58 cepas de *Candida*, de las que 41 (71%) correspondieron a la especie *albicans*, seguidas por *glabrata* con 6 (10%), *krusei* (9%) y *dublinskiensis* (9%) 5 de cada una y finalmente *kefyr* con una cepa (1%). Para cada cepa se determinó la sensibilidad *in vitro* a los siguientes fármacos antimicóticos: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol, utilizando el estuche comercial FungiTest™. Esta prueba da resultados cualitativos con respecto al desarrollo del hongo frente a diferentes antimicóticos, clasifica a la cepa en estudio como sensible, intermedia o resistente según sea el caso. En este estudio, la prevalencia de fenotipos de resistencia a anfotericina B en las cepas de *Candida* aisladas fue generalmente baja; sin embargo, como dato relevante es importante considerar que 80% de las cepas aisladas de *C. krusei* resultaron tener resistencia *in vitro*. La anfotericina B se prescribe como monoterapia en casos severos de candidosis oral y la resistencia a este fármaco es poco común, en aislamientos clínicos varía entre 0.4 y 4%.<sup>27</sup>.

## 12.- CONCLUSIÓN

Se puede concluir con este estudio, que fueron detectadas un mayor número infecciones mixtas de *Candida* sp, en pacientes con VIH/SIDA C3, así como en aquellos que nunca habían presentado tratamiento antirretroviral previo. Es importante detectar estas infecciones, ya que cuentan con un índice de resistencia mayor hacia los antimicóticos, que las infecciones que no son mixtas.

### PARTE III REFERENCIAS.

1. Romero-Luévano AG, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA, Cerón-Araiza M y col. Candidosis mixtas en aislamientos clínicos de pacientes procedentes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; identificación e importancia. *Dermatología Rev Mex* 2014; 58:239-246.
2. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4a ed. México: McGraw-Hill, 2012;321-347.
3. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 2001; 147:1997- 2005.
4. Ramesh N, et al. Virulence Factors and Anti Fungal Sensitivity Pattern of *Candida* Sp. Isolated from HIV and TB Patients. *Indian J Microbiol*. 2011 Jul;51(3):273-8.
5. Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Desgarnes-Padilla C. Factores de virulencia en *Candida* spp. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:12-27.
6. Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis--clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol*. 2011 Nov;37(4):328-36.
7. Clark-Ordóñez I, Callejas-Negrete OA, Aréchiga-Carvajal ET, Mouriño-Pérez RR. *Candida* species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. *Med Mycol*. 2017 Apr 1;55(3):285-294.
8. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults, WHO;2014.
9. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *Br J Haematol* 2005.
10. Sánchez-Vargas et al. Determinación de pH salival y cultivo en pacientes con candidosis bucal VIH positivos y VIH negativos. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 155-160.
11. Paula SB, et al. Oral *Candida* colonization in HIV-infected patients in Londrina-PR, Brazil: antifungal susceptibility and virulence factors. *J Infect Dev Ctries*. 2015 Dec 30;9(12):1350-9.

12. Chattopadhyay A, et al. Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005 Feb;33(1):35-44.
13. Rubaihayo J, et al. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Res Notes.* 2016 Dec 7;9(1):501.
14. Sharma G, Oberoi SS, Vohra P, Nagpal A. Oral manifestations of HIV/AIDS in Asia: Systematic review and future research guidelines. *J Clin Exp Dent.* 2015 Jul 1;7(3): e419-27.
15. Castro LÁ, Álvarez MI, Martínez E. Pseudomembranous Candidiasis in HIV/AIDS Patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* 2013 Feb;175(1-2):91-8.
16. Patton LL1, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis.* 2002;8 Suppl 2:98-109.
17. Petruzzi M, Gonçalves F, Gonçalves K, Z. de Figueiredo M. Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients from a Southern Brazilian city. *Rev Odonto Cienc* 2012;27(2):115-120.
18. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis.* 2015 Sep 15;61(6):1013-21.
19. De Repentigny L, Goupil M, Jolicoeur P. Oropharyngeal Candidiasis in HIV Infection: Analysis of Impaired Mucosal Immune Response to *Candida albicans* in Mice Expressing the HIV-1 Transgene. *Pathogens.* 2015 Jun 23;4(2):406-21.
20. Pagani JL, Chave JP, Casjka C, Galuser MP, Bille J. Efficacy, tolerability and development of resistance in HIV-positive patients treated with fluconazole for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrobial Chemotherapy.* 2002; 50:231–40.

21. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
22. Terças AL et al. Antifungal Drug Susceptibility of *Candida* Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol*. 2017 Mar 2; 8:298.
23. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar 16;10:1161-71.
24. Arribas JR, Henandez-Albujar S, Gonzalez-Garcia JJ, Pena JM, Conzalez A, Canedo T et al. Impact of protease inhibitor therapy on HIV-related oropharyngeal candidiasis. *AIDS*. 2000; 14(8):979–84.
25. Bektic J, Lell CP, Fuchs A, Stroiber H, Speth C, Lass-Flörl C et al. HIV protease inhibitors attenuate adherence of *Candida albicans* to epithelial cells in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001; 31:65–71.
26. Ministerio de Salud. Guía Clínica Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, OMS;2010.

## **PARTE IV ANEXOS**

### **ANEXO 1**

#### **Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

Investigadores:

Dra. Lorena Guadalupe Magallón Zazueta, Investigador principal

M.C. Alexandro Bonifaz Trujillo, Investigador asociado

QFB. Javier Araiza Santibañez Investigador asociado

QFB. Sandra Denisse Contreras García, Investigador asociado

#### **I. Justificación y objetivos de la investigación.**

En este protocolo se me está invitando a participar, debido a que presento infección por VIH/SIDA, para determinar si tengo una infección por hongos en la boca.

El tipo de hongos que van a buscar son del género *Candida* y estos pueden estar en mi boca si producir problemas en mi cuerpo o pueden producir una infección, que es una enfermedad que puede afectar mi lengua, encías, paladar y comisuras causando ardor, dolor e inflamación etc.

Es importante que me realice este estudio porque el hongo puede afectar la mucosa de mi cavidad bucal y producir infecciones dentro mi cuerpo porque mis defensas están bajas.

#### **II. Procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la justificación de los procedimientos que son experimentales.**

Si yo decido participar en el estudio, debo acudir sólo una vez a revisión y una siguiente vez para conocer el resultado de mi estudio.

Si decido entrar al estudio, el médico me hará varias preguntas sobre mis enfermedades, los medicamentos que tomo y me revisará mi boca.

#### **Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

Si decido entrar al estudio, debo seguir con las medicinas que tomo normalmente, no debo suspenderlas por ningún motivo; al entrar en este estudio no se me pedirá que lo haga.

El médico del estudio me hará una revisión de la boca, tomará algunas fotos de ella y tomará una muestra con un instrumento de metal previamente esterilizado, sólo será de la boca y se enviará la muestra al laboratorio para realizar el análisis el cual no tendrá costo para mí porque estoy participando en este estudio.

A la muestra del raspado de mi boca solo le pondrán mis iniciales y el resultado será conocido solo por mí y mis médicos. Es muy probable que los resultados de todos los estudios se junten y se publiquen en una revista seria, por lo que les doy mi autorización para hacer esto a mis médicos, siempre y cuando no revelen quien soy.

### **III. Molestias y riesgos esperados.**

Las molestias al momento de realizar la toma de muestra son mínimas.

### **IV. Beneficios que puedan obtenerse.**

El beneficio para mí, si decido entrar al protocolo, es recibir un diagnóstico gratuito. Sin embargo, en caso de ser necesario un tratamiento para la infección tendré que comprarlo por mi cuenta, como siempre lo he hecho con mis otros tratamientos, así mismo el médico me indicará las revisiones que serán necesarias para ver si el hongo ya se quitó.

### **V. Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.**

No existen procedimientos alternativos, para realizar el diagnóstico y verificar si yo tengo o no hongo en la boca.

## **Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

### **VI. Garantía de recibir respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.**

Esta forma de consentimiento pudiera tener palabras que yo no entienda. Le puedo preguntar al médico del estudio para que me explique cualquier palabra que yo no entienda totalmente o cualquier duda que yo tenga del estudio.

### **VII. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.**

Yo puedo decirles que no voy a entrar al estudio, o si decido entrar y en cualquier momento

me quiero salir; y no me va a afectar en mi atención que recibo en el hospital, no pierdo ninguno de mis beneficios como paciente del hospital. Solo debo decirles a mis médicos que no me interesa entrar al estudio, tampoco debo decirles por qué no quiero o por qué decidí salirme.

**VIII. Seguridad de no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.**

Las fotografías se tomarán sin poner mi cara ni mi nombre en la fotografía por lo cual nadie sabrá que es mi boca y sólo las verán los médicos que hagan este estudio.

**IX. Compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.**

Tengo derecho a hacer cualquier pregunta sobre el estudio cuando no entienda algo. Si no quiero hacerlas en este momento puedo volver después y preguntar lo que no entienda o tenga duda. Puedo llamar a mis médicos si no puedo ir al hospital, al Dr. Alexandro Bonifaz

**Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

al cel. 55 26 99 26 90 (24 horas) o a la Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 horas) o a la Dra. Lorena Guadalupe Magallón Zazueta al 6671 87 72 64 (24 horas).

**X. Disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación.**

Si al momento de realizar el estudio, presentara alguna complicación ocasionada por el estudio, tendrá derecho a recibir el tratamiento indicado y la indemnización que me corresponde por esta complicación.

**XI. Si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.**

Si existieran gastos derivados de realizar el estudio (complicaciones al momento de la toma de la muestra) no se me pedirá que yo los pague.

**XII. Indicar nombres, firmas, dirección de dos testigos y su relación con el sujeto de la investigación.**

Testigo 1 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Testigo 2 (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Relación con el paciente \_\_\_\_\_  
Firma \_\_\_\_\_

### **Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

**XIII. Deberá ser firmado por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso, si el sujeto de investigación no supiera firmar, imprimirá su huella digital y otra persona que él designe firmará por él.**

No voy a firmar este papel a menos que entienda todo lo que me van a hacer y no tenga dudas. Los médicos del estudio me deben dar respuesta a todas mis preguntas y resolver mis dudas del estudio en el que quieren que participe.

Ni los médicos del estudio ni el Hospital me van a pagar por entrar al estudio, ya que participo de manera voluntaria, sin presiones de ningún tipo y por nadie. Las consultas y tratamientos que no sean parte del estudio, debo pagarlas yo como normalmente lo hago.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
Firma \_\_\_\_\_ Re  
presentante legal \_\_\_\_\_  
Firma \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_

**XIV. Nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda.**

Si tengo duda o alguna pregunta sobre mis derechos como paciente de investigación, puedo llamar a la Dra. María Georgina Andrade Morales, que es la Presidenta del Comité de Ética al teléfono 2789-2000 extensión 1330, o acudir directamente a la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F.

Si yo o mis familiares tenemos algún problema o duda con el estudio, debo llamar al Dr. Alexandro Bonifaz al tel. 57613923 (24 horas) o a la Dra. María Ivonne Arellano Mendoza,

**Consentimiento Informado**

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Candidosis bucal mixta en pacientes con VIH/SIDA; identificación y espectro de sensibilidad”**

al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16 horas) o a la Dra. Lorena Guadalupe Magallón Zazueta al 6672 87 72 64 (24 horas).

**XV. Referencia para atención medica apropiada.**

En caso de requerir atención médica debo ir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16 horas o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible para mí las 24 horas.

**ANEXO 2**

**Hoja de recolección de datos.**

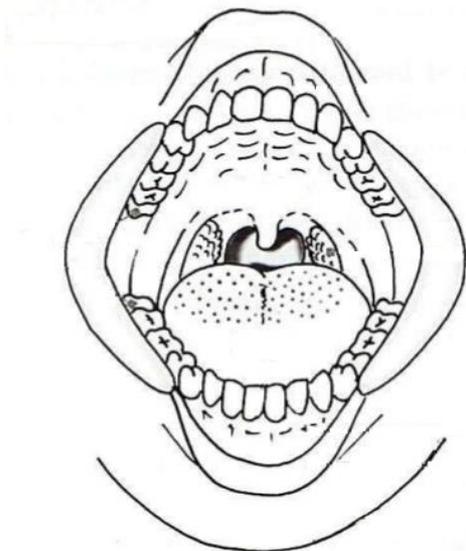
Iniciales del paciente: Nº asignado:	Edad:	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Fecha: / /
---	-------	---	------------

**Antecedentes médicos**

Tipo de paciente VIH/SIDA:

<input type="checkbox"/> Sin TARV	<input type="checkbox"/> Abandono de TARV
-----------------------------------	---

Tratamientos antifúngicos:



Variedad clínica presente en el paciente.	
Seudomembranosa (CBAS)	
Atrófica (CBAA)	
Hiperplásica (CBCH)	
Queilitis angular (CBCQA)	
Estomatitis subplaca (CBCA)	

**Observaciones:**

Examen directo:	
Tipificación de especies de <i>Candida spp.</i>	
Espectro de sensibilidad:	

# ANEXO 3

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



2017. Año del Centenario de la Promulgación de la  
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

**HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO**

DR. EDUARDO HICFAGA

Of. No. DI/03/17/299

Ciudad de México a 7 de julio de 2017

M. en C. **ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO**

Servicio de Dermatología  
(Laboratorio de Micología)  
Presente

Estimado M en C. Bonifaz:

Se informa a usted que la última versión del protocolo titulado: "CANDIDOSIS BUCAL MIXTA EN PACIENTES CON VIH/SIDA: IDENTIFICACIÓN Y ESPECTRO DE SENSIBILIDAD" con clave de registro DI/17/109/04/065, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerá de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Atentamente  
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTIN ISLAS ANDRADE

SAIA/GMM/adg\*



DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN  
www.hgn.sal.gob.mx

Dr. Salinas 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
México, D.F. 06720

T +52 (55) 5034 4842  
Cen +52 (55) 2769 2600  
Ext. 1164