



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**AUMENTO DE ESPECIES DE *Candida* NO *albicans* EN MÉXICO,  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA LITERATURA**

**TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
B I Ó L O G O  
P R E S E N T A:  
SALMA LISSET GARCÍA VALDEZ**

**DIRECTOR  
DR. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ ALEMÁN**

**CUERNAVACA, MORELOS**

**MARZO, 2022**

Cuernavaca, Morelos a 22 de marzo de 2022

**DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**P R E S E N T E.**

Por este conducto, los catedráticos suscritos comunicamos a Usted, que hemos revisado el documento que presenta el Pasante de Biólogo: **Salma Lisset García Valdez**, con el título del trabajo: **AUMENTO DE ESPECIES DE *Candida NO albicans* EN MÉXICO, REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA LITERATURA.**

En calidad de miembros de la comisión revisora, consideramos que el trabajo reúne los requisitos para optar por la Modalidad de Titulación Profesional por Etapas como lo marca el artículo 33° del Reglamento de Titulación Profesional vigente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

**A T E N T A M E N T E**  
*Por una humanidad culta*

**JURADO REVISOR**

**FIRMA**

PRESIDENTE: DRA. MARÍA LUISA CASTREJÓN GODÍNEZ

\_\_\_\_\_

SECRETARIO: DR. JOSÉ MANUEL CASTRO GARCÍA

\_\_\_\_\_

VOCAL: DR. MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ ALEMÁN

\_\_\_\_\_

SUPLENTE: M. EN C. MARÍA LUISA BARROSO GARCÍA

\_\_\_\_\_

SUPLENTE: DRA. DAYANA NICTÉ VERGARA ORTEGA

\_\_\_\_\_



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**DAYANA NICTÉ VERGARA ORTEGA** | Fecha:2022-03-22 13:26:29 | Firmante

rc3U5B/Z2cGThnLqpnPdZ65HZ4jOHg7RCnw14HvXmolN5YvsHg+b5yp+nO00QEzSc5q/QkPf9PRQgj5Gbl2308V5jKx25X5Cy16J7LUvg0I3ILA6hfZMcWYvNVTZkJo2tZPWRD  
dpXXjhMSj0N73KPKXLSo0942raMzUqjKpZxI25b9xCMZ0Dmd7nE2XQ5lrSvGAYmdPd5nAPaWT2H4Ekolo/FIE0TAEyx0v10BeCTGM73pA24XbMfYPA1Dir5BCDuwfMDXZSEa  
ECeYmawEUJXH4D5ZgKf7qfgDjCpFC/ZzAsuTeh4CUPue7mv4CyC/C0Ex46QKIQm5J+eFT8NkAQ==

**MIGUEL ANGEL SANCHEZ ALEMÁN** | Fecha:2022-03-22 15:05:18 | Firmante

k9+NQYWORwlcT+5U83t3fAx/SAN3hYgNzoR6mEE+dS8noTqiznmdL7jJraNL3mKe67lvgVox6jgOPkNr+ICdkSS+jf52YVA+wefppi7VdqBKQyUYQ23GMEs7a2AhSj0iMHDpy6jey  
BmulzmEYx37pJ/QFk4/9A0U82zB3HXa/5jZ5HvjchWxj1g+9uLdkUDJkqVfKjw+n1uEMNDUBPt4Le5jOvjNEIA0B2Xknm7xq5u6e2W7/1fE9e6S7H4GQ8Kv1Sgkep97zpkvAdfKN  
DljyixrYoYQ025XVALdklorpdfLjBkjYAjJ5mCTHh7A05LTMGn42CZfsGWlAD/Ew==

**JOSE MANUEL CASTRO GARCIA** | Fecha:2022-03-22 18:44:23 | Firmante

cgoINHeaHiRQklm4+T9ceSOCsWnn8ZvAiEkohLdtsOoolfXxw3IY11JE+/agZQzJDTNEi4fGSEtAD9leKO3N06eHl8MiZoMgnWqMEhrMSC/rAjMZWFvGkSRbKT6j6EenyUu+sPu  
UfC/j1ygUuANj9yHUIWkNVW3p/gMVsqm9rcLRi0bw3z8MUSDGbCFmvs26wGxug9KMhsMCBhfnwXl+NxCTnMSVJqlgDWKbDZ5YmLvmPXBQEY6MlugsRTgYhE0jjlQ4HXqif  
OJwrZlkgkCoWFWvRtS2Vc2gwyBOWvo+ywFoiV9dWW0TdiQLOd+6pekEk7KsuHqKnyH7m4ottfQ==

**MARIA LUISA BARROSO GARCIA** | Fecha:2022-03-22 21:38:34 | Firmante

SLdABmy1bxIR0jhcoXyNoQYtb/4xYmuDPnyEO9DAWoyb3WMMegoe0K6WxEurlRdsKggF3YukMXCb2svOdPGEodHjL33P801qMk/1NyVP2bRlvUm2O0VgTI0zHLTtesjt6V9ldU  
P+HliUldECxWJME3irltGX7PjHGuYtms0GxQDNMAGKKMB9PMwXwzRiEc+ptHuRmeaew2ZM0gh2fkXclSNm31NpoXs2QnFmM77zZ2D+9JKFor44JPaRjKJxbFS7T45yQiQpY  
7Vpi+r3Xi8yOIEYCBFQQpdNBDulxgtQ8tYrJe0H+7yH5i7u3W18KTsppdSUvmPjPzzRuzx2S3ixA==

**MARIA LUISA CASTREJON GODINEZ** | Fecha:2022-03-23 09:21:02 | Firmante

bW2oJgDz7AOIONTYwLEy+J5gVVO6CMSGjpeiT/LbPQmBYwhlo3DrLLYNG1zNqjPetQr3GtvlAentdWZlhQkA1NdewANWKnZR5TNRuwHqJ4vW2RgxyrmOjNxdJydCsOQedX9m  
d14QNhliUNTMMsD+fheyTwfuuJekGYVdDP7BcQGjJfr+G2bcTH37HvaS/Ov/x0mPrD1gRG5051AaFUVaHdi4Gq95J1BiNh5XxqsOPbIX90+SEu+w/wGGu+wca5vzTAr9cFhbsSv  
48PRhwhBvgDQ3yOR1jx5yGkYHjNMuAUM858h/q8+AEjvVlpjTrM+e8sEbTob2AfWGUUnJyD82P3w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**Kp7burYis**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/LX7qZrOJCndsmVKmjrtYwMLtJh54cBY7>



## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios por permitirme culminar mi carrera universitaria y por darme la fuerza para superar los obstáculos que se presentaron en el camino.*

*A mis padres y hermano por todo el esfuerzo que han hecho para que pudiera tener una carrera y sobre todo por su amor, compañía y fortaleza en este camino, por estar ahí en todo momento y no dejarme rendir ante nada.*

*Al Dr. Miguel Ángel Sánchez Alemán y todos los que laboran en el Laboratorio de Serología e Infecciones de Transmisión Sexual, por permitirme realizar mi tesis de licenciatura con ellos, por los comentarios, seminarios y enseñanzas que me han permitido seguir creciendo en mi formación profesional.*

*A la Dra. Dayana Nicté Vergara Ortega, por compartir conmigo sus conocimientos sobre bioinformática y me fuera posible así realizar el diseño de los oligonucleótidos del presente proyecto.*

*A mi sínodo evaluador por sus comentarios y correcciones que me permitieron mejorar mi proyecto.*

*A mis amigas y amigos que han estado conmigo a lo largo de la carrera, por todo el apoyo y motivación y ser parte de este logro en mi vida.*

*-Lisset García.*

*La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades*

*-Sócrates*

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MARCO TEÓRICO .....	3
2.1 <i>Candida</i> .....	3
2.1.1 Clasificación taxonómica de <i>Candida</i> (Wilson, 2019).....	3
2.1.2 Especies de <i>Candida</i> .....	4
2.1.2.1 <i>Candida albicans</i> .....	4
2.1.2.2 <i>Candida glabrata</i> .....	4
2.1.2.3 <i>Candida parapsilosis</i> .....	4
2.1.2.4 Complejo <i>Candida parapsilosis</i> .....	5
2.1.2.5 <i>Candida tropicalis</i> .....	5
2.1.2.6 <i>Candida krusei</i> .....	6
2.1.2.7 <i>Candida auris</i> .....	6
2.2 Dimorfismo .....	7
2.3 Candidosis.....	9
2.3.1 Infecciones del torrente sanguíneo por <i>Candida</i> spp. ....	9
2.3.2 Candidosis oral .....	10
2.3.3 Candidosis gastrointestinal.....	11
2.3.4 Candidosis respiratoria .....	11
2.3.5 Candidosis cutánea.....	12
2.3.6 Onicomycosis por <i>Candida</i> .....	12
2.3.7 Candidosis del área del pañal .....	13
2.3.8 Candidosis genital .....	14
2.3.9 Candidosis vulvovaginal .....	15
2.4 Epidemiología.....	16
2.5 Tratamiento .....	18
2.5.1 Tratamiento tópico.....	18
2.5.2 Tratamiento sistémico .....	19
2.6 Resistencia.....	21
2.6.1 Biopelícula o biofilm .....	22
2.7 Diagnóstico.....	23
2.7.1 Examen directo.....	23
2.7.2 Histopatología .....	25
2.7.3 Cultivos.....	25
2.7.4 Pruebas inmunológicas.....	27
2.7.5 Pruebas bioquímicas.....	27
2.7.6 Pruebas moleculares .....	28
III. ANTECEDENTES .....	30
IV. JUSTIFICACIÓN .....	34
V. HIPÓTESIS .....	35
VI. OBJETIVOS .....	35

6.1 Objetivo general .....	35
6.2 Objetivos particulares .....	35
VII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	36
7.1 Estrategia metodológica general .....	36
7.2 Revisión de la información oficial de la secretaria de salud .....	37
7.3 Revisión sistemática .....	38
7.3.1 Los criterios de inclusión y exclusión .....	38
7.3.2 Extracción de datos .....	39
7.3.3 Análisis estadístico .....	40
7.4.4 Alternativa para la detección de especies de <i>Candida no albicans</i> .....	41
VIII. RESULTADOS .....	44
8.1 Revisión de la información de candidosis urogenital de la secretaria de salud ...	44
8.2 Búsqueda e identificación de los estudios seleccionados para la revisión sistemática .....	51
8.2.1 Porcentaje de aislamientos de <i>Candida</i> spp. En diferentes tipos de muestras .....	55
8.2.2 Porcentaje de aislamientos de <i>Candida</i> spp. en diferentes tipos de población .....	63
8.3 Alternativa para la detección de especies de <i>Candida no albicans</i> .....	76
IX. Discusión .....	80
X. Limitaciones del estudio .....	85
XI. Conclusión .....	85
XII. Perspectivas .....	87
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	88

## ANEXOS

Anexo 1: Tabla de incidencia de los casos nuevos de candidosis urogenital por grupo de edad, en población femenina y masculina .....	94
Anexo 2: Tabla de los artículos encontrados en los buscadores PubMed y Elsevier ....	95
Anexo 3: Tabla de los oligonucleótidos reportados en la literatura para la detección de <i>Candida</i> spp mediante PCR punto final .....	95
Anexo 4: Tabla con descripción de los artículos seleccionados .....	96
Anexo 5: Gráfica del porcentaje de aislamientos de <i>Candida</i> spp. en diferentes tipos de muestras .....	101
Anexo 7: Porcentaje de aislamientos de <i>Candida</i> spp. en diferentes tipos de población .....	102
Anexo 8: Porcentaje de aislamientos de <i>C. albicans</i> vs especies de <i>Candida no albicans</i> más relevantes en diferentes tipos de población .....	103

## I. INTRODUCCIÓN

El género *Candida* está constituido por especies causantes de candidosis, una enfermedad cosmopolita y la micosis que más se presenta en todo el mundo.

Diversas especies de *Candida* son componentes de la microbiota habitual del cuerpo presentándose desde los primeros días del nacimiento y con gran predilección por las mucosas.

Las infecciones nosocomiales causadas por *Candida* spp. están aumentando tanto en incidencia como en prevalencia, en particular entre pacientes que están inmunodeprimidos. La prevalencia dependerá de la zona geográfica, el tipo de paciente que presenta la infección y de las muestras clínicas analizadas. Debido al aumento en su incidencia, se ha convertido en un problema de salud ya que es difícil diagnosticar la infección por *Candida* spp., debido a que sus signos y síntomas son inespecíficos y por el hecho de que son comensales de las mucosas del humano.

El uso de métodos convencionales en la identificación de especies de *Candida* limita la identificación a nivel de especie, en especial aquellas que son parte de un complejo, a pesar de su dificultad es de gran importancia identificar la especie de *Candida* ya que ayuda en la orientación para el tratamiento antifúngico, pues existen múltiples reportes sobre la resistencia innata y adquirida de especies de *Candida* a los tratamientos antifúngicos y al identificar la especie se garantiza la eficacia del tratamiento.

Es por ello que el presente trabajo tuvo el objetivo de realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar las especies de *Candida* no albicans en México y determinar la incidencia de candidosis urogenital en hombres y mujeres por grupos de edad del año 2003 al 2019, además se realizó una propuesta metodológica para la detección de *Candida* spp.

Los datos reportados por la DGE demostraron que el grupo de edad con mayor número de casos de candidosis urogenital en mujeres fue el de 20 a 24 años mientras que en hombres fue de 40 a 45 años.

En cuanto al metanálisis realizado demostró que en muestras vaginales el 50% de los aislamientos correspondió a *C. albicans*, el 22% a *C. glabrata* y el 28% a *C. krusei*, mientras que en muestras de orina el 44% correspondió a *C. albicans*, el 42% a *C.*

*glabrata* y el 14% a *C. krusei*. En muestras de sangre la prevalencia de *C. albicans* fue del 34%, de *C. tropicalis* del 19% y del complejo *C. parapsilosis* 33%, por otra parte, en muestras de escamas de las uñas la prevalencia de *C. parapsilosis* fue de 33%, de *C. albicans* de 22% y de *C. glabrata* 3%. En pacientes pediátricos la prevalencia de *C. albicans* fue del 41%, de *C. tropicalis* 18% y del complejo *C. parapsilosis* 30%, en cuanto a pacientes hospitalizados la prevalencia de *C. albicans* fue del 49%, de *C. tropicalis* del 14% y *C. parapsilosis* 6%.

Concluyendo que *C. albicans* sigue siendo la especie predominante en la población mexicana en la mayoría de los aislamientos, mientras que especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y el complejo *C. parapsilosis* están en un aumento considerable debido al uso inadecuado de antimicóticos de venta libre, así como a la identificación inespecífica de las especies.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 *Candida*

El género *Candida* está constituido por más de 150 especies descritas, de las cuales solo alrededor de 15 han sido aisladas de pacientes como agentes causantes de infección y diversas especies son potencialmente causantes de candidosis (Yapar, 2014).

Este género tiene características definidas; son levaduras con ausencia de pigmentos, con forma celular variable, las células pueden ser elípticas, globosas, cilíndricas o triangulares. Tienen pared celular con dos capas compuesta principalmente por manán, glucán y quitina, su reproducción es por gemación holoblastica o blastoconidios y pueden formar pseudohifas e hifas verdaderas (con excepción de *C. glabrata*) (Pardi Guzmá, 2002; Bonifaz Trujillo, 2012; Pineda Murillo et al., 2015).

#### 2.1.1 Clasificación taxonómica de *Candida* (Wilson, 2019)

Reino: Fungae

Clase: Saccharomycetes

Orden: Saccharomycetales

Familia: Saccharomycetaceae

Género: *Candida*

Especie: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*.

## **2.1.2 Especies de *Candida***

### **2.1.2.1 *Candida albicans***

Desde 1980 se consideraba a *Candida albicans* el agente causal más común de candidosis y el microorganismo causante de la mayoría de las infecciones micóticas relacionadas con la atención en salud; sin embargo, cada vez se observa más que otras especies menos comunes y más resistentes incrementan su prevalencia. Es un hongo diploide, levaduriforme (3.5-7 x 4-8  $\mu\text{m}$ ), que forma pseudohifas e hifas verdaderas. Normalmente se aloja en la mucosa vaginal de las mujeres; sin embargo, se puede comportar como un patógeno oportunista. Las colonias en medio Sabouraud son blancas cremosas con un crecimiento de aproximadamente 3 días a 37°C (De Bedout et al., 2003; Ciudad-reynaud, 2007).

### **2.1.2.2 *Candida glabrata***

En la última década *C. glabrata* ha incrementado su frecuencia como causa de candidemia en Norte América, ubicándose como la segunda especie más frecuente; lo que la cataloga como un oportunista emergente con gran potencial para desarrollar resistencia a los antimicóticos, siendo por ello más difícil de erradicar. Por lo general, es parte tanto de la microbiota vaginal como de la cavidad oral del ser humano.

Sus células ovales, miden 2-3 x 4-5  $\mu\text{m}$  y no se han observado pseudohifas. En medio Sabouraud las colonias son de color blanco a crema, pastosas y lisas, crecen de 3 a 5 días en a 37°C (De Bedout et al., 2003; Silva et al., 2012).

### **2.1.2.3 *Candida parapsilosis***

Estudios recientes la ubican como la tercera causa más frecuente de candidemia, es común en la piel y varias infecciones están asociadas con su transporte en las manos de los trabajadores de la salud. Las infecciones por *C. parapsilosis* están relacionadas con válvulas protésicas del corazón, catéteres en diálisis peritoneales, pacientes con endocarditis, artritis séptica, peritonitis y fungemia que generalmente se asocian con procedimientos invasivos o dispositivos protésicos, se ha aislado también de manos y uñas, un factor en la colonización y transmisión es la adhesión en el instrumental médico y su habilidad de formación de *biofilms*. En Latinoamérica esta especie está

distribuida en todos los intervalos de edad, incluyendo neonatos, grupo más frecuente afectado por esta especie en Norteamérica y otras regiones del mundo. Son levaduras ovals de 3 x 8  $\mu\text{m}$  y forman colonias cremosas, en ocasiones con aspecto rugoso (De Bedout et al., 2003; Cantón et al., 2011).

Se ha demostrado que los aislamientos de *C. parapsilosis* se pueden dividir en tres grupos que se distinguen sobre la base de ADN polimórfico y se subdivide en tres especies distintas: *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* (Tavanti et al., 2005).

#### **2.1.2.4 Complejo *Candida parapsilosis***

Análisis filogenéticos moleculares que se basan en datos de secuencias de ADN han demostrado que las diferencias en la secuencia de ADN entre varios genes en los grupos I, II y III de *C. parapsilosis* son lo suficientemente grandes para que estos grupos sigan siendo designados como subespecies, por lo que este complejo actualmente se subdivide en tres especies distintas: *C. parapsilosis sensu stricto* (anteriormente grupo I), *C. orthopsilosis* (anteriormente grupo II), y *C. metapsilosis* (anteriormente grupo III) (Tavanti et al., 2005).

La incidencia de infecciones por *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* han aumentado considerablemente desde el año 2004, con tasas de prevalencia que van del 2,3 al 9% por *C. orthopsilosis* y del 0,9 al 6,9% por *C. metapsilosis*. La prevalencia de dichas especies dependerá de la zona geográfica y las muestras clínicas analizadas (Cantón et al., 2011).

#### **2.1.2.5 *Candida tropicalis***

*C. tropicalis* es considerada una causa importante de candidosis invasora en pacientes con cáncer, especialmente con leucemia, neutropenia y en trasplante de células madre. Disminuyó como agente de candidemia en Norteamérica del 10%-12% en los 90's a 7%-8% en el 2000. Son levaduras redondas de 3.5-7 X 5.5-10  $\mu\text{m}$ , que pueden formar blastoconidias y pseudohifas, las colonias son cremosas con bordes que pueden ser rugosos (De Bedout et al., 2003).

### **2.1.2.6 *Candida krusei***

*C. krusei* presenta una baja prevalencia entre las infecciones por levaduras; sin embargo, ha ocasionado gran interés epidemiológico y terapéutico debido a su resistencia a los azoles. Nuevos medicamentos como las equinocandinas tienen actividad *in vitro* contra la mayoría de *Candida spp.* siendo los agentes de primera línea en el tratamiento de la candidemia. Aunque la resistencia a los medicamentos de equinocandina todavía es rara, se han informado casos individuales de resistencia a *C. krusei* en los últimos años (Forastiero et al., 2015).

### **2.1.2.7 *Candida auris***

*Candida auris* se identificó por primera vez en 2009; este hongo es un patógeno emergente que está causando brotes difíciles de controlar de infecciones invasivas asociadas a la atención médica. *Candida auris* ha presentado resistencia al fluconazol y a múltiples tipos de fármacos antimicóticos, así como a las equinocandinas y la anfotericina B. Presenta una letalidad hasta del 60% en infecciones del torrente sanguíneo y estas pueden ser difíciles de tratar debido a la resistencia a los agentes antifúngicos. Su identificación requiere una metodología de laboratorio especializada, ya que los métodos tradicionales pueden llevar a una identificación errónea.

*Candida auris* es capaz de colonizar superficies y sobrevivir fuera del hospedero al igual que otras especies de *Candida*, haciéndola una amenaza potencial para las instalaciones sanitarias (Plachouras et al., 2018).

*C. auris* se ha reportado en 33 países, siendo el país que reporta mayor número de casos Sudáfrica, seguido de Estados Unidos de América, India, España, Reino Unido, Corea del Sur, Colombia, Pakistán, Kenia, Kuwait, China, Rusia, Venezuela, Japón, Panamá, Israel, Omán, Alemania, Brasil, Arabia Saudita, Singapur, Francia, Australia, Malasia, Países Bajos, Bélgica, Noruega, Suiza, Emiratos Árabes Unidos, Canadá, Irán, Grecia e Italia, además se sabe que las secuencias del genoma de *C. auris* se dividieron en cuatro clados: Clado I (sur de Asia), Clado II (Este de Asia), Clado III (Sudáfrica), Clado IV (Sudamérica) y recientemente se encontró un potencial Clado V en Irán (Chen et al., 2020).

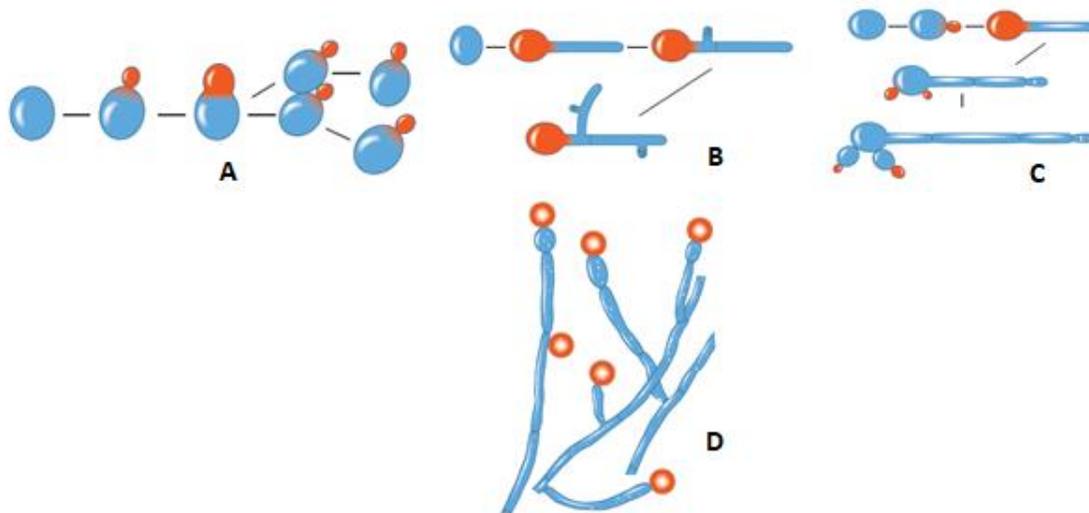
En México *C. auris* se reportó a finales de mayo del 2020, debido a un brote de infecciones por *C. auris* asociadas con COVID-19 en tres de las unidades de cuidado intensivo (UCI), afectando a 12 pacientes que se encontraban bajo ventilación mecánica, tenían vías centrales de inserción periférica (CCIP), catéteres urinarios y presentaban una estancia hospitalaria prolongada (entre 20-70 días). *C. auris* se aisló de muestras de sangre, de orina y muestras ambientales (Villanueva-Lozano et al., 2020).

## **2.2 Dimorfismo**

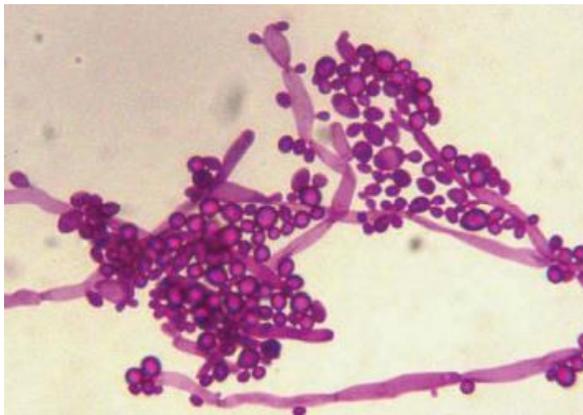
Los hongos de este género presentan una transición dimórfica ya que las células tienen la capacidad de alternarse durante su ciclo de crecimiento entre la forma de levadura (unicelular) y micelio (pluricelular).

Los filamentos pueden ser hifas verdaderas o micelios si nacen y presentan un crecimiento apical continuo manteniéndose comunicadas por poros a través de sus septos de división, creando células mononucleadas que generan yemas laterales o ramas. O pueden ser pseudohifas o pseudomicelios; esto se presenta cuando los filamentos surgen a partir de células por gemación y continúan unidos a la célula precedente dando lugar a células elongadas unidas que a la vez forman ramas por continuación del proceso de gemación.

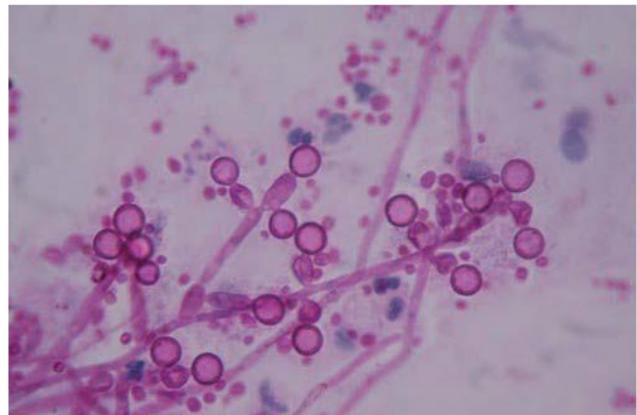
Especies como *C. albicans* forman clamidoconidios terminales y únicos mientras que *C. dubliniensis* forma clamidoconidios múltiples.



**Figura 1.** Fases de la micromorfología de *Candida albicans*. A blastoconidios; B hifas; C Pseudohifas; D Pseudohifas, blastoconidios y clamidoconidios (Bonifaz-Trujillo, 2012).

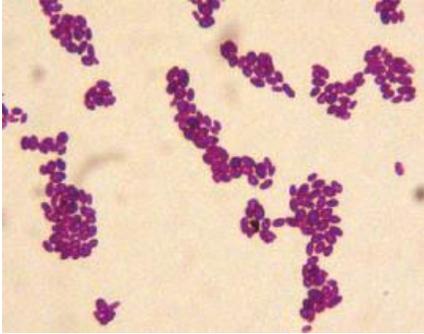


**Figura 2.** Pseudohifas y blastoconidios de *Candida albicans* (PAS, 100X) (Bonifaz-Trujillo, 2012).



**Figura 3.** Clamidoconidios en medio de agar harina de maíz. (PAS, 60X) (Bonifaz-Trujillo, 2012).

La forma en la que se encontrarán va a depender de diferentes factores como la nutrición, temperatura, aminoácidos y cambios de pH; provocando la transición de levadura (blastospora o blastoconidia) a micelio (Enrst, 2000; Bonifaz Trujillo, 2012).



**Figura 4.** Blastospora o blastoconidia (*C. glabrata*) (Bonifaz-Trujillo, 2012).

El dimorfismo le permite al hongo evadir los mecanismos de defensa relacionados con la inmunidad celular del hospedero. En forma de levadura se comporta como saprofita, conviviendo en simbiosis con el hospedero, mientras que, en forma de hongo filamentoso, se comporta como un parásito produciendo síntomas en el hospedero (Bonifaz Trujillo, 2012).

## **2.3 Candidosis**

La candidosis, también denominada candidiasis, moniliasis, muguet, trush, algodoncillo u oidiomicosis, es una infección fúngica causada por alguna de las especies de *Candida* spp. Es una enfermedad cosmopolita y es la micosis que más se presenta en todo el mundo (Bonifaz Trujillo, 2012).

Diversas especies de *Candida* son componentes de la microbiota habitual del cuerpo; se presentan desde los primeros días del nacimiento y tienen una gran predilección por las mucosas. Se encuentran en el tracto gastrointestinal, mucosas genitales y tracto respiratorio superior, habitando boca, laringe y faringe. Son patógenos oportunistas que se hacen evidentes cuando el "equilibrio" se rompe o se altera por algún factor (de la Rosa-garcía et al., 2013; Sánchez-Martín et al., 2019).

### **2.3.1 Infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* spp.**

*Candida* spp. es la segunda causa principal de infecciones del torrente sanguíneo después de *Staphylococcus aureus* y la candidemia (aislamiento en hemocultivo de *Candida* spp.) es la infección micótica con mayor importancia en hospitales. Estudios ubican a *Candida parapsilosis* como la más frecuente de candidemia, como factores de riesgo se incluyen antibióticos o antimicóticos de amplio espectro, estancias prolongadas en UCI, terapia inmunosupresora, nutrición parenteral, así como otros

procedimientos médicos invasivos, de las especies de *Candida* asociadas con infecciones del torrente sanguíneo la formación de biopelículas es el principal factor de virulencia puesto que contribuye a la patogenicidad en la candidemia relacionada con el uso de catéter lo que requiere una estancia hospitalaria prolongada y gastos médicos adicionales (Cantón et al., 2011; Treviño-Rangel et al., 2017).

Las infecciones invasivas causadas por *Candida* spp. están aumentando tanto en incidencia como en prevalencia, en particular entre pacientes que están inmunodeprimidos. La tasa de mortalidad atribuible a la candidemia puede llegar al 47%, esto dependerá de la población de pacientes y la edad que presenten, así como de los factores de riesgo antes mencionados (Espinel-Ingroff et al., 2015).

### **2.3.2 Candidosis oral**

La candidosis oral llamada comúnmente algodoncillo, trush o muguet es de las más frecuentes y ocurre en todas las edades, siendo más agresiva en prematuros, madres lactantes y ancianos. Necesita de uno o varios factores facilitadores para poder provocar patología en la boca, como el tratamiento con antibióticos o esteroides, prótesis dental, neoplasias, radioterapia y en personas que viven con VIH. (Aguirre Urizar, 2002; Palacios et al., 2011).

*C. albicans* es la que comúnmente produce las infecciones orales, aunque también se han descrito *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y recientemente *C. dubliniensis*. Puede existir colonización por *Candida* en la vía oral sin desarrollo de la enfermedad, la colonización va a depender de la velocidad de adquisición, el crecimiento y la higiene oral (Aguirre Urizar, 2002; de la Rosa-garcía et al., 2013; Palacios et al., 2011). En la imagen 5 se muestra un caso de candidosis oral y en la imagen 6 un caso de candidosis oral aguda (Otero et al., 2015).



**Figura 5.** Candidosis oral (Otero et al., 2015).



**Figura 6.** Candidosis oral aguda (Otero et al., 2015).

### **2.3.3 Candidosis gastrointestinal**

Se presenta a través del tracto gastrointestinal y se manifiesta en forma de esofagitis cuando se presenta candidosis oral (común en pacientes leucémicos y diabéticos). Los síntomas más frecuentes son disfagia, náuseas, vomito, ardor y dolor que dificultan la alimentación. Se puede presentar también en forma de gastritis, que es extremadamente rara debido al pH ácido que tiene el estómago y solo se presenta en candidosis generalizadas o en forma de peritonitis, por la abundante colonización de *Candida* en intestino que se asocia a pacientes con úlceras, con cateterismo o por traumatismos quirúrgicos (Bonifaz Trujillo, 2012).

### **2.3.4 Candidosis respiratoria**

Se caracteriza por ataque al estado general del paciente y se asocia con padecimientos o enfermedades que comprometen la respuesta inmune. El cuadro clínico se presenta tos abundante con expectoración mucosa y sanguinolenta, disnea, dolor torácico y fiebre que va de los 38 a 40°C, puede afectar dos o más lóbulos pulmonares y en ocasiones origina derrame pleural. La EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica) es una enfermedad que causa una obstrucción crónica del flujo aéreo pulmonar, debido a una respuesta inflamatoria de las vías aéreas y el pulmón. Las partículas nocivas presentan relevancia como factor predisponente de infecciones por *Candida* spp. Estudios recientes demuestran que, en estos pacientes, la placa dental constituye un *biofilm* bacteriano y fúngico, que representa un depósito de

microorganismos potencialmente patógenos y que son relevantes como causa de infecciones y colonización de la vía respiratoria, en las radiografías se pueden observar líneas definidas, similares a las de una bronconeumonía, y en casos graves, es muy parecida a la tuberculosis miliar. A partir de este cuadro clínico es muy fácil la diseminación sanguínea y al sistema nervioso central (SNC) (Bonifaz Trujillo, 2012; Méndez Fandiño et al., 2017).

### 2.3.5 Candidosis cutánea

Se manifiesta principalmente en los pliegues interdigitales de las manos y de los pies, inter y submamarios, axilar, umbilical e inguinal (en personas con obesidad). Se presenta en forma de placas eritematoescamosas, con fisuras o erosiones, vesículas, pústulas, costras hemáticas y en ocasiones dolor. Los principales factores ambientales que predisponen a ella son la maceración, el calor y la humedad, así como a nivel personal la obesidad y la diabetes (Palacios et al., 2011; Bonifaz Trujillo, 2012).



**Figura 7.** Candidosis Inguinal (Biasoli, 2013).



**Figura 8.** Candidosis interdigital de los pies (Biasoli, 2013).

### 2.3.6 Onicomycosis por *Candida*

Se sabe que *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* (dermatofitos) son los agentes etiológicos más frecuentes que causan onicomycosis; Sin embargo, actualmente se reporta que levaduras del género *Candida* se están convirtiendo en agentes comunes en las infecciones de las uñas en pacientes cuyo sistema inmunológico está comprometido. Su prevalencia depende del hospedador y se asocia

con el envejecimiento, enfermedades vasculares y a pacientes VIH positivos (Jimenez-gonzalez et al., 2015)

*Candida* spp posee habilidades para invadir la lámina ungueal y causar onicomicosis indistinguible de otras producidas por dermatofitos (Alvarado et al., 2014).

Afecta comúnmente las uñas de las manos; los factores de riesgo más importantes son la humedad persistente, la maceración, la manicura o pedicura y la enfermedad vascular. Afecta a todas las edades y sobre todo a las personas diabéticas (Palacios et al., 2011).



**Figura 9.** Onicomicosis por *Candida* (Biasoli, 2013).

### 2.3.7 Candidosis del área del pañal

La dermatitis irritativa por pañal (DPi) se origina en 1960 con la aparición de los pañales desechables, es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación en el área cubierta por el pañal, con una prevalencia entre 40 y 50%. El exceso de la humedad en el área genera un aumento en el coeficiente de fricción y en el pH cutáneo, dando como resultado una disrupción local de la función de la barrera cutánea. Ante la modificación del pH, las enzimas fecales atacan la piel incrementando el daño. La barrera dañada localmente es susceptible a una variedad de daños biológicos, químicos y físicos, que pueden causar o agravar la DPi. El curso clínico de la DPi es por episodios que pueden durar de 2 a 3 días. Si persiste más de 3 días a pesar de tratamiento estándar es frecuentemente que esté colonizado por *Candida*. Esta colonización se caracteriza por placas color rojo intenso, pápulas satélites, pústulas superficiales y afección de los pliegues (Sáez De Ocariz et al., 2017). En la figura 10 se observa un caso de candidosis del área del pañal y en la figura 11 un caso crónico (Bonifaz-Trujillo, 2012; Biasoli, 2013).



**Figura 10.** Candidosis del área del pañal (Biasoli, 2013).



**Figura 11.** Candidosis crónica asociada a dermatitis del área del pañal (Bonifaz-Trujillo, 2012).

### 2.3.8 Candidosis genital

En el aparato genital masculino es menos frecuente encontrar levaduras del género *Candida* (0 a 10%). Sin embargo, es posible encontrar levaduras en el pene de hombres cuyas parejas fueron colonizadas por *Candida* spp; estos casos suelen cursar asintomáticos o pueden presentar eritema y prurito transitorios posterior al coito (Pineda Murillo et al., 2015a), en la imagen 12 se muestra un caso de candidosis en el aparato genital masculino (Sánchez-Martín et al., 2019).

*Candida albicans* es el agente común causante de candidosis vaginal, sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la proporción de infecciones atribuidas a otros miembros del género, especialmente *C. glabrata*. Las infecciones vaginales por *Candida*, constituyen entre el 15 y 19% de las vaginitis presentadas en México, habiéndose incrementado las infecciones causadas por *Candida* no *albicans* (Azzam-W et al., 2002; Rivera-Sánchez et al., 2006), en la imagen 13 se observa un caso de candidosis vaginal (Bonifaz-Trujillo, 2012).

Los síntomas de candidiasis vaginal incluyen comezón, ardor, dolor, descarga vaginal anormal, dolor al coito, edema vaginal y eritema vulvar. La vulvovaginitis por *Candida* (VVC) es la infección más frecuente, que afecta el aparato genital de la mujer, ocurre comúnmente en edad reproductiva, del 40-75% de las mujeres con vida sexual activa experimentan candidosis vaginal sintomática, se observa mayormente entre los 20 y 30 años. Es frecuente en quienes usan anticonceptivos orales y en embarazadas durante el tercer trimestre (Azzam-W et al., 2002; Rivera-Sánchez et al., 2006).



**Figura 12.** Zona genital de un varón con candidosis (Sánchez-Martín et al., 2019).



**Figura 13.** Vulvovaginitis por *Candida* (Bonifaz-Trujillo, 2012).

### 2.3.9 Candidosis vulvovaginal

La vulvovaginitis es un proceso infeccioso común que ocurre en el tracto genital femenino, se caracteriza por dolor vulvovaginal, prurito y ardor, además de flujo y disuria. Los agentes causales pueden ser, protozoos como *Trichomonas vaginalis*, y hongos “*Candida spp*” (Azzam-W et al., 2002).

La candidosis vulvovaginal (CVV) es una de las enfermedades infecciosas con mayor prevalencia, es la segunda causa de vaginitis después de la vaginosis bacteriana. Cuando la CVV se repite frecuentemente, pasa a ser candidosis vulvovaginal recurrente (CVVR), se puede decir que la CVV se convierte en CVVR cuando una mujer presenta cuatro o más casos de vaginitis en un año (Sánchez-Martín et al., 2019).

El patógeno responsable más común es *C. albicans* (en el 90% de los casos aproximadamente), y la mayoría de los casos restantes son causados por *Candida glabrata*. En México, *C. albicans* se aísla principalmente de CVV. La conversión de *Candida* de comensal a patógeno es consecuencia directa de la combinación de factores inmunitarios dependientes del huésped y de la virulencia propia de *Candida*.

La vulvovaginitis por *Candida* ocurre cuando las especies de *Candida* penetran en el revestimiento de la mucosa de la vagina y causan una respuesta inflamatoria. Las células inflamatorias dominantes son células polimorfas nucleares y macrófagos.

Los síntomas aparecen antes del período menstrual de la paciente, se puede presentar secreción, que generalmente es gruesa y adherente, o con excoiaciones, disuria

"externa", picazón vaginal, ardor vaginal, hinchazón e irritación (Rivera-Sánchez et al., 2006; Jeanmonod & Jeanmonod, 2020).

La CVV, es responsable de un tercio de todos los casos de vulvovaginitis en mujeres en edad reproductiva, aumentando en el embarazo (García Heredia et al., 2006; Sánchez-Martín et al., 2019), ya que se producen cambios hormonales que predisponen con mayor frecuencia a la aparición de infecciones del tracto genital inferior (TGI), debido a los altos niveles de glucógeno y a la elevada carga hormonal, razón por la cual muchas mujeres sufren varias infecciones a lo largo del embarazo, especialmente en los últimos meses. Dichas infecciones están asociadas a un gran número de complicaciones ginecobstétricas, tales como parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo, endometritis postparto, enfermedad inflamatoria pélvica, retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Después del parto, los niveles hormonales cambian y las infecciones suelen desaparecer, ya que el medio vaginal no favorece el crecimiento de hongos. En los últimos años se realizaron varios estudios que demuestran que *C. albicans* es aún la especie más frecuente de la candidosis vulvovaginal en mujeres embarazadas, seguida por *C. glabrata* y *C. parapsilosis* (García Heredia et al., 2006; Duque et al., 2009).

## 2.4 Epidemiología

Las infecciones fúngicas sistémicas representan causas importantes de morbilidad y mortalidad. En los últimos 10 años, las especies NO- *albicans* han surgido como patógenos oportunistas importantes en los seres humanos y debido a mejores métodos de diagnóstico. Datos recientes manifiestan un cambio en la epidemiología, aunque *C. albicans* sigue siendo el agente causal más común, su incidencia está disminuyendo con la creciente prevalencia de otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, ya que se ha observado que estas representaron alrededor del 95% de las infecciones por *Candida*. En los 80's se estimaba que *C. albicans* constituía el 68% de los aislamientos de *Candida* de sitios distintos a la sangre en pacientes con cáncer, mientras que *C. tropicalis* representaba el 12%, *C. parapsilosis* el 10% y *C. glabrata* representó el 3.0% de los aislamientos. Entre el año 2000 y 2010 se reporta que la

mayoría de los casos de candidosis se relacionan a especies no *albicans* en candidosis oral, infecciones del tracto urinario y candidemia (Silva et al., 2012).

Es importante recalcar que existen variaciones significativas en los aislamientos de *Candida* spp. dependiendo de la región geográfica y el grupo de pacientes, ya que algunas especies NO-*albicans* presentan mayor prevalencia en comparación con *C. albicans* dependiendo del país. Se sabe que los aislamientos de *C. glabrata* son mayores en adultos que en niños y menor en recién nacidos, mientras que *C. parapsilosis* se ha convertido en un problema en recién nacidos, personas que reciben trasplantes y pacientes que reciben nutrición parenteral y *C. tropicalis* se relaciona a pacientes con neutropenia. La población con alto riesgo de infección nosocomial por *C. parapsilosis* son los lactantes de bajo peso al nacer ya que la piel o el tracto gastrointestinal es a menudo el primer paso en la patogenia de la candidiasis invasiva y los recién nacidos son particularmente susceptibles a estas infecciones, dado a la susceptibilidad a infecciones gastrointestinales, tratamiento a largo plazo con terapia intravenosa central o cateterismo del cordón umbilical, etc. Se aisló *C. parapsilosis* en el 23% de los recién nacidos sanos y en aproximadamente un tercio de los lactantes con candidiasis gastrointestinal y colonias orofaríngeas (Silva et al., 2012).

En cuanto a infecciones vaginales por *Candida* el 70% de las mujeres reportan haber tenido en algún momento de sus vidas. Alrededor del 8% de las mujeres sufren vulvovaginitis por *Candida* recurrente, siendo el patógeno responsable más común *C. albicans* con aproximadamente el 90% de los casos, y los casos restantes los causa *C. glabrata* (Pineda Murillo et al., 2015; Jeanmonod & Jeanmonod, 2020).

Los factores de riesgo relacionados a vulvovaginitis por *Candida* incluyen el aumento en las concentraciones de hormonas sexuales, como el estrógeno en el embarazo, que crea un ambiente rico en carbono para el desarrollo de *Candida*. En el embarazo la prevalencia de *Candida* aumenta de acuerdo con las semanas de gestación y tiene un incremento mayor en el tercer trimestre (Pineda Murillo et al., 2015; Jeanmonod & Jeanmonod, 2020).

Estudios en todo el mundo muestran que, a lo largo de los años, la incidencia de *C. albicans* ha disminuido del 70% al 50% y se reporta que tanto EEUU como en países europeos, la disminución de infecciones por *C. albicans* han sido sustituidos por

infecciones por *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* que han aumentado en otras regiones ( Yapar, 2014).

Hoy en día, debido a la amplia disponibilidad de tratamientos de venta libre, un gran número de personas ya no se presentan para recibir atención y recurren a la automedicación, complicando el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento, lo que origina resultados falsos negativos en los cultivos, así como un aumento en el número de levaduras que son resistentes a los fármacos antimicóticos (Pineda Murillo et al., 2015).

## **2.5 Tratamiento**

El tratamiento para la mayoría de las infecciones causadas por *Candida* dependerá del tipo de candidosis y del factor predisponente al que esté ligado; por lo que, en ocasiones se realiza de manera tópica, mientras que en otras situaciones será necesario el tratamiento por vía sistémica y por un periodo prolongado (Bonifaz Trujillo, 2012).

### **2.5.1 Tratamiento tópico**

Algunos son sencillos, cuyo objetivo es corregir el pH, por ejemplo, las soluciones ácidas (una cucharada de vinagre blanco en un litro de agua) son muy útiles para lavados vaginales, o soluciones básicas (solución saturada de bicarbonato de sodio) para hacer colutorios (para candidosis oral) (Bonifaz Trujillo, 2012).

Se pueden emplear toques de violeta de genciana al 1%, para los casos de candidosis oral, otras alternativas terapéuticas son polienos como la nistatina, la cual puede usarse en tabletas para la candidosis gastrointestinal, para las lesiones mucocutáneas se usa tópicamente en forma de ungüentos, cremas, óvulos, cremas vaginales y geles, en aerosol cada 4 a 6 horas (Bonifaz Trujillo, 2012).

El inconveniente de la nistatina es que la duración del tratamiento no debe ser menor a 14 días. Si el tratamiento se cumple, se alcanza hasta un 80% de éxito. En cuanto a las alternativas terapéuticas disponibles por azoles, encontramos los imidazoles tópicos que tienen buena acción para lesiones intertriginosas y en forma de geles y óvulos es útil para mucosas (Ciudad-reynaud, 2007; Bonifaz Trujillo, 2012).

El tiempo promedio de tratamiento de los azoles varía según sea el factor predisponente, por lo regular es entre 10 y 20 días, con una o dos aplicaciones por día (dependiendo del fármaco). Los más empleados son: bifonazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol y sertaconazol. (Ciudad-reynaud, 2007; Bonifaz Trujillo, 2012).

El tratamiento con estos antifúngicos logra curar el 80% de las CVV, sin embargo, puede generarse efectos secundarios como vómitos, diarreas, dolor abdominal, micción, calambres pélvicos, dismenorrea, rinorrea, dolor de cabeza, mareos, fiebre, escalofríos, ardor vaginal, escozor, picazón e irritación (Sánchez-Martín et al., 2019).

Otra alternativa de tratamiento es el ácido bórico, en cápsulas. Una cápsula de 600 mg insertada intravaginalmente en la noche durante dos semanas, usualmente es efectiva para eliminar las infecciones por *Candida*, y la recuperación suele ir de 80 a 95%, con las diferentes alternativas terapéuticas (Ciudad-reynaud, 2007).

### **2.5.2 Tratamiento sistémico**

Son la terapia de elección para la mayoría de las candidosis, pero se deben emplear en casos muy extensos, crónicos y resistentes a tratamientos tópicos. El ketoconazol se recomienda para candidosis de piel y mucosas, en adultos la dosis es de 200 a 400 mg/día y en niños mayores de tres años 3 mg/día (Ciudad-reynaud, 2007; Bonifaz Trujillo, 2012).

Para candidosis vaginal se sugiere usar Ketoconazol 400 mg/día en un tiempo promedio de 5 a 10 días. Pacientes diabéticas o inmunosuprimidas se requiere continuar por más tiempo.

El mecanismo de acción de los azoles consiste en la inhibición de la síntesis del ergosterol lo que provoca un cambio en la composición de la membrana del hongo que está formada por lípidos, alterando su permeabilidad y provocando una destrucción por un cambio osmótico. En la tabla 1 se muestran los principales fármacos para combatir la candidosis.

**Tabla 1:** Antimicóticos usados para combatir la candidosis (Ciudad-reynaud, 2007; Bonifaz Trujillo, 2012; Sánchez-Martín et al., 2019).

Antimicótico	Descripción
Itraconazol	Dosis en adultos de 100 a 200 mg/día, en candidosis vaginal duplicar durante 3 a 5 días. Es uno de los fármacos más efectivos en candidosis de las uñas al administrarse 200 mg/ día por 2 a 3 meses.
Fluconazol	Dosis única de 100 a 150 mg, más de 85% de los casos logran una resolución, también es posible administrarlo por vía intravenosa. En niños las dosis pueden variar de 3 a 6 mg/día entre niños de 6 y 10 años una sola dosis de 50 mg. Varias especies de <i>Candida</i> , como <i>C. glabrata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. krusei</i> , con facilidad adquieren resistencia.
Voriconazol	Útil para casos graves de candidosis o en casos de cepas resistentes a fluconazol ( <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. dubliniensis</i> ). Se usa por vía intravenosa y la dosis en las primeras 24 horas es de 6 mg cada 12 horas. Este fármaco es de uso en pacientes inmunodeprimidos o con trasplantes.
Posaconazol	Se maneja en forma de suspensión oral y se sugiere para adultos una dosis de 800 mg/día, repartida en dos tomas.
Ravuconazol	Tiene buena actividad <i>in vitro</i> frente a la mayoría de las cepas de <i>Candida</i> . En modelos animales ha mostrado más efectividad que el itraconazol y fluconazol y en estudios con humanos el Ravuconazol 400 mg/día para el tratamiento de esofagitis por <i>C. albicans</i> en pacientes inmunocomprometidos se encontró que el 86% de los pacientes tuvieron curación total.
Anfotericina B	Se emplea cuando el paciente no responde a los azoles, como en pacientes neutropénicos. La dosis utilizada es de 0.25-0.75 mg/kg de peso (en los casos muy graves se puede usar dosis de 1-1.5 g/kg/día), aplicados tres veces por semana. Es importante mencionar que <i>C. lusitaniae</i> es resistente a la anfotericina B, y que <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. krusei</i> pueden tener una sensibilidad intermedia a este fármaco.
Caspofungina	Primera equinocandina, actúa a nivel de la pared celular fúngica al inhibir la 1,3-β-D-glucano sintetasa, se usa por vía intravenosa y se recomienda a dosis de 50 mg/día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica del paciente.
Micafungina	Considerado uno de los mejores antimicóticos sistémicos para neonatos y niños. La dosis recomendada en pacientes con peso mayor a 40 kg, 100 mg/día, en pacientes con peso menor a 40 kg, se sugiere una dosis de 2-4 mg/kg/día.
Anidulafungina	Se recomienda solo en adultos; se debe iniciar con una dosis única de 200 mg/día y seguir con dosis de 100 mg/día.

Si la sintomatología clínica persiste luego del tratamiento, las pruebas diagnósticas deben ser repetidas, con la finalidad de confirmar el diagnóstico inicial y para estar seguros de la ausencia de otras condiciones patológicas que pudieran estar condicionando la infección micótica y durante el tratamiento se debe de suspender la actividad sexual, especialmente si esta es realizada con condones (Ciudad-reynaud, 2007; Bonifaz Trujillo, 2012; Sánchez-Martín et al., 2019).

El uso indebido de antimicóticos para el tratamiento de la candidosis sin tener un diagnóstico preciso provoca un importante problema de salud pública, provocando resistencias a los hongos favoreciendo la aparición de la enfermedad y un retraso en el diagnóstico correcto (Sánchez-Martín et al., 2019).

## **2.6 Resistencia**

Diversos estudios reportan que las especies de *Candida* en la última década han aumentado la resistencia a los tratamientos, de manera que la incidencia por otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* ha aumentado notablemente. La resistencia intrínseca ocurre cuando ningún integrante es sensible al fármaco. Se denomina resistencia primaria cuando un organismo es resistente al fármaco antes de su exposición, mientras que la resistencia secundaria ocurre en respuesta a la exposición al fármaco (Sánchez-Martín et al., 2019).

El creciente uso de medicamentos antimicóticos de venta libre, principalmente basados en azoles, sin un diagnóstico preciso de la existencia de una infección por *Candida* spp. o sin identificar las especies de *Candida*, fomentan la existencia de resistencia de los hongos con lo que se favorece la aparición de la enfermedad (Sánchez-Martín et al., 2019).

Se ha reportado que *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* y *C. glabrata* presentan resistencia intrínseca al fluconazol y resistencia cruzada a otros azoles así también se reporta que *C. parapsilosis* en los últimos años ha desarrollado resistencia a compuestos azólicos de uso común (Camacho-Cardoso et al., 2017).

El voriconazol se usa en los casos de candidosis donde las cepas son resistentes a fluconazol, sin embargo, un estudio demostró que sólo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C.*

*guilliermondii*, *C. kefyr* fueron sensibles, *C. tropicalis* comienza a mostrar sensibilidad intermedia y *C. glabrata* presentó resistencia en relación a otros antimicóticos.

*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* y *C. lusitaniae* son resistentes de manera intrínseca a la anfotericina B ( De Bedout et al., 2003; Bonifaz Trujillo, 2012; Castrillo Rivera et al., 2013; García & Hernández Valles, 2013).

*Candida* tiene dos formas de desarrollo, de vida libre y en biopelícula. La forma de desarrollo en biopelícula confiere a los microorganismos una gran resistencia a los agentes antifúngicos. Esto es una de las causas de que los tratamientos antimicóticos fracasen habitualmente (Castrillo Rivera et al., 2013; Del pozo & Cantón, 2016).

### **2.6.1 Biopelícula o biofilm**

El 65% de las infecciones humanas se relacionan con la formación de biopelículas, ya que proceden como un reservorio de infecciones, éstas son complicadas de eliminar y se relacionan con infecciones urinarias recurrentes. *Candida* spp representan una carga relevante de infecciones en pacientes hospitalizados en vista de que las infecciones por candidosis se asocian con la formación de biopelículas sobre catéteres, prótesis cardiacas, prótesis dentales, entre otros dispositivos biomédicos, favoreciendo las infecciones asociadas a la atención de la salud (Castrillo Rivera et al., 2013)

Las especies de *Candida* son organismos patógenos que día con día tienen mayor relevancia en infecciones en pacientes hospitalizados. *Candida* presenta un desarrollo de vida libre (forma planctónica) y en biopelícula. Una biopelícula es una comunidad de microorganismos adheridos a una superficie y englobados por una matriz extracelular. La presencia de estas biopelículas es la base para que la infección persista, confiriendo a los microorganismos mayor resistencia a los antimicóticos. La formación y el crecimiento de las biopelículas fúngicas depende de varios factores, como lo es el medio (con o sin suero, saliva, orina, etc.), la superficie en la que se desarrollan (abiótica o biótica), la especie de *Candida* involucrada, al igual que la cepa (no todas las cepas pueden desarrollar biopelículas *in vivo*) y de la causa clínica (infecciones invasivas, cutáneas, ambientales, etc.) (Del pozo & Cantón, 2016).

Las biopelículas que mayormente se han investigado son las de *C. albicans*, están constituidas por una compleja red de células levaduriformes, hifas y pseudohifas

interconectadas con una matriz extracelular conformada por numerosas biocapas. La matriz extracelular tiene como componente principal carbohidratos (32.2% glucosa, 5% proteínas, 3.3% hexosaminas, 0.5% fósforo y el 0.1% ácido úrico) (Del pozo & Cantón, 2016).

Las biopelículas de *Candida parapsilosis* están constituidas por agregados de células levaduriformes y pseudohifas. La matriz presenta una gran cantidad de carbohidratos (61%) y pocas proteínas (5.1%). Las biopelículas de *C. tropicalis* están constituidas por hifas y pseudohifas más compactas que las de *C. parapsilosis*. El componente principal con un 27,4% de la matriz extracelular son las hexosaminas, Contiene proteínas en un 4.3% y carbohidratos en 2.46%.

*Candida glabrata* no forma filamentos por lo que sus biopelículas están constituidas por grupos de células levaduriformes integradas en la matriz extracelular, con menos biomasa y actividad metabólica. La matriz extracelular contiene un 2.27% de proteínas y 43% de carbohidratos (Del pozo & Cantón, 2016).

La mayoría de los estudios llevados a cabo se enfocan en biopelículas bacterianas, y menos a las biopelículas fúngicas. En cambio, actualmente, por el número de infecciones fúngicas su estudio ha presentado una mayor importancia. El entendimiento del desarrollo de las biopelículas fúngicas, así como su composición es fundamental para implementar planes preventivos o terapéuticos (Castrillo et al., 2013; Del pozo & Cantón, 2016).

## **2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico de candidosis se puede realizar mediante diversos métodos: examen directo, cultivo, histopatología, detección de anticuerpos, detección de antígenos, amplificación de DNA y para su tipificación pruebas inmunológicas, bioquímicas y moleculares (De Bedout et al., 2003).

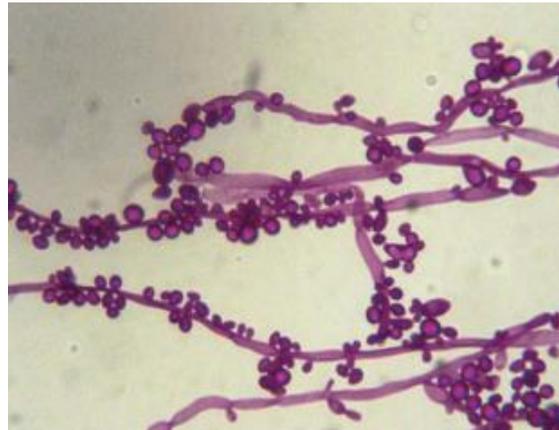
### **2.7.1 Examen directo**

Es una de las pruebas de diagnóstico más utilizadas en la actualidad, sobre todo en clínicas u hospitales de bajos recursos que no cuentan con equipos más especializados. La muestra obtenida se coloca en el portaobjetos con cubreobjetos

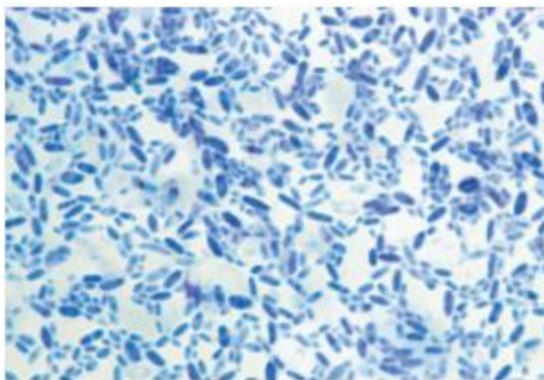
colocando un aclarante, como puede ser hidróxido de potasio (KOH) de 10 a 20% que disuelve las células cutáneas manteniendo intactas las células de *Candida*, permitiendo la visualización de pseudohifas y las células de la levadura, en la figura 15 se muestra un ejemplo de una muestra de *Candida* en KOH al 10%. También se pueden realizar tinciones como Gram, Wright, Giemsa, azul de metileno, PAS e incluso Papanicolaou, en la figura 16 se observa una muestra de *C. tropicalis* en PAS, en la imagen 17 se observa una muestra de *C. parapsilosis* en tinción simple con azul de metileno y en la imagen 18 se observa una muestra de *C. albicans* en tinción de Gram. En el microscopio se observan cúmulos de blastoconidios de aproximadamente 2 a 4  $\mu\text{m}$  de diámetro y pseudohifas cortas o largas e hifas verdaderas, que determinan el estado patógeno y virulento de la levadura (Bonifaz Trujillo, 2012; Sánchez-Martín et al., 2019).



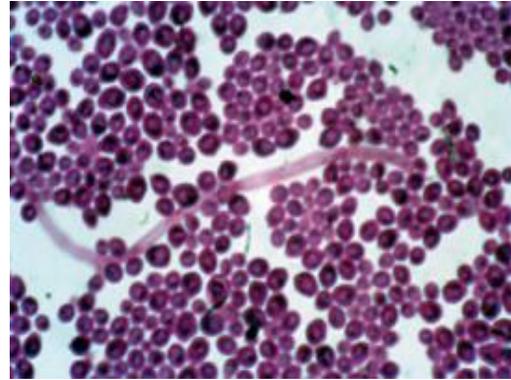
**Figura 15.** Examen directo de candidosis en KOH al 10% (X40) (Bonifaz Trujillo, 2012).



**Figura 16.** Examen directo de *C. tropicalis* en KOH en (PAS X100) (Bonifaz Trujillo, 2012).



**Figura 17.** *Candida parapsilosis* en tinción simple con azul de metileno (x1.000) (Linares et al., 2007).



**Figura 18.** *Candida albicans* en tinción de Gram (x1.000) (Linares et al., 2007).

### 2.7.2 Histopatología

Esta técnica de diagnóstico solo se utiliza en casos cutáneos profundos, se reportan procesos granulomatosos acompañado de blastoconidios y pseudohifas que se resaltan con tinciones especiales de PAS y Grocott (Bonifaz Trujillo, 2012).

### 2.7.3 Cultivos

Hay casos en los que se requiere realizar un cultivo como es el caso de muestras de uñas, piel, sangre, líquido cefalorraquídeo entre otras en las que no es habitual encontrar especies de *Candida* y al haber desarrollo de pseudohifas de estas indica infección, para esto se utiliza un asa micológica estéril o un hisopo estéril según sea el tipo de muestra sobre la superficie infectada, después se siembra sobre un medio de cultivo y se mantiene en incubación de 24-48 horas a 37 °C, permitiendo el desarrollo de las colonias de las levaduras (Sánchez-Martín et al., 2019).

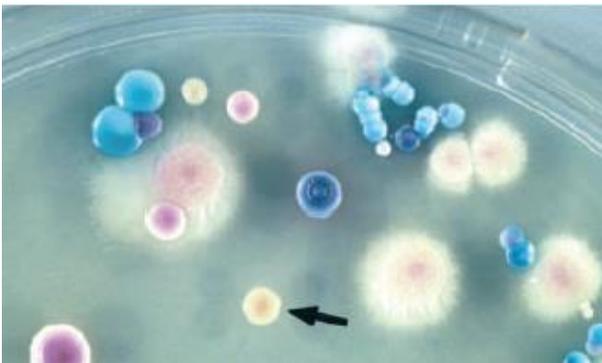
*Candida* spp, crece en medios de cultivo como Sabouraud, gelosa sangre, infusión de cerebro y extracto de levadura. *C. albicans* y *C. dubliniensis* crecen inclusive en medios con antibióticos (cloranfenicol), mientras que *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. zeylanoides* son inhibidas por la cicloheximida. Las características de las colonias en los medios son similares, crecen de 2 a 3 días a 28 o 37°C, dando colonias blanquecinas, lisas (en ocasiones rugosas), húmedas, opacas y se puede observar pseudomicelio y micelio dentro del agar, en la imagen 19 se observa el crecimiento de *C. albicans* en Sabouraud. El medio Biggy es selectivo para el género *Candida*, ya que contiene citratos que eliminan la microbiota bacteriana, dando una coloración a las colonias de *Candida* que van de café claro a oscuro, y las hace distinguibles de otros hongos levaduriformes como se muestra en la imagen 20 (Bonifaz Trujillo, 2012).

Existen medios de cultivo cromogénicos que permiten realizar una identificación a partir del primer aislamiento como es el medio CHROMagar-Candida, que está hecho a base de sales cromógenas y enzimas, que permiten el desarrollo de las especies *Candida* más comunes formando colonias de diferentes colores: *C. albicans* (verde-claro); *C. dubliniensis* (verde-oscuro); *C. tropicalis* (azul-gris); *C. krusei* (rosa pálido); *C. glabrata* (rosa intenso); *Candida* spp. (blanco-crema), en las imágenes 21 y 22 se pueden

observar especies de *Candida* en medio CHROMagar-Candida. Otros medios comerciales cromogénicos son Candiselect-4 y Candida-ID, que permiten la identificación primaria de las especies más importantes de *Candida* (Bonifaz Trujillo, 2012).



**Figura 19.** Cultivo de *Candida albicans* en Sabouraud, **Figura 20.** y Biggy-Nickerson (Bonifaz-Trujillo,



**Figura 21.** Crecimiento en CHROMAgarCandida de *C. albicans* (verde) *C. tropicalis* (azul), *C. krusei* (rosa y rugosa), *C. parapsilosis* (rosácea-lisa) (Linares et al., 2007).



**Figura 22.** Cultivo de especies de *Candida* en medio CHROMCandida. **A** *C. albicans*; **B** *C. krusei*; **C** *C. tropicalis*; **D** *C. parapsilosis*; **E** *C. glabrata* (Bonifaz-Trujillo, 2012).

#### **2.7.4 Pruebas inmunológicas**

Estas pruebas son un instrumento útil cuyo fundamento es la detección de antígenos o anticuerpos a través de pruebas de inmunofluorescencia, un ejemplo de estas es la intradermorreacción a la candidina: Estas son de tipo monovalente (de *C. albicans*) o polivalente (de diversas especies de *Candida*). Las pruebas de intradermorreacciones se utilizan para valorar diversas funciones cutáneas, principalmente para determinar la hipersensibilidad retardada. La hipersensibilidad retardada (HSR) se refiere a la respuesta inmunitaria de tipo celular, ésta depende de linfocitos T CD4+ funcionales, estas pruebas se usan para evaluar la inmunidad celular en pacientes en quienes se sospecha cursan con una infección. La dosis empleada es una décima de antígeno aplicada vía intradérmica, a las 48 horas más de 5 mm de induración y eritema, se considera positiva (Bonifaz Trujillo, 2012).

Otro ejemplo de pruebas inmunológicas son las serológicas, éstas son las más utilizadas, cuentan con una precipitación que detecta el complejo Ag-Ac que se precipita espontáneamente o por centrifugación cuando la proporción de Ags y Acs de la mezcla es equivalente, fijación de complemento que mide la cantidad de anticuerpos consumidores de complemento (o que lo fijan) de una muestra de suero o LCR, y la técnica de inmunofluorescencia directa o indirecta, la fluorescencia se presenta en ciertas moléculas cuando son irradiadas con energía electromagnética de longitud de onda, emiten radiación de longitud de onda característica que permite su cuantificación, y se observa bajo microscopio de luz ultravioleta, esta técnica se utiliza en la detección de autoanticuerpos y anticuerpos contra antígenos de superficie de células y tejidos. En la inmunofluorescencia directa se tiene la limitación del marcaje con un fluorocromo de cada uno de los anticuerpos necesarios para cada una de las sustancias a investigar. Para la inmunofluorescencia indirecta se trata el tejido o células con antisueros anti-antígeno producidos seguido de antioinmunoglobulinas marcadas con un fluorocromo (Bonifaz Trujillo, 2012).

#### **2.7.5 Pruebas bioquímicas**

Estas pruebas se fundamentan en la detección de la actividad enzimática específica de la levadura hidrolizando el colorante específico del sustrato en presencia de un

indicador enzimático, un ejemplo de estas pruebas es el auxonograma que es una prueba bioquímica de identificación fenotípica que se basa en las propiedades de cada especie de levadura para asimilar distintos carbohidratos. Para llevarse a cabo se necesitan varios carbohidratos en los cuales se inoculará a la levadura y se incubarán de 24-48 horas, posteriormente se observará la capacidad metabólica frente a cada carbohidrato, y finalmente con algoritmos previamente establecidos se realiza la identificación de la especie de *Candida* de la muestra analizada (Linares et al., 2007; Bonifaz Trujillo, 2012).

Otro ejemplo de pruebas bioquímicas es el zimograma que busca la capacidad que tiene la levadura para fermentar diferentes carbohidratos, esto se observa mediante el viraje del pH y la producción de gas en la cámara de reacción (Bonifaz Trujillo, 2012).

Una de las pruebas bioquímicas usadas mayormente es la galería API 20 cuenta con 20 pocillos con sustratos deshidratados que hacen posible llevar a cabo las pruebas de asimilación. Los pocillos se inoculan con un medio semisólido y las levaduras sólo se reproducen si son capaces de utilizar el sustrato correspondiente (Linares et al., 2007; Bonifaz Trujillo, 2012).

### **2.7.6 Pruebas moleculares**

En la actualidad se han desarrollado y aplicado los procedimientos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, polymerase chain reaction) y sus variantes. Estas técnicas al someterse a ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento permiten la síntesis del ADN; al calentarse lo suficiente en la etapa de desnaturalización las cadenas de ADN se separan proporcionando los moldes de cadena sencilla, para después pasar por un proceso de enfriamiento en el que los oligonucleótidos puedan unirse a sus secuencias complementarias en el molde de ADN de cadena sencilla, y finalmente en la etapa de extensión dónde la temperatura de la reacción se eleva para que la Taq polimerasa extienda los cebadores y sintetice nuevas cadenas de ADN. Los resultados de esta técnica superan a los procedimientos convencionales en tiempo, sensibilidad y especificidad, lo que puede originar un tratamiento más efectivo que colabore con la recuperación del paciente (Camacho-Cardoso et al., 2017; Torcoroma García et al., 2017).

Las enfermedades infecciosas como candidosis se deben diagnosticar por técnicas de PCR multiplex que pueden amplificar múltiples secuencias blanco de manera específica y sensible en una sola reacción rápida para poder identificar especies de *Candida* (Camacho-Cardoso et al., 2017).

El PCR y sus diversas variantes proporcionan una herramienta para la identificación a nivel de especie de patógenos infecciosos de interés clínico, lo que representa un punto de inflexión en el diagnóstico y el tratamiento clínico de las infecciones fúngicas, con ventajas como la facilidad de uso, rapidez, especificidad y alta sensibilidad. El PCR en la actualidad está reemplazando a los métodos de diagnóstico microbiológicos convencionales convirtiéndose en la prueba estándar para detectar especies de *Candida* responsables de varias infecciones (Camacho-Cardoso et al., 2017; Torcoroma García et al., 2017).

### III. ANTECEDENTES

En 2010 San-Blasa & Burger en su revisión que lleva por nombre Investigación micológica médica experimental en América Latina: un panorama general 2000-2009, reportan que Brasil presenta un alto número de casos graves de micosis sistémicas con un número de muertes por candidosis del 16.3% entre 2005 y 2006, esto debido a factores socioeconómicos.

De 1958 publicaciones encontradas en los buscadores PubMed e ILCAS con las palabras clave “micosis+pais” con fecha de enero 2000-diciembre2009 en países latinoamericanos, 280 de esas publicaciones correspondieron a México.

En Monterrey, México se registró un porcentaje de especies de *Candida* de aislamientos del torrente sanguíneo del: 31.9% de *C. albicans*, 37.9% de *C. parapsilosis*, 14.8 de *C. tropicalis* y 8% de *C. glabrata* (San-blas & Burger, 2011).

Santolaya y colaboradores en 2013 en su artículo Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina, informan que niños y adultos de 23 hospitales en 8 países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Honduras, México y Venezuela) entre noviembre de 2008 y octubre 2010, 302 (40%) de los 752 aislamientos clínicos fueron pacientes menores de 18 años

De los 302 casos de candidemia, 89 (29%) ocurrieron en recién nacidos. Las especies que se aislaron principalmente en niños recién nacidos fueron *C. albicans* 44%, *C. parapsilosis* 27%, *C. tropicalis* 15%, y *Candida guilliermondii* 5%. En cuanto a niños entre 1 y 18 años fueron *C. albicans* 36%, *C. parapsilosis* 26%, *C. tropicalis* 15% y *Candida guilliermondii* 13%.

Se reporta una mortalidad global del 41% en recién nacidos, 26% en niños de 1 mes a 1 año, 24% en niños de 1 a 12 años, y 35% en pacientes entre 13 y 18 años (María E. Santolaya et al., 2013).

Quindós en 2014 en su artículo Epidemiología de la candidemia y la candidiasis invasiva. Un rostro en continuo cambio reporta que, en los últimos años, varios hospitales informan cambios significativos graduales en la patogenia de la candidosis invasiva en diferentes poblaciones y entornos hospitalarios de los cuales *C. albicans*

persiste como la especie predominante en los estudios reportados, con incidencias que van desde el 11.5% en Turquía, 32% en México y Taiwán a más del 60%. En México entre 2004-2007 se reportaron 398 aislamientos, de los cuales 31.9% correspondieron a *C. albicans*, 37.9% a *C. parapsilosis*, 14.8% a *C. tropicalis*, 8% a *C. glabrata* y 2.7% a *C. krusei* (Quindós, 2014).

Reyes-Montes y colaboradores en 2017 publicaron una revisión sistemática realizada de enero del 2005 a diciembre del 2015 para conocer la prevalencia de candidosis superficial e invasiva en México usando los buscadores PubMed, Medline y Google Scholar, encontrando que 2096 de 4103 con sospecha de candidosis superficial presentaron dicha micosis correspondiente al 51.5%.

Se reporta también que la forma clínica más común encontrada fue candidosis genital con un 47.81%, seguida de candidosis oral con un 36.26%, onicomycosis con 14.65% e infecciones cutáneas con 1.29% (Reyes-montes et al., 2017).

En cuanto a los datos de candidosis genital se reporta que la especie aislada con mayor frecuencia con un 71.36% fue *C. albicans*, seguida de *C. krusei* con 13.77%, *C. tropicalis* con 8.18%, *C. glabrata* con 5.89% y finalmente el complejo *C. parapsilosis* con 0.8%. En los casos de balanitis y balanopostitis se aisló con mayor frecuencia *C. albicans* seguida de *C. glabrata* y un caso de infección mixta de *C. albicans* y *C. glabrata* (Reyes-montes et al., 2017).

En candidosis oral, se reportaron diferentes poblaciones en los que se incluía niños y adolescentes con VIH y sin VIH, pacientes con cáncer, pacientes diabéticos, niños desnutridos y personas de la comunidad tarahumara. En Candidosis oral la especie que se aisló con mayor frecuencia fue *C. albicans* con 77.24% seguida de *C. glabrata* con 13.16%, *C. tropicalis* con 5.13%, *C. krusei* con 3.29%, complejo *C. parapsilosis* con 0.79%, *C. kefyr* 0.26% y *C. famata* con 0.13% (Reyes-montes et al., 2017).

Con respecto a onicomycosis por *Candida* los aislamientos fueron principalmente en uñas de mujeres adultas asociado a diabetes, lesiones, trastornos circulatorios, el uso de corticosteroides y el uso de uñas postizas la especie más común fue *C. albicans* con 45.27%, Complejo *C. parapsilosis* con 24.76%, *C. tropicalis* con 7.17%, *C. guilliermondii* con 6.84%, *C. glabrata* con 5.21%, *C. famata* con 3.58%, *C. lipolytica* con 1.63%, *C.*

*krusei* con 1.63%, *C. zeylanoides* con 0.98%, *C. dubliniensis* con 0.65%, *C. lusitaniae* con 0.65%, *C. kefyr* con 0.65%, *C. lambica* con 0.65% y *C. intermedia* con 0.33%, asimismo se reportó un caso de infección mixta causada por *C. albicans*, complejo *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. El complejo *C. parapsilosis* predominó en las uñas de los pies, a pesar de que según la literatura la especie más común en las uñas era *C. albicans* (Reyes-montes et al., 2017).

Con relación a candidosis cutánea solo se informaron casos de dermatitis del pañal siendo *C. albicans* la especie más frecuente con un 88.89%, seguido del complejo *C. parapsilosis* con 7.41% y *C. glabrata* con 3.70% (Reyes-montes et al., 2017).

Cabe mencionar que la identificación de los aislados de *Candida* se realizaron por métodos convencionales: cultivo, prueba de KOH (10-20%), tubo germinal, API y Sistemas ID, CHROMagar, formación de clamidoconidias y crecimiento a 45°C (Reyes-montes et al., 2017).

De acuerdo con los datos disponibles en los anuarios de morbilidad 1984 -2019 de la Dirección General de Epidemiología (DGE) y la secretaría de salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el 2019 se reporta que, en la población femenina, el estado con un número mayor de casos reportados es Tamaulipas, con una incidencia general de 1091.42 por cada 100,000 habitantes mayores de 10 años. Para el estado de Tamaulipas, el grupo de edad en mujeres que presenta la incidencia más alta es 60-64 años con una incidencia de 3530.29, seguida del grupo de edad de 45-49 años con una incidencia de 2306.98 y el grupo de edad de 50-59 años con una incidencia de 1626.30. Con respecto a la población masculina, se reporta una incidencia general de 93.45 por cada 100,000 habitantes mayores de 10 años, siendo de 45-49 el grupo de edad con mayor incidencia (264.97), seguida del grupo de edad de 50-59 años con una incidencia de 198.53 y el grupo de edad de 60-64 años con incidencia de 142.53.

El segundo estado con mayor número de casos en población femenina es Zacatecas, con una incidencia general de 619.22 por cada 100,000 habitantes mayores de 10 años, el grupo de edad que presenta la incidencia más alta es 20-24 años con una incidencia de 1142.66, seguida del grupo de edad de 25-44 cuya incidencia es 860.88 y el grupo de edad de 45-49 con incidencia de 818.27.

Para la población masculina el segundo estado con mayor incidencia general (88.32) es Sinaloa, siendo 60-64 años el grupo de edad con mayor incidencia (319.18), seguido del grupo de edad de 45-49 años con una incidencia de 194.40 y el grupo de edad de 20-24 años con incidencia de 175.25.

El tercer estado en el que se reportan mayor número de casos en población femenina es Nayarit con una incidencia general de 536.37 por cada 100,000 habitantes mayores de 10 años. El grupo de edad que se reporta con mayor incidencia (1108.48) es de 20-24 años, seguido del grupo de edad de 25-44 años con una incidencia de 666.89 y el grupo de edad de 45-49 637.03, mientras que en población masculina la incidencia general es de 46.09, estando de 45-49 años el grupo de edad con mayor incidencia (90.28), seguido del grupo de edad de 20-24 años con incidencia de 76.63 y del grupo de edad de 60-64 años con incidencia de 55.95.

En cuanto al estado de Morelos en población femenina, la incidencia general que se reporta es de 237.92 por cada 100,000 habitantes mayores de 10 años, siendo de 20-24 años el grupo de edad que reporta mayor incidencia (541.15), seguido del grupo de edad de 25-44 años con una incidencia de 373.30 y del grupo de edad de 45-49 años con una incidencia de 331.78 y en población masculina reporta una incidencia general de 26.82, teniendo como grupo de edad con mayor prevalencia (78.65) de 45-49 años, seguido del grupo de edad de 20-24 años con incidencia de 35.87 y del grupo de edad de 50-59 años con incidencia de 35.17.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Las especies de *Candida* pueden ocasionar diversas infecciones, oral, cutánea, genital, en el torrente sanguíneo, etc. afectando diferentes grupos de población, como pacientes con VIH, diabéticos, o pediátricos, por mencionar algunos. Desde los 80's se consideraba a *C. albicans* el agente causal más común de candidosis y el microorganismo causante de la mayoría de las infecciones micóticas y aunque sigue siendo la especie predominante, ha habido un cambio epidemiológico considerable en las últimas décadas. Algunas especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* han surgido como una causa importante de candidosis, ya que el uso de antimicóticos sin una identificación precisa de las especies de *Candida* que provocan la infección, resultan en un tratamiento ineficaz y un desarrollo de resistencia de los hongos a este, provocando el incremento en la incidencia por otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. krusei*.

Además, hay una distribución diferente de estas especies en relación con las características de los pacientes, por lo que es necesario realizar una revisión de la información oficial de la secretaria de salud y una revisión sistemática de los artículos publicados para determinar el incremento de las especies de *Candida* no *albicans* en México, aisladas en diferentes tipos de muestras y población, para así establecer que especies están tomando relevancia en los últimos 10 años, además, es requerido implementar técnicas moleculares que logren la identificación de *Candida* spp. que permitan mejorar la atención al paciente, y dar acceso a un diagnóstico preciso previniendo así complicaciones, por lo que se propone una alternativa metodológica para identificar especies de *Candida*.

## V. HIPÓTESIS

Las especies de *Candida* no *albicans* tienen más del 50% de los aislamientos y su frecuencia cambia según el sitio anatómico del que se aísla.

## VI. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo general

Analizar sistemáticamente la literatura para evaluar las especies de *Candida* no *albicans* en México y determinar la incidencia de candidosis urogenital en hombres y mujeres por grupos de edad del año 2003 al 2019.

### 6.2 Objetivos particulares

1. Estimar la incidencia de candidosis urogenital en hombres y mujeres por grupos de edad del 2003 al 2019.
2. Indagar en la información de los artículos publicados para establecer el porcentaje de las especies de *Candida* en México del año 2011 al 2021.
3. Proponer de una alternativa metodológica para la detección de las especies de *Candida*.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 Estrategia metodológica general

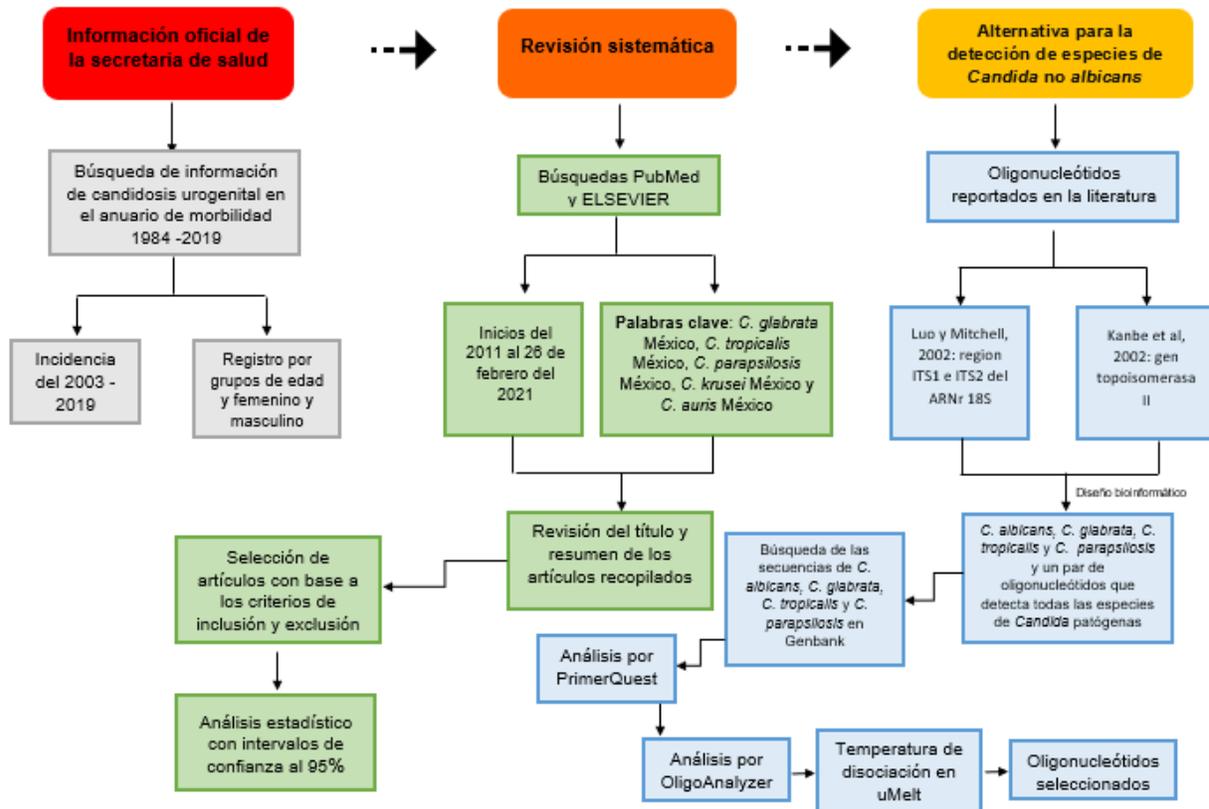


Figura 23. Mapa de la estrategia del estudio.

## 7.2 Revisión de la información oficial de la secretaria de salud

Se realizó una búsqueda de información sobre candidosis urogenital en la página de la dirección general de epidemiología de la secretaría de salud, estos datos se obtuvieron al consultar el compendio del anuario de morbilidad 1984 -2019 (anexo 1).

Se obtuvo la incidencia registrada del año 2011 al año 2019, el rango de edad que se estableció fue con la finalidad de comparar los resultados obtenidos con respecto a la revisión sistemática con metaanálisis de los artículos seleccionados de los buscadores PubMed y ELSEVIER, cabe resaltar que los datos reportados del año 2011 al año 2019 se encuentran clasificados por grupos de edad y por femenino y masculino.

Se realizó un análisis de regresión lineal de la incidencia general de la población femenina y masculina y de los grupos de edad que sobresalieron con incidencias relevantes se realizó un análisis más detallado. Cabe mencionar que a partir del año 2013 ya no se reportan los datos de candidosis urogenital en menores de 10 años.

Cabe resaltar que usando el programa Excel a cada gráfica se le realizó un análisis de regresión lineal dónde la letra  $m$  en la ecuación  $y=mx+b$ , muestra la cantidad en que se incrementa o disminuye el valor de la variable “y”, cuando la “x” aumenta una unidad, permitiendo comprender que la pendiente de una línea recta es una medida de cómo cambia la variable “y” (dependiente), cuando se presenta un cambio unitario en la variable “x” (independiente); lo que nos determina si la incidencia de candidosis urogenital aumenta o disminuye conforme pasan los años. También se determinó el valor del coeficiente de determinación ( $r^2$ ), ésta es una medida estadística que indica el grado de efectividad que tiene la variable independiente en explicar la variable dependiente. Un  $r^2$  igual a 1 indica un ajuste lineal perfecto y un valor de cero indica la no representatividad del modelo lineal, lo que significa que el modelo no explica nada de la variación total de la variable Y. Este coeficiente evalúa el modelo lineal de regresión para obtener conclusiones válidas sobre su grado de ajuste al conjunto de observaciones.

Dado a que en la revisión de la información oficial de la secretaria de salud solo se reporta la enfermedad, mas no se hace una identificación de especies de *Candida* se procedió a realizar una revisión sistemática con metaanálisis de artículos publicados

sobre la identificación de especies de *Candida* en casos confirmados de candidosis en dos buscadores.

### **7.3 Revisión sistemática**

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed y ELSEVIER, con fechas desde inicios del 2011 al 26 de febrero del 2021 con las palabras clave *C. glabrata* México, *C. tropicalis* México, *C. parapsilosis* México, *C. krusei* México y *C. auris* México (En el anexo 2 se muestra la tabla con los artículos encontrados por buscador con cada palabra clave). Se incluyeron artículos publicados tanto en el idioma inglés como en español.

La revisión sistemática y metanálisis se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) que tiene la finalidad de mejorar los aspectos conceptuales tanto de la metodología (identificación de estudios, extracción de datos, calidad de los estudios utilizados, riesgo de sesgos, etc.), así como también en la mejora de interpretación de resultados discusión y conclusión para una correcta elaboración de una revisión sistemática con metaanálisis, para ello facilita una lista de 27 ítems de la declaración PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

#### **7.3.1 Los criterios de inclusión y exclusión**

Los artículos incluidos en la revisión sistemática cumplieron con los siguientes criterios:

1. Estudios que tenían definido el tipo de población incluida (pacientes con VIH, diabéticos, neonatos, etc).
2. Estudios que reportaban en el tipo de muestra analizada (vaginal, sangre, orina, etc).
3. Estudios que mencionaban el tamaño de la muestra (numeró de muestras analizadas por artículo).
4. Estudios que reportaban aislamientos de al menos 2 especies de *Candida*.
5. Estudios que mencionaban el tipo de prueba utilizada para identificar a *Candida* spp.

Los estudios que cumplieron con los siguientes criterios, se excluyeron del análisis:

1. Estudios duplicados.
2. Estudios que eran revisiones sistemáticas o de recopilaciones de datos.
3. Estudios bioquímicos, de resistencia a antimicóticos, de susceptibilidad antifúngica, relacionados a *Candida* spp.
4. Estudios dónde se identificaron cepas de *Candida* spp. en otros países de Latinoamérica.
5. Estudios de aislamiento de levaduras en bovinos.
6. Estudios sobre tratamiento alternativo contra aislamientos de *Candida*.
7. Estudios sobre comparación entre métodos convencionales que usaron cepas de referencia.
8. Estudios que fueron realizados fuera de la fecha delimitada.
9. Estudios de seguimiento de un caso.
10. Un estudio de prevalencia dónde solo se realizó la identificación morfológica y se dio por hecho que era *C. albicans*.
11. Estudios dónde no se identificaron especies de *Candida*.
12. Estudios dónde el artículo no estaba disponible en el buscador, debido a que se trataba de alguna conferencia.
13. Posters.

### **7.3.2 Extracción de datos**

Como primer paso, se realizó la revisión del título y del resumen de todos los artículos recopilados con las palabras clave de ambos buscadores (PubMed y ELSEVIER) con un total de 363 artículos encontrados, para identificar los estudios relevantes sobre las diferentes especies de *Candida* se resumió la información en un cuadro comparativo dónde se escribió la fecha de realización del estudio, si no se contaba con el dato se procedió a colocar la fecha de publicación, se recopiló también el tipo de muestra utilizada, los diferentes tipos de población, resultados principales y el DOI para una fácil identificación para revisiones posteriores que requiriera el presente estudio. Posteriormente se revisaron de forma independiente los textos completos de los artículos que se consideraron de mayor relevancia y se excluyeron los que no contaban con la información suficiente requerida en los criterios de inclusión. Como siguiente

paso se realizó una tabla en Excel dónde se puso el tipo de muestra, las especies de *Candida* identificadas, el número de aislamientos por especie de *Candida* y el porcentaje que estas representan para cada aislamiento.

Se repitió el procedimiento anterior en lugar de muestra se colocó el tipo de población.

La calidad de los estudios incluidos para el análisis se evaluó con la lista de comprobación de 27 ítems de la declaración PRISMA (Tabla 1).

### 7.3.3 Análisis estadístico

De los 27 artículos incluidos en la revisión sistemática, había datos obtenidos de pocos artículos (de uno a tres artículos) tanto de muestra como de población, para estos datos se realizaron intervalos de confianza de una proporción (IC) al 95% correspondiente y se calcularon solo para las especies que tenían un porcentaje de aislamientos relevantes como es el caso de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* por mencionar algunas. Estos se calcularon en el programa graphpad (disponible en: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/>).

La prueba de Fisher para determinar el valor de p también se calculó solo para las especies con un porcentaje de aislamientos relevantes tanto para el tipo de muestra como para el tipo de población, estos se calcularon en el programa graphpad (disponible en: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>). Una vez determinado el valor de p se realizó la interpretación estadística considerado  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Mientras que para los datos obtenidos de cuatro o más artículos se usó el programa MetaXL en Excel, con intervalos de confianza al 95%, esto debido a que para la realización de mapas Forest plot se requiere de la mayor cantidad de artículos posibles para un resultado significativo, que además este tipo de mapas son los ideales para la realización de una revisión sistemática con metanálisis, de acuerdo con las pautas de la declaración PRISMA.

Estos mapas se realizaron en una hoja de Excel una vez descargado el programa, primero se busca la opción MetaXL, se le da “Examples” seguido de “MSMultyCategoryPrev” y se sustituyen los datos del ejemplo por los datos a analizar colocando el nombre del autor y fecha de publicación, seguida del porcentaje total de

especies aisladas, así como también el número de aislamientos de las especies más frecuentes. Una vez realizado esto se debe asegurar que las fórmulas estén seleccionando los datos correctos, pasa así seleccionar estas últimas y dar en el panel de resultados que nos arrojará los Forest plot necesarios para el presente estudio.

Este tipo de análisis evalúa el valor  $I^2$  que indica heterogeneidad. La heterogeneidad nos dice si se debieron o no incluir dichos artículos en el metanálisis, y lo ideal es que  $I^2$  sea del 0 al 40% (heterogeneidad baja), si  $I^2$  es de 41-60% indica una heterogeneidad moderada y mayor a 60% indica una heterogeneidad alta.

Los datos en un Forest plot también nos indican una prevalencia global (el diamante que se observa al final) con IC al 95% y el peso de cada artículo en función del tamaño de la muestra que aporta al estudio total. Dicho programa se encuentra disponible en: <https://metaxl.software.informer.com/>

#### **7.4.4 Alternativa para la detección de especies de *Candida no albicans***

Como primer paso se realizó una búsqueda de oligonucleótidos reportados en la literatura por diversos autores (Anexo 3), se tomó como referencia los oligonucleótidos reportados por Luo y Mitchell (2002) que usa la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S y por Kanbe et al (2002) que usa el gen de topoisomerasa II para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, además se diseñó un par de oligonucleótidos que puede detectar todas las especies de *Candida* patógenas para humanos. Para este proyecto no se usaron los oligonucleótidos originales, debido a que son usados para PCR punto final y tienen más de 150 pb que para un PCR en tiempo real es lo máximo permitido para una buena amplificación, por lo que se procedió a realizar el diseño de los nuevos amplicones y se buscaron las secuencias de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* en Genbank para de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S y del gen de topoisomerasa II.

Se copió el amplicón que se reporta en la literatura y se pegó en el programa de PrimerQuest (<https://www.idtdna.com/PrimerQuest/Home/Index>) en la parte de entrada de secuencia y en la opción de ingresar secuencia manualmente, en cuanto a parámetros de diseño personalizados se puso la opción de "colorantes intercalados qPCR (solo cebadores)" y en criterios de amplicón un mínimo de 75 pb y un máximo de

150 pb, (cabe mencionar que el PCR en tiempo real es lo suficientemente sensible para detectar amplicones pequeños de hasta 60pb) y se procede a obtener los ensayos, el programa proporciona las ubicaciones de los conjuntos de ensayos para la secuencia 1, en dónde se aprecia la ubicación exacta de los cinco pares de oligonucleótidos diseñados por cada secuencia analizada, se aprecian las pb en dónde comienzan y terminan los oligonucleótidos forward y reverse, longitud, T<sub>m</sub> y porcentaje de GC.

Cómo siguiente paso se analizó cada par de oligonucleótidos diseñado anteriormente en la herramienta OligoAnalyzer (<https://www.idtdna.com/calc/analyzer>), se analizó cada oligonucleótido por separado (forward y reverse), en la ventana de secuencia se colocaba uno de los oligonucleótidos, en conjuntos de parámetros se colocó la opción de qPCR, se le dio en analizar y se verifica la el tamaño (pb), T<sub>m</sub> y porcentaje de GC, como siguiente paso se elige la opción de horquilla para el análisis de Hairpin, se continua con la opción de autodimerización para el análisis de homodímeros, finalmente se analiza la opción de heterodímero en el que en secuencia primaria se introduce el oligo forward y en secuencia secundaria se introduce el oligo reverse. Este procedimiento se repitió para cada secuencia analizada de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S y del gen de topoisomerasa II para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, y el par de oligonucleótidos para detectar todas las especies de *Candida*. La presencia de estructuras secundarias del cebador producidas por interacciones intermoleculares o intramoleculares puede conducir a un rendimiento pobre o nulo del producto, afectando negativamente a la hibridación del molde del cebador y por tanto a la amplificación.

Es por ello que para tener una mejor amplificación del producto de interés se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones de diseño que son clave para un alto rendimiento.

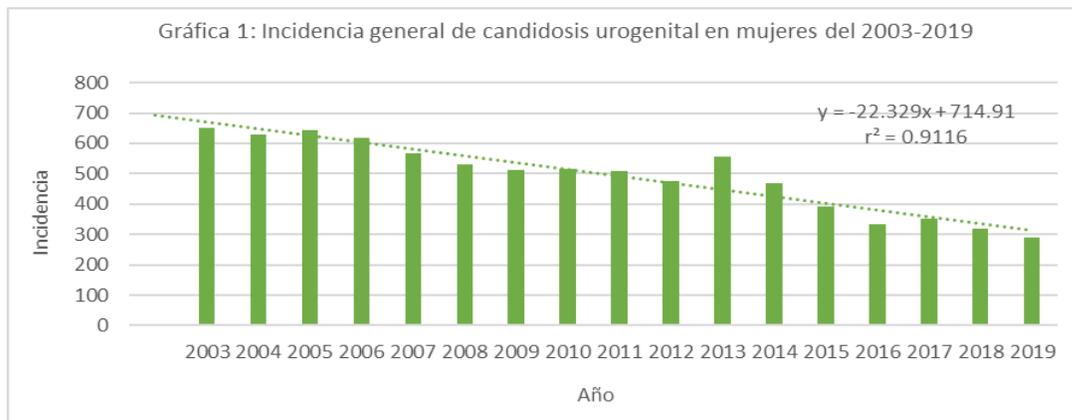
Se estableció que los oligonucleótidos tuvieran una T<sub>m</sub> con una diferencia máxima de 5°C y no fueran complementarios entre sí, un porcentaje de GC entre 40 y 60%, y con respecto a una formación de horquillas (hairpins), homodimeros y heterodimeros con su respectivo forward o reverse se eligió a aquellos cuyas interacciones eran de menores a -5Kcal/mol. Como paso final para elección de los oligonucleótidos a utilizar se determinó la temperatura de disociación en el programa uMelt (<https://www.dna->

[utah.org/umelt/quartz/um.php](http://utah.org/umelt/quartz/um.php)) la elección de los oligonucleótidos se decidió tomando en cuenta las consideraciones anteriores y tomando en cuenta que la temperatura de disociación tuviera al menos 2° C de diferencia entre especies. En los anexos 9 y 10 se muestran las tablas de todos los oligonucleótidos diseñados tanto para la región ITS 1 e ITS 2 del ARNr 18S y del gen topoisomerasa II.

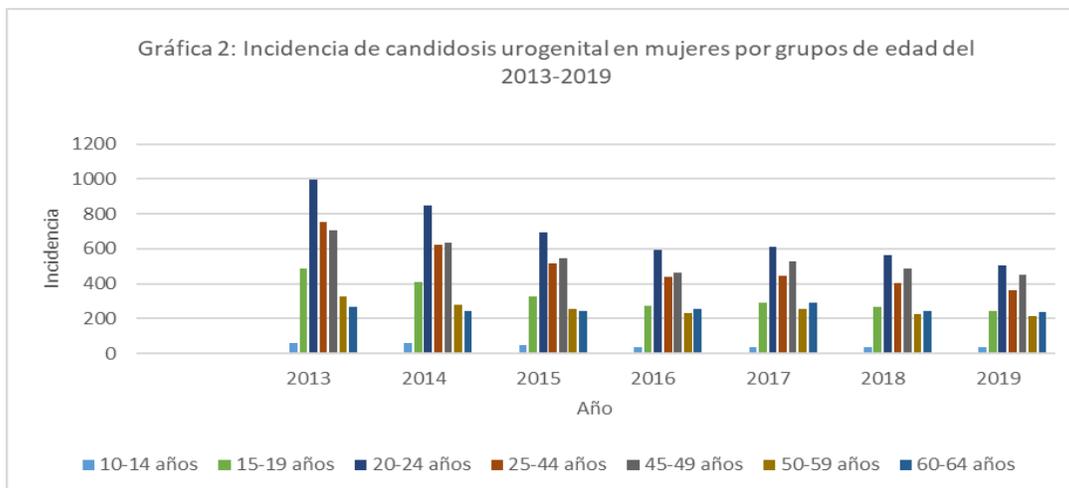
## VIII. RESULTADOS

### 8.1 Revisión de la información de candidosis urogenital de la secretaria de salud

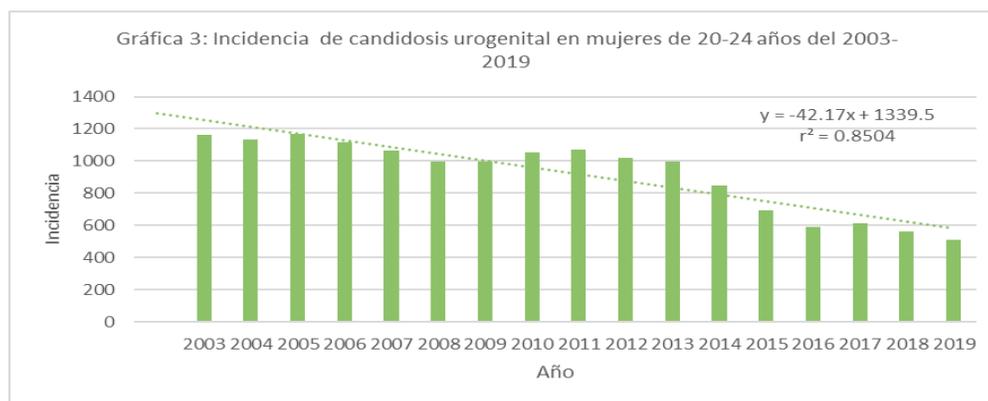
La incidencia general de candidosis urogenital en mujeres desde el año 2003 hasta el año 2019, se puede observar que a lo largo de 17 años ha habido una disminución de aproximadamente 22 casos por año ( $y = -22.329x + 714.91$ ), podemos afirmar que el ajuste del modelo es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.9116$  es cercano a 1. Podemos concluir que el modelo lineal es adecuado para describir la relación que existe entre estas variables, con algunas excepciones como es el caso del año 2013 en el que hubo un aumento evidente. También se muestra que en el año 2005 se reporta la incidencia más alta, seguida del año 2003 y 2004. Y la incidencia más baja reportada es el año 2019, seguida del año 2018 y 2016 como se muestra en la gráfica 1.



La incidencia de candidosis urogenital en mujeres por grupos de edad relevantes del año 2013 al 2019, se muestra que la edad con mayor incidencia es 20-24 años, siendo el 2013 el año con mayor número de casos reportados y el 2019 el año con menor número de casos reportados. El grupo de edad de 25-44 años presenta una disminución del año 2013 al 2016, posteriormente un aumento en 2017 y 2018 y nuevamente una disminución, muy similar a lo que sucede en el grupo de edad de 45-49 años donde se ve una disminución del año 2013 al 2016, un aumento en 2017 y nuevamente una disminución, con la diferencia de que a partir del año 2014 el grupo de edad de 45-49 años tuvo una incidencia más alta que el grupo de edad de 25-44 años, como se puede ver en la gráfica 2.

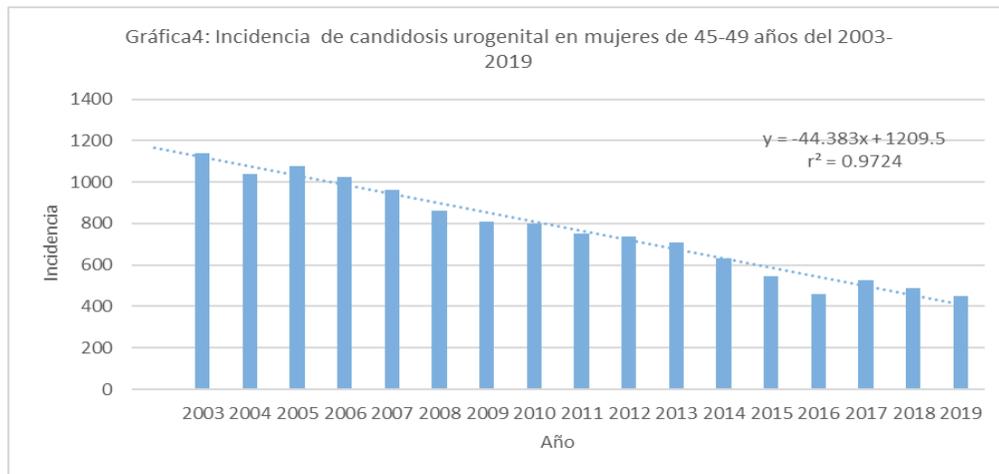


En la gráfica 3 se muestra la incidencia de candidosis urogenital en mujeres en el grupo de edad de 20-24 años desde el año 2003 al 2019, como se mostró anteriormente fue el grupo de edad que mostró la prevalencia más alta, y podemos observar hay aproximadamente una disminución de 42 casos por año ( $y = -42.17x + 1339.5$ ), podemos decir que el ajuste del modelo es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.8504$  es cercano a 1. Concluyendo así que el modelo lineal es adecuado para describir la relación que existe entre estas variables, cabe destacar que a lo largo de 17 años se puede observar un aumento de los casos entre los años del 2010 al 2013.

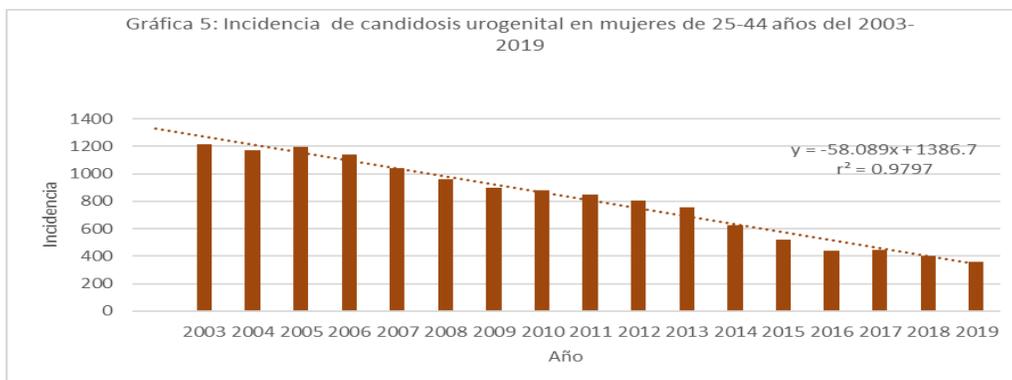


La incidencia de candidosis urogenital en mujeres en el grupo de edad de 45-49 años desde el año 2003 al 2019, como se mostró anteriormente fue un grupo de edad que mostró una alta prevalencia, y podemos observar hay aproximadamente una disminución de 44 casos por año ( $y = -44.383x + 1209.5$ ), podemos afirmar que el ajuste del modelo es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.9724$  es cercano a 1, deduciendo

que el modelo lineal es adecuado para describir la relación que existe entre estas variables, como se muestra en la gráfica 4.

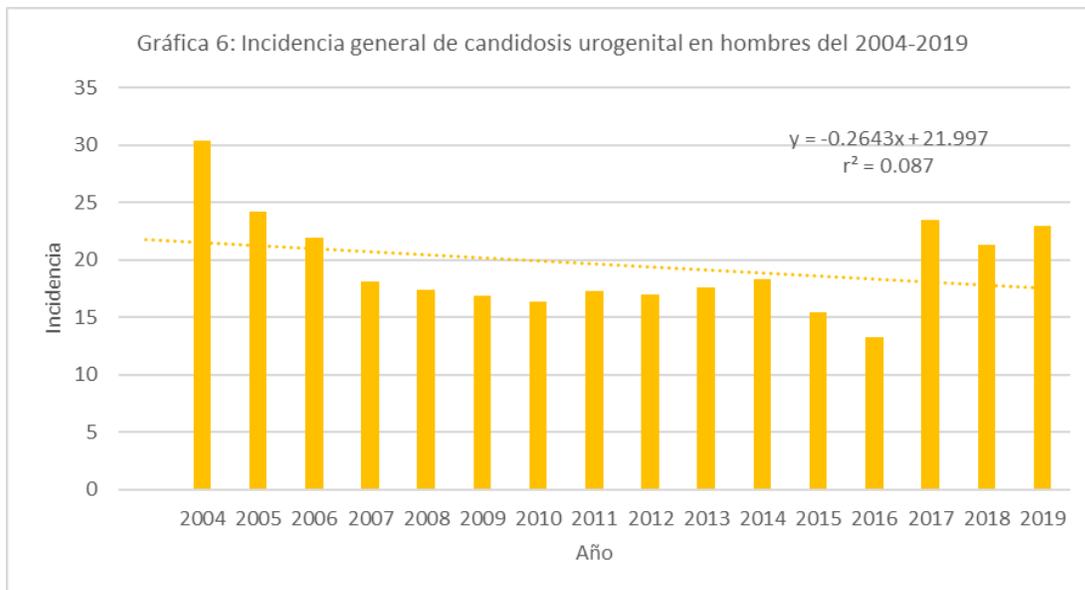


Como se muestra en la gráfica 5 la incidencia de candidosis urogenital en mujeres en el grupo de edad de 25-44 años desde el año 2003 al 2019, como se mostró anteriormente fue un grupo de edad que mostró una alta prevalencia, y podemos observar hay aproximadamente una disminución de 58 casos por año ( $y = -58.089x + 1386.7$ ), podemos afirmar que el ajuste del modelo es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.9797$  es cercano a 1, deduciendo que el modelo lineal es adecuado para describir la relación que existe entre estas variables. Así como también se puede ver que el año que reportó la prevalencia más baja fue el 2016.



La incidencia general de candidosis urogenital en hombres desde el año 2004 hasta el año 2019, en el que se puede observar que a lo largo de 17 años ha habido una disminución de aproximadamente 0.26 casos por año ( $y = -0.2643x + 21.997$ ), podemos decir que en este caso el ajuste del modelo no es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.087$  no es cercano a 1, por lo tanto, la disminución no es real. Como se puede observar hay

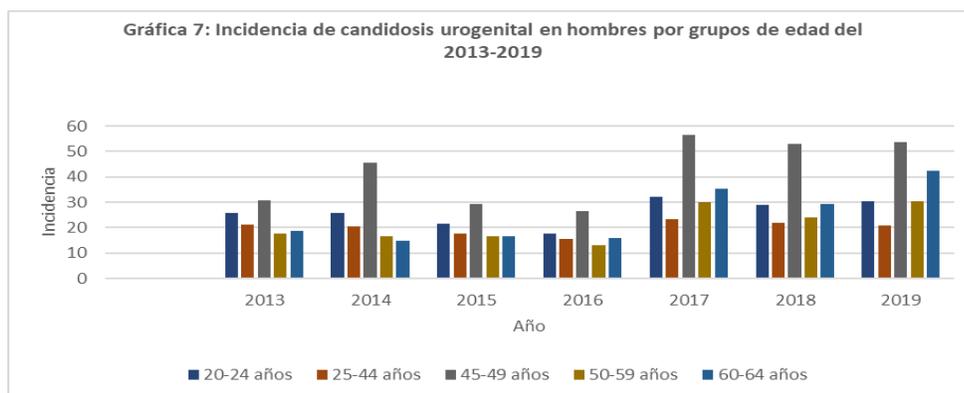
una disminución hasta el año 2010, posteriormente un constante aumento-disminución entre el 2011 al 2014 y nuevamente se presenta un aumento-disminución entre 2017 y 2019, como se puede ver en la gráfica 6.



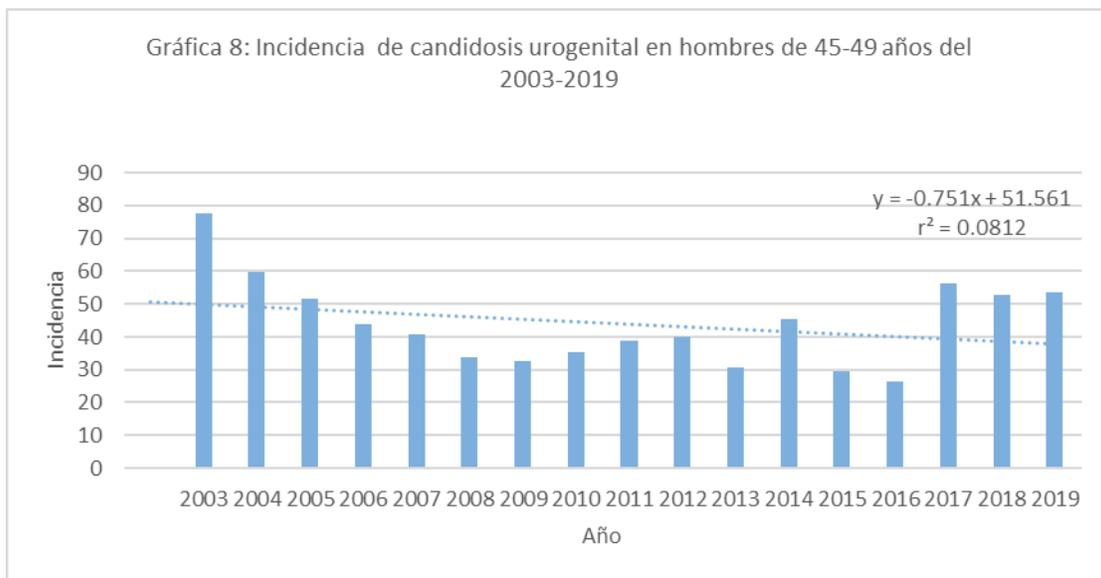
Se puede observar en la gráfica 7 la incidencia de candidosis urogenital en hombres por grupos de edad relevantes del año 2013 al 2019, en el que se muestra que la edad con mayor incidencia es 45-49 años, siendo el 2017 el año con mayor número de casos reportados y el 2016 el año con menor número de casos reportados.

El grupo de edad de 45-49 años presenta una incidencia mayor en los últimos 3 años (del 2017 al 2019), mientras que en el grupo de edad de 60-64 años hay una disminución hasta el año 2009 y a partir de ese año un aumento en la incidencia, siendo el año 2019 en el que se reportaron más casos de candidosis urogenital.

En cuanto al grupo de edad de 20-24 años hay una disminución de los casos del año 2013 al 2016 y posteriormente un aumento-disminución del 2017 al 2019.

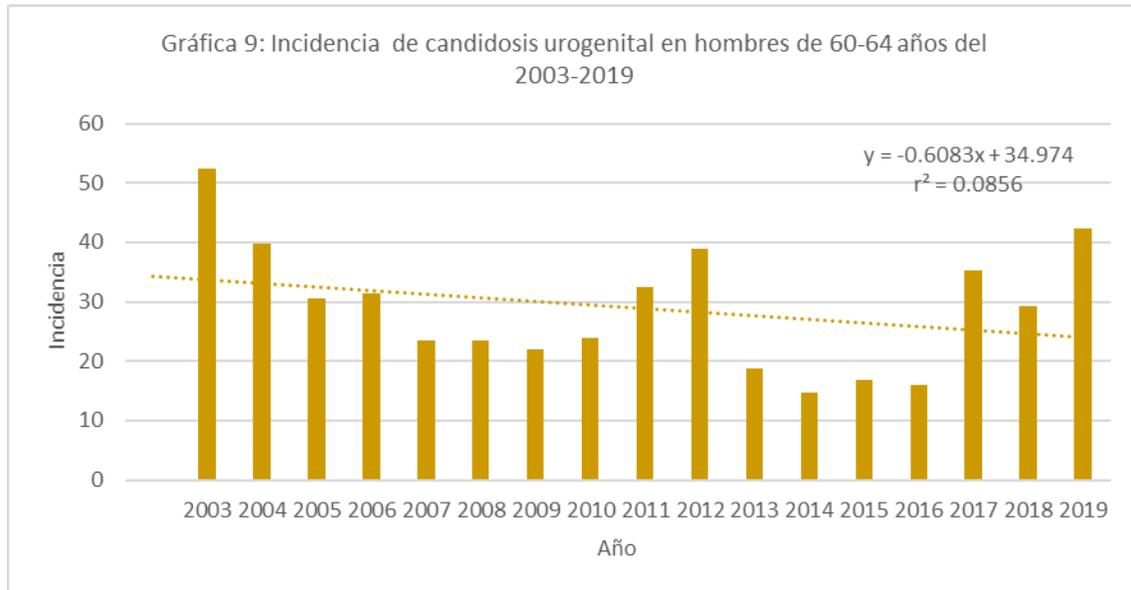


La incidencia de candidosis urogenital en hombres en el grupo de edad de 45-49 años desde el año 2004 hasta el año 2019, en el que se puede observar una disminución de aproximadamente 0.75 casos por año ( $y = -0.751x + 51.561$ ), podemos decir que en este caso el ajuste del modelo no es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.0812$  no es cercano a 1, de modo que no hay disminución. Como se puede observar hay una disminución hasta el año 2009, posteriormente un aumento del 2010 al 2012 y una disminución en el año 2012 para aumentar nuevamente en 2014 y disminuir en 2015 y 2016 para finalmente tener un aumento-disminución del 2017 al 2019.

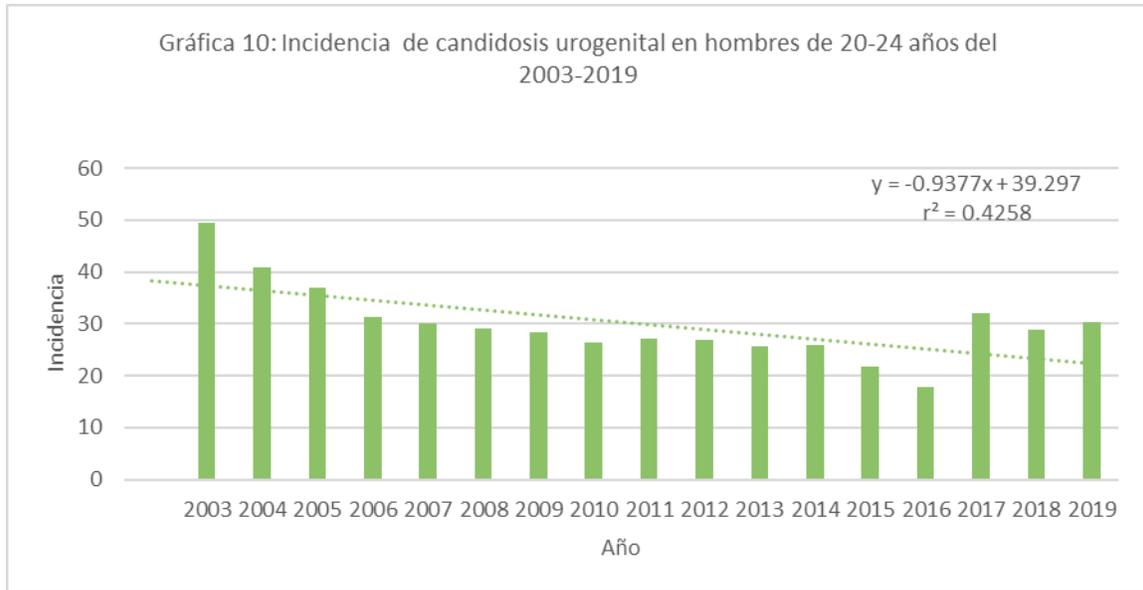


En la gráfica 9 se observa la incidencia de candidosis urogenital en hombres en el grupo de edad de 60-64 años desde el año 2003 al 2019, como se mostró anteriormente fue un grupo de edad que mostró una alta prevalencia, y podemos observar hay aproximadamente una disminución de 0.60 casos por año ( $y = -0.6083x + 34.974$ ), sin embargo, podemos afirmar que el ajuste del modelo no es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.0856$  no es cercano a 1, por lo que la disminución no es real.

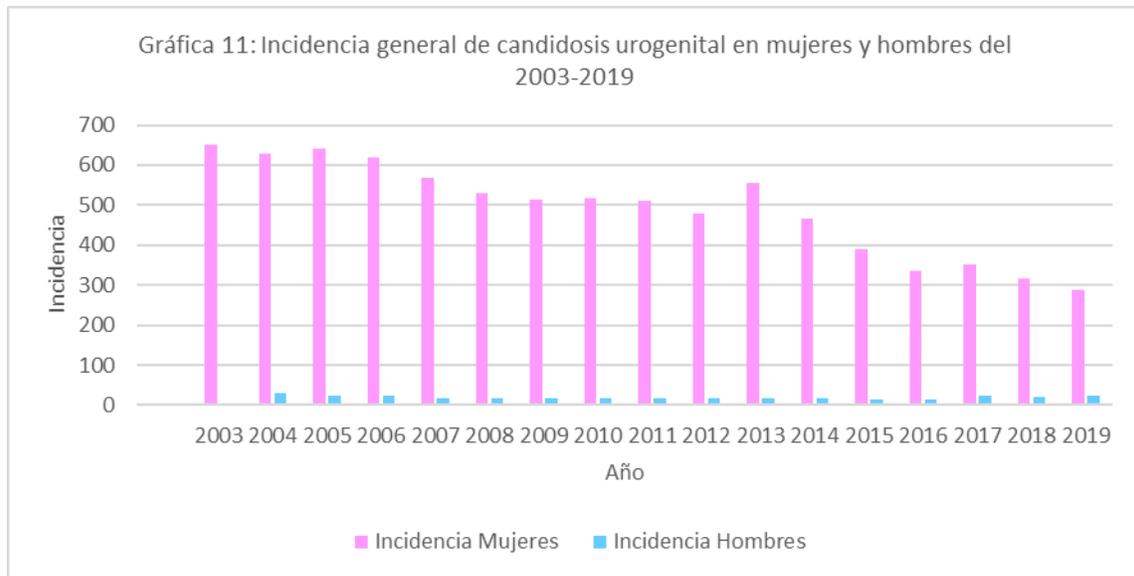
Se muestra una clara disminución del año 2003 al 2005 y posteriormente un aumento-disminución del año 2006 al 2009, para aumentar del año 2010 al 2012, disminuyendo la incidencia para el 2013 con un constante aumento-disminución hasta el año 2016, mientras que para el año 2017 hay un gran aumento en la incidencia, disminuyendo para el año 2018 y aumentando nuevamente en el 2019.



La incidencia de candidosis urogenital en hombres en el grupo de edad de 20-24 años desde el año 2003 al 2019, como se mostró anteriormente fue un grupo de edad que mostró una alta prevalencia, y podemos observar hay aproximadamente una disminución de 0.93 casos por año ( $y = -0.9377x + 39.297$ ), sin embargo, podemos afirmar que el ajuste del modelo no es bueno, ya que el valor de  $r^2 = 0.4258$  no es cercano a 1. Se puede observar una disminución en la incidencia del año 2003 al 2010, posteriormente un aumento en el 2011 y una disminución del año 2012 al 2016 y finalmente un aumento-disminución del año 2017 al 2019, como se puede ver en la gráfica 10.

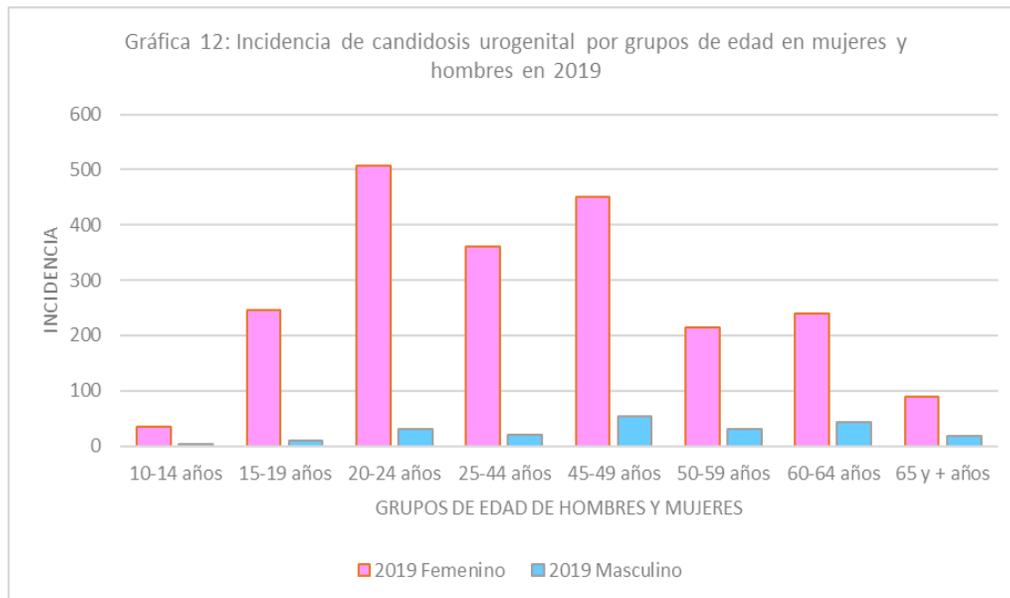


En la gráfica 11 se muestra la comparación de la incidencia de casos de candidosis urogenital en mujeres y hombres del año 2003 al año 2019, en el que se puede ver que la incidencia a lo largo de los años siempre es mucho mayor en mujeres que en hombres.



En los casos de incidencia por grupos de edad de candidosis urogenital en mujeres y hombres en 2019 se reportaron más casos femeninos que en masculinos, así como que en el grupo de las mujeres el grupo de edad que sobresale es de 20-24 años mientras

que en hombres el grupo de edad sobresaliente es de 45-49 años como se puede ver en la gráfica 12.



Dado a que la dirección general de epidemiología (DGE) no reporta otras formas clínicas de candidosis y no reporta la especie de *Candida* que provoca la infección o bien si es *C. albicans* u *Candida no albicans*, se procedió a realizar una revisión sistemática con metanálisis de los artículos publicados para conocer el porcentaje de *Candida spp.* en México.

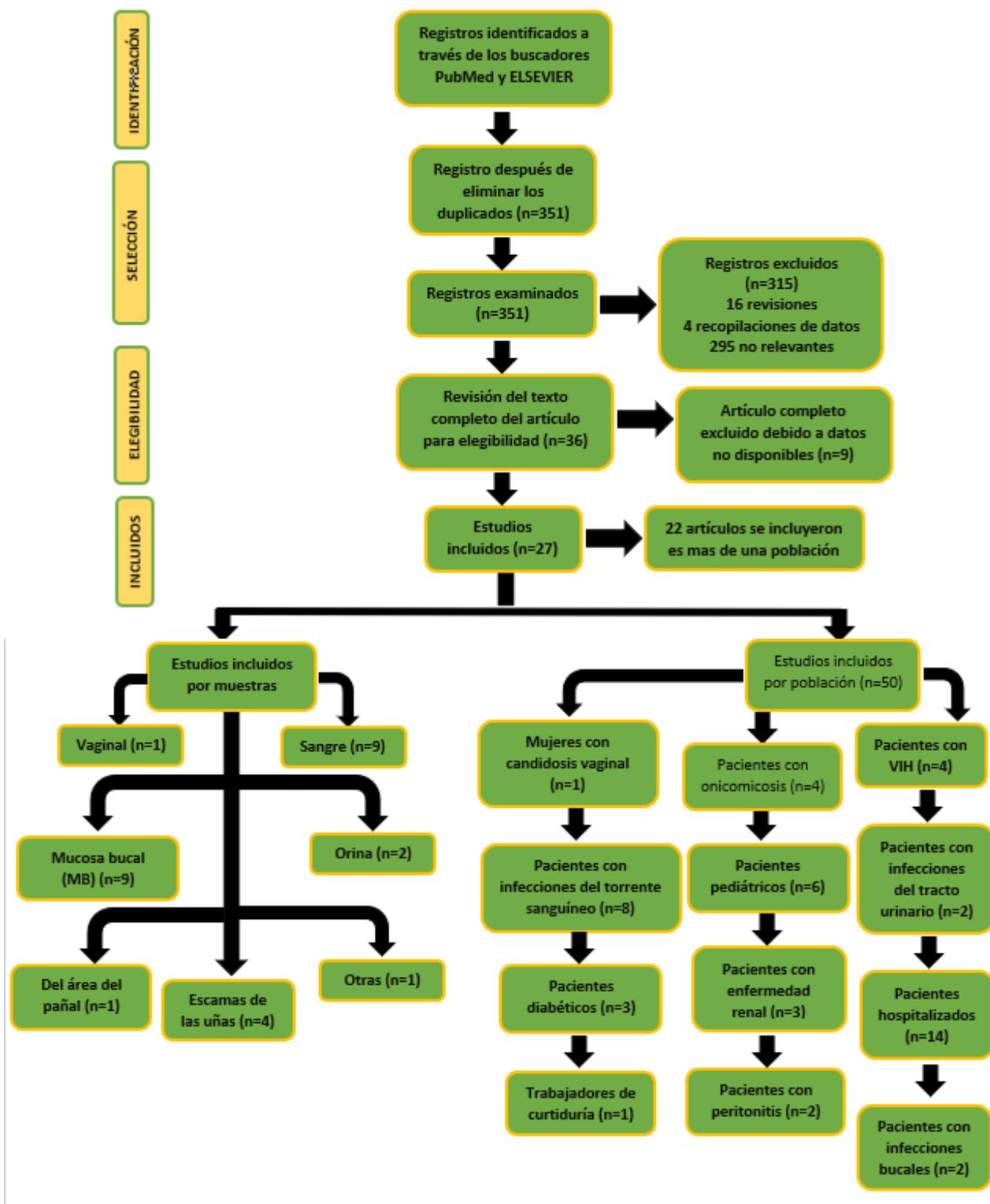
## 8.2 Búsqueda e identificación de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Se obtuvo un total de 363 citas siguiendo la estrategia de búsqueda antes mencionada en metodología. De ellos 12 correspondieron a artículos duplicados, 16 correspondían a revisiones sistemáticas, 4 a recopilaciones de datos y 295 a artículos no relevantes (puntos del 3-13 de los criterios de exclusión), quedando así 36 artículos, sin embargo, se eliminaron 9 artículos más debido a datos faltantes al revisar el texto completo del artículo como se muestra en la figura 24 (en el anexo 4, se muestra la tabla de los artículos incluidos en la revisión sistemática).

Finalmente 27 artículos se incluyeron en la presente revisión sistemática. Los artículos se dividieron por muestra, de los cuales 1 es de muestra vaginal, 9 se consideraron de sangre, 9 de mucosa bucal (MB), 2 de orina, 4 de escamas de las uñas, 1 de muestra del área del pañal, y un artículo que analizó muestras de lavado bronquial, pleural,

cerebroespinal, peritoneal, ascitis y líquidos biliares; sangre, esputo, médula ósea, cánula orotraqueal y ganglio que se catalogó como “otras” (figura 24).

En cuanto a los datos por población 23 de los 27 artículos se repitieron ya que estos estudios entraban en diferentes poblaciones, por ejemplo, un estudio de pacientes con infecciones del tracto urinario y que también tenían diabetes mellitus (el estudio se incluyó en ambas poblaciones), o un artículo con pacientes pediátricos y que además tenían infecciones del torrente sanguíneo (tomándose en cuenta en ambas poblaciones), por lo tanto, se obtuvo un total de “50” datos considerando el tipo de población. Estos se clasificaron de la siguiente manera, 1 artículo de mujeres con candidosis vaginal, 8 de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, 3 de pacientes diabéticos, 4 de pacientes con VIH, 4 de pacientes con onicomycosis, 6 de pacientes pediátricos, 3 de pacientes con enfermedad renal, 2 de pacientes con infecciones del tracto urinario, 1 estudio de trabajadores de curtiduría, 2 de pacientes con infecciones bucales, 2 artículos de pacientes con peritonitis, y 14 artículos de pacientes hospitalizados (figura 24).



**Figura 24:** Diagrama de los pasos para la elección de los artículos.

En la tabla 2 se muestra la lista de los 27 ítems de la declaración PRISMA en la que se muestra que puntos se incluyeron y cuales se excluyeron para la estructuración de la revisión sistemática con metaanálisis, en la que se puede observar que se incorpora en el título "revisión sistemática con metaanálisis" que se requiere para identificar la publicación, así como también cuenta con un resumen estructurado, justificación y objetivos en torno a la contexto que se pretende desarrollar en este estudio. En cuanto a la metodología no se describe el protocolo seguido ya que no hay un protocolo previo además de que el presente proyecto no se registra ante una comisión. Se cuenta con los criterios de elegibilidad de los estudios y las fuentes de las cuales estos fueron elegidos. Se detalla también el procedimiento de búsqueda que se siguió para llegar a los artículos incluidos, explicamos el proceso de selección y de extracción de datos, del mismo modo declaramos una lista de datos sobre cuales fueron los criterios de inclusión y exclusión al momento de hacer la elección de los artículos. Con respecto a la síntesis de resultados se expresan los métodos utilizados para el manejo de datos (Excel para la regresión lineal y el programa graphpad para determinar los intervalos de confianza al 95% y la prueba Fisher para determinar el valor de p).

En relación con la parte de resultados se incluyen cuantos artículos se incluyeron para la revisión y cuantos se excluyeron y el porqué de ello también se presenta que característica presentaba cada artículo para que de este se pudieran extraer los datos, además se proporciona un cuadro en el que se muestra cada artículo incluido, con los datos extraídos y su respectiva cita bibliográfica. Se revela también una síntesis de resultados individuales presentando todos los metaanálisis realizados.

Tabla 2: ítems que se cumplieron de la declaración PRISMA			
No.	Ítem		
1	Título (incluir si es revisión sistemática, metaanálisis o ambos)	✓	Título
2	Resumen estructurado	✓	Resumen
3	Justificación	✓	Introducción
4	Objetivos	✓	
5	Protocolo y registro	✗	Métodos
6	Criterios de elegibilidad	✓	

7	Fuentes de información	✓	
8	Búsqueda	✓	
9	Selección de los estudios	✓	
10	Proceso de extracción de datos	✓	
11	Lista de datos	✓	
12	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	✗	
13	Medidas de resumen	✗	
14	Síntesis de resultados	✓	
15	Riesgo de sesgo entre los estudios	✗	
16	Análisis adicionales	✗	
17	Selección de estudios	✓	
18	Características de los estudios	✓	
19	Riesgo de sesgo en los estudios	✗	
20	Resultados de los estudios individuales	✓	<i>Resultados</i>
21	Síntesis de los resultados	✓	
22	Riesgo de sesgo entre los estudios	✗	
23	Análisis adicionales	✗	
24	Resumen de la evidencia	✓	<i>Discusión</i>
25	Limitaciones	✓	<i>Discusión</i>
26	Conclusiones	✓	<i>Conclusión</i>
27	Financiación	✗	<i>Financiación</i>

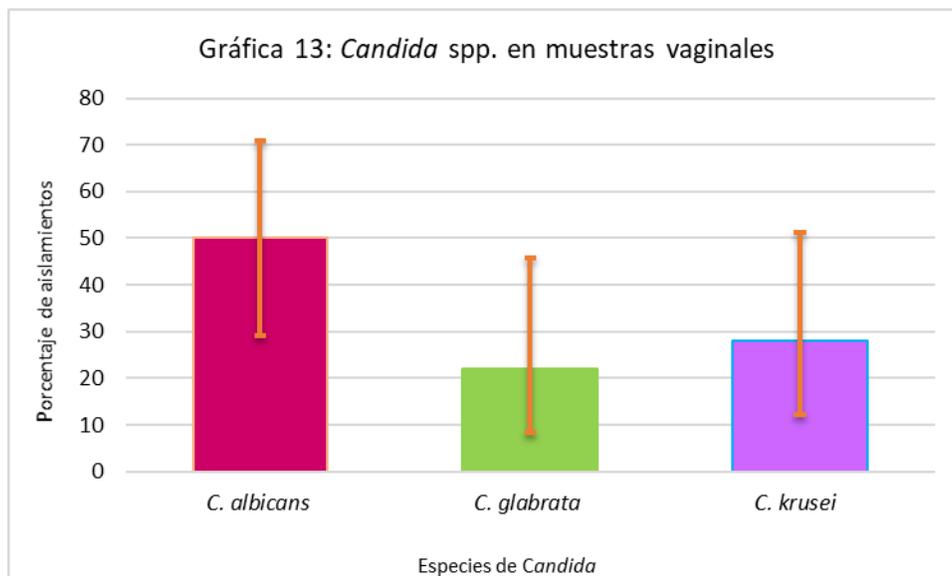
### 8.2.1 Porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. En diferentes tipos de muestras

Se encontró un artículo en el que se analizaron muestras vaginales, con un tamaño de muestra total de 150 mujeres con candidosis vaginal, de las cuales solo 18 (12%) tuvieron una prueba de diagnóstico positiva para *Candida* spp. Con un total de 3 especies detectadas, entre las más relevantes se encuentran *C. albicans* con 9 (50%)

aislamientos, *C. glabrata* con 4 (22%) y *C. krusei* con 5 (28%) aislamientos como se observa en la gráfica 13.

Considerando los intervalos de confianza al 95%, en muestras vaginales la frecuencia de *C. albicans* va cuando menos en un 29.03% y cuando más en un 70.97%, la frecuencia de *C. glabrata* va cuando menos en un 8.47% y cuando más en un 45.75%, mientras que la frecuencia de *C. krusei* va cuando menos en 12.17% y cuando más en un 51.20%, con un nivel de confianza al 95%.

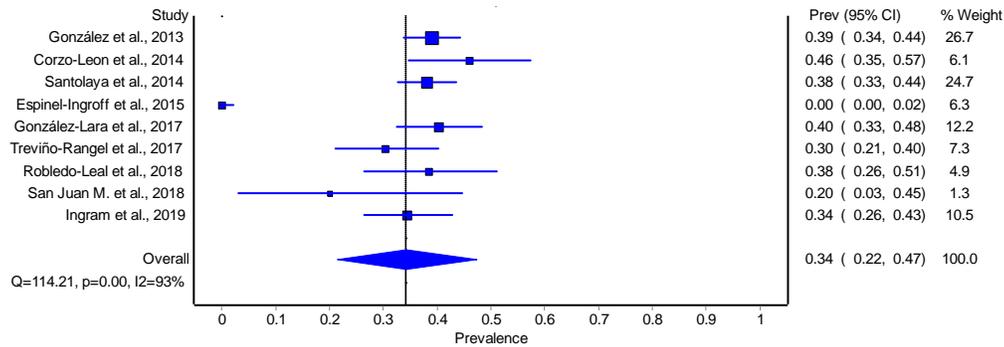
Dado a los resultados anteriores no se puede afirmar que *C. albicans* sea mayor que *C. glabrata*, ya que no es estadísticamente significativo ( $p=0.999$ ), así como también no se afirma que *C. krusei* sea mayor que *C. glabrata* ya que los resultados no son estadísticamente significativos ( $p=0.999$ ), como se muestra en la gráfica 13.



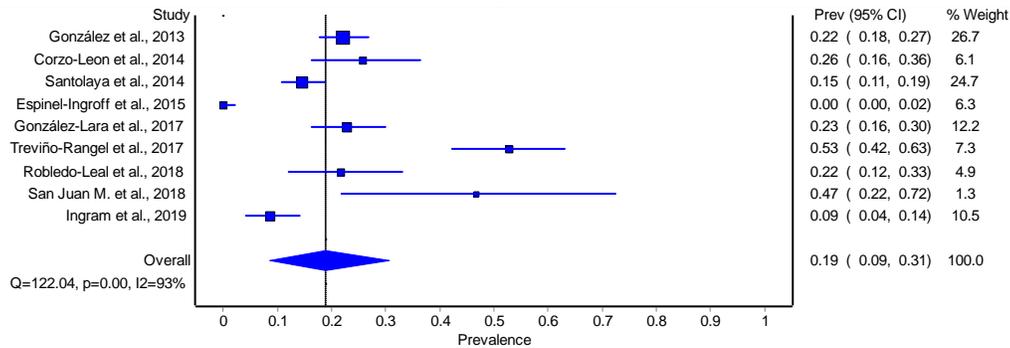
Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei* en muestras vaginales. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p<0,05$  como estadísticamente significativo.

De los artículos analizados se encontraron 9 en los cuales se estudiaron muestras sanguíneas, con un tamaño de muestra total 11730 pacientes, de los que se aislaron 1219 (10%) muestras positivas para *Candida* spp. En total se detectaron 14 especies, entre las más relevantes *C. albicans* con 433 (36%) aislamientos, *C. tropicalis* con 247 (20%) y *C. parapsilosis* con 193 (16%), cabe mencionar que del complejo *C. parapsilosis* se detectaron 398 cepas correspondientes al 33%.

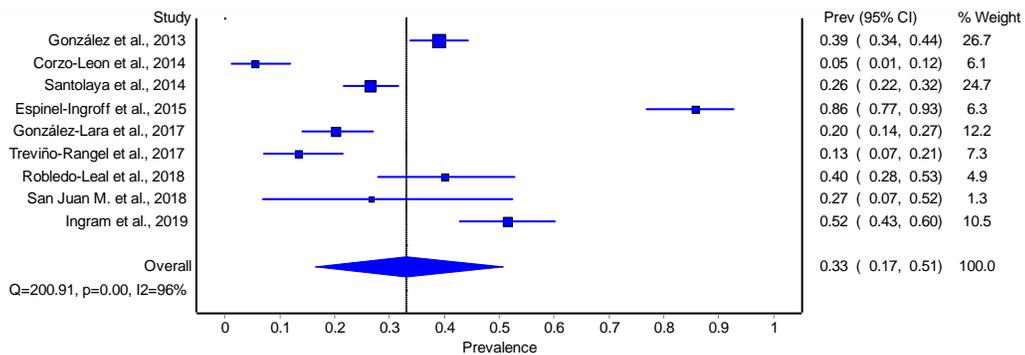
En muestras de sangre la prevalencia de *C. albicans* es 34% (IC del 95%: 22-47%), la prevalencia de *C. tropicalis* se encuentra entre un 19% (IC del 95%: 9-31%), mientras que la prevalencia del complejo *C. parapsilosis* en muestras de sangre está es de 33% (IC del 95%: 17-51%). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios ( $I^2=93%$ ) como se muestra en la figura 25.



a) *C. albicans*



b) *C. tropicalis*

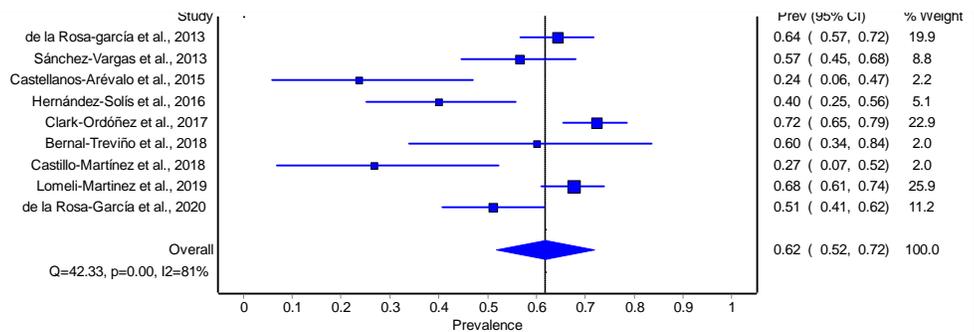


c) *C. parapsilosis* y el complejo *C. parapsilosis*

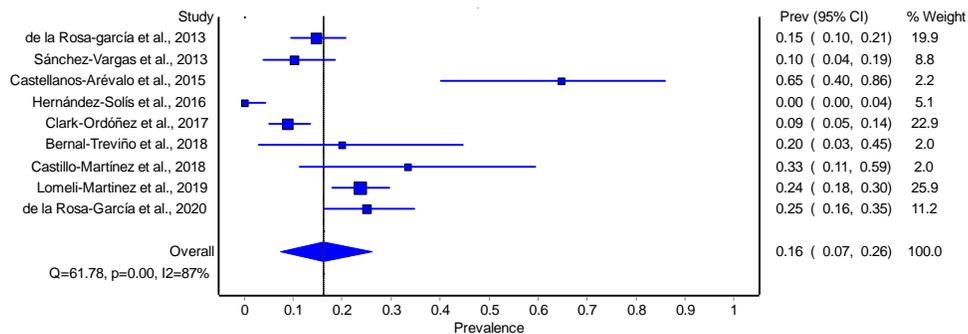
Figura 25: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. tropicalis* c) *C. parapsilosis* y el complejo *C. parapsilosis* en muestras de sangre. IC al 95%.

De la literatura revisada, 9 de los artículos que se estudiaron tienen muestras de mucosa bucal, con un tamaño de muestra general de 954 pacientes, de los cuales el 82% (785), fueron positivos para *Candida spp.* Aislándose un total de 13 especies y además se reporta que 4 cepas no fueron identificadas a nivel especie. La especie que se aisló con mayor frecuencia fue *C. albicans* con el 62% (n=486), seguida de *C. glabrata* con el 17% (n=135) y *C. tropicalis* con el 12% (n=97).

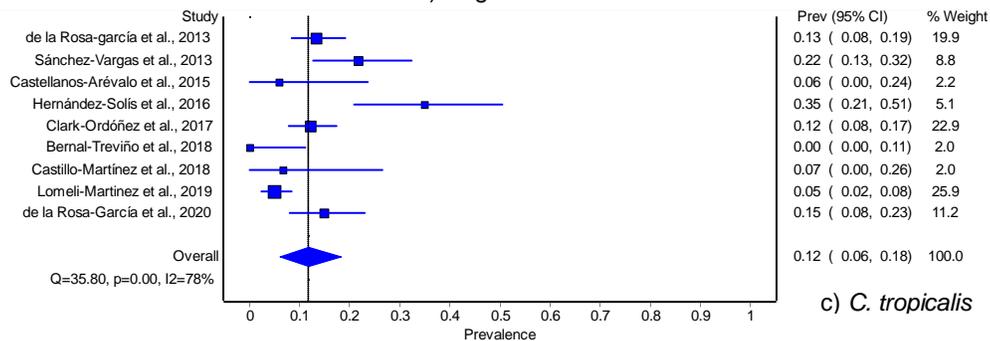
En muestras de mucosa bucal la prevalencia de *C. tropicalis* es 12% (IC del 95%: 6-18%), la prevalencia de *C. glabrata* es de 16% (IC del 95%: 7-26%), mientras que la prevalencia de *C. albicans* es de 62% (IC del 95%: 52-72%), y se obtuvo una heterogeneidad significativa entre los estudios, lo anterior se muestra en la figura 26.



a) *C. albicans*



b) *C. glabrata*

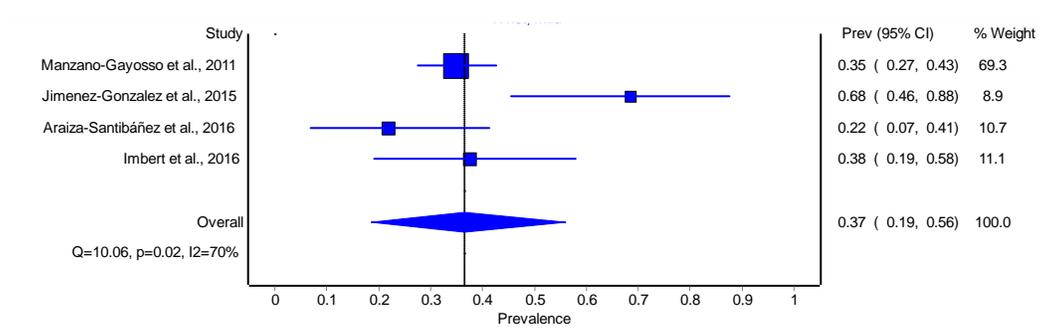


c) *C. tropicalis*

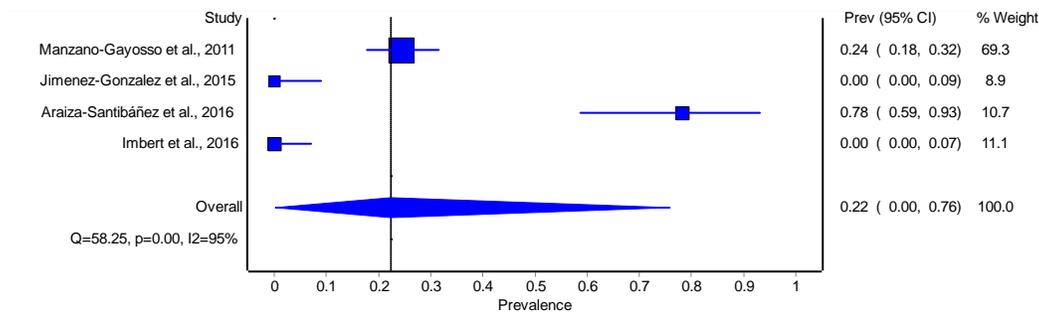
Figura 26: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. glabrata* y c) *C. tropicalis* en muestras de mucosa bucal. IC al 95%.

Se encontraron 4 artículos en los que se analizaron muestras de escamas de las uñas, con un tamaño de muestra total de 1993 pacientes, de los cuales 219 tuvieron un resultado positivo para *Candida* spp. (11%). Se aislaron 14 especies y 6 cepas no fueron identificadas a nivel de especie. Las especies más frecuentes fueron *C. parapsilosis* con 80 aislamientos (37%), *C. albicans* con 55 (25%) y *C. guilliermondii* con 33 aislamientos (15%).

La prevalencia de *C. parapsilosis* en muestras de escamas de las uñas es de 37% (IC del 95%: 19-56%), la prevalencia de *C. albicans* es 22% (IC del 95%: 0-76%), la prevalencia de *C. glabrata* es 3% (IC del 95%: 1-6%), mientras que la prevalencia de *C. guilliermondii* 13% (IC del 95%: 0-43%). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios como se muestra en la figura 27.



a) *C. parapsilosis*



b) *C. albicans*

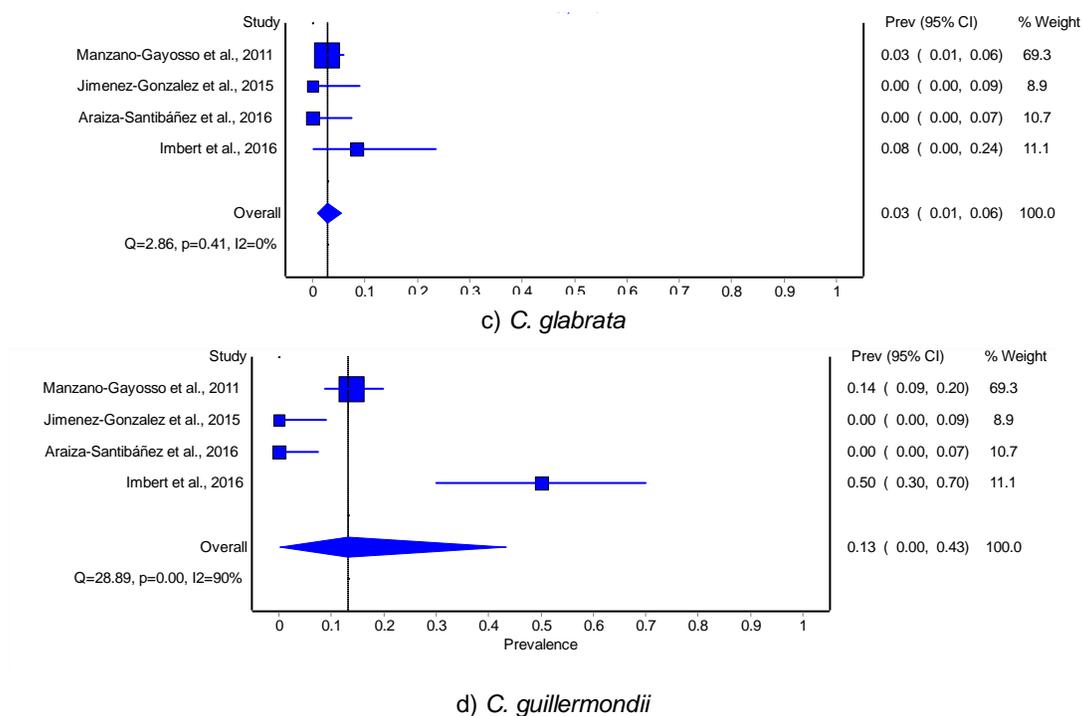
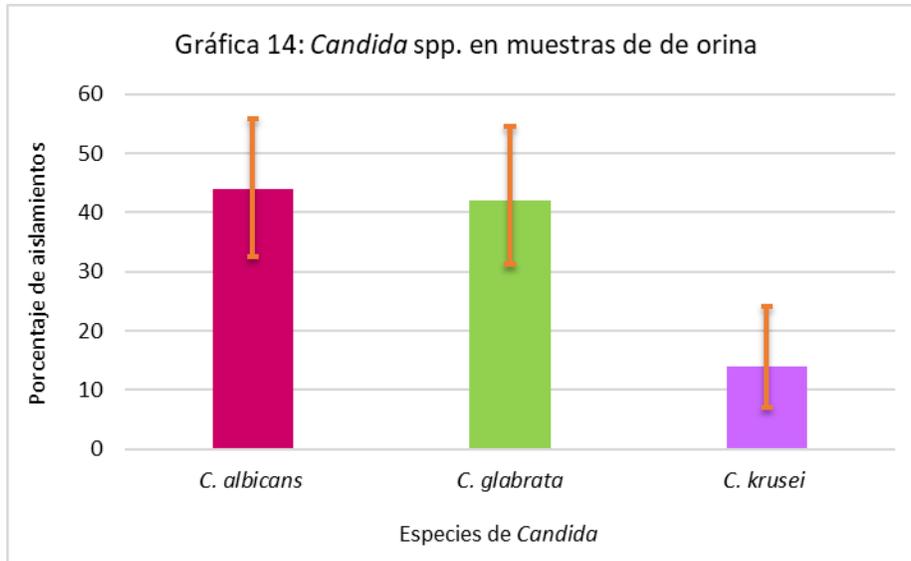


Figura 27: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. parapsilosis*, b) *C. albicans*, c) *C. glabrata* y d) *C. guilliermondii* en muestras de escamas de las uñas. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se encontraron 2 artículos que estudiaron muestras de orina, con un total de 8582 muestras, de las cuales solo el 1% correspondiente a 66 aislamientos fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron 4 especies, siendo *C. albicans* la especie con mayor frecuencia aislándose en 29 casos (n=44%), seguida de *C. glabrata* con 28 (n=42%) y *C. krusei* con 9 aislamientos (n=14%), como se muestra en la gráfica 14.

En muestras de orina la prevalencia a *C. albicans* en va cuando menos en un 32.62% y cuando mucho en un 55.92%, la prevalencia de *C. glabrata* va a lo menos en un 31.24% y a lo máximo un 54.45%, mientras que la prevalencia de *C. krusei* se encuentra entre 7.12% y 24.15%, lo anterior con un nivel de confianza al 95%.

Debido a lo anterior no se puede afirmar que *C. albicans* sea mayor que *C. glabrata*, ya que los resultados no son estadísticamente significativos, obteniendo un valor de  $p=0.999$ , así como también se afirma que *C. glabrata* es mayor que *C. krusei* debido a que los resultados son estadísticamente significativos obteniendo un valor de  $p=0.004$ , como se muestra en la gráfica 14.

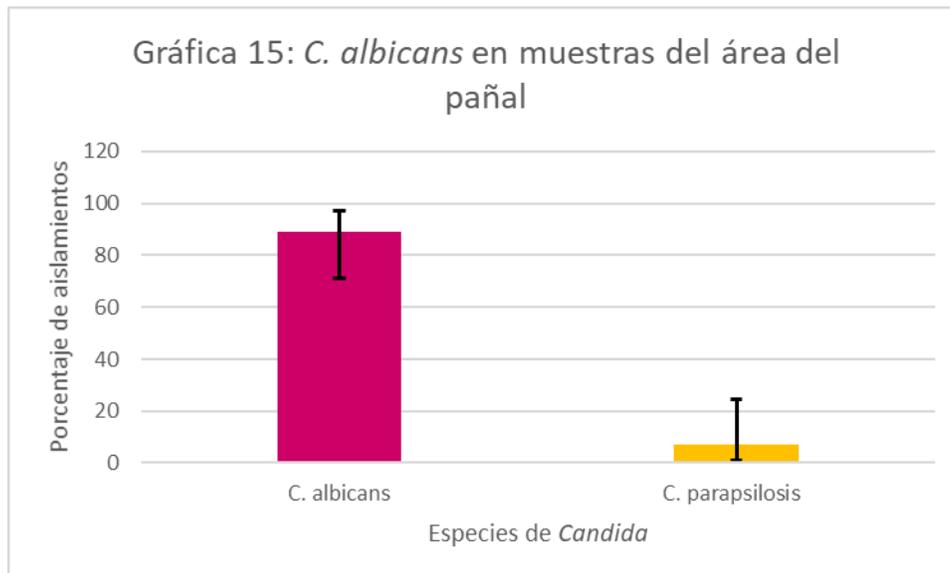


Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei* en muestras de orina. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

De los artículos encontrados solo en uno se analizaron muestras del área del pañal, con un tamaño de muestra de 27 pacientes, en el 100% de ellos se aislaron especies de *Candida*, aislándose en total 3 especies, siendo la más frecuente *C. albicans* con el 89% (24) de los aislamientos, siendo éste el aislamiento más relevante.

La prevalencia de *C. albicans* en muestras del área del pañal va cuando menos en un 71.12% y cuando mucho en un 96.97%, la prevalencia de *C. parapsilosis* se encuentra entre un 0.96% y un 24.47%, mientras que la prevalencia de *C. glabrata* va por lo menos 0.01% y máximo 19.8%, con un nivel de confianza al 95%.

Dado lo mencionado se puede afirmar que *C. albicans* es mayor que *C. parapsilosis*, ya que los resultados son estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ), como se muestra en la gráfica 15.

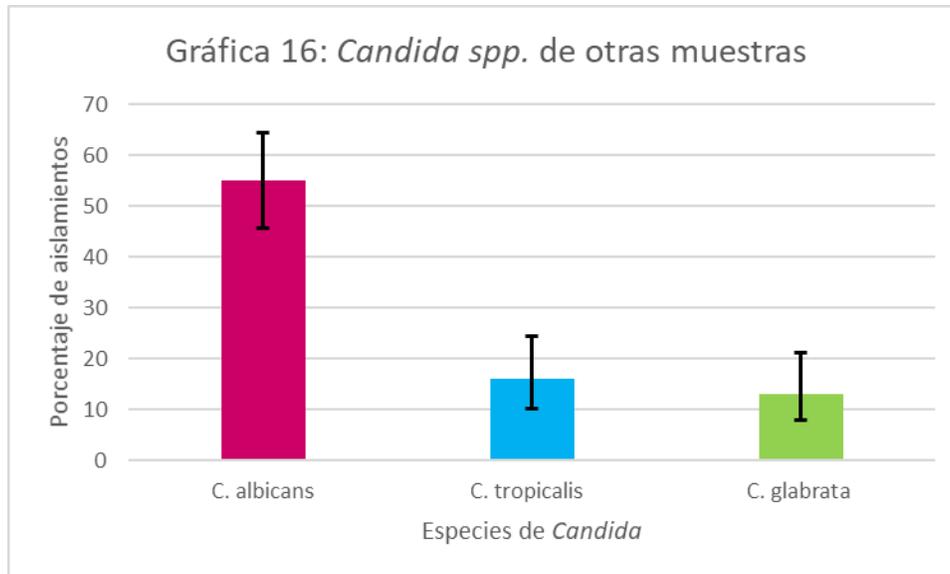


Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* en muestras del área del pañal. Las barras siguen IC al 95%. Se considerado  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Sólo en un artículo se analizó diferentes tipos de muestras a la vez, en este proyecto se categorizó como “otras” (muestras de lavado bronquial, pleural, cerebroespinal, peritoneal, ascitis y líquidos biliares; sangre, esputo, médula ósea, cánula orotraqueal y ganglio), con un tamaño de muestra de 81 pacientes, de las cuales se separaron en aislamientos identificados por CHROMagar CandidaTM (35 aislamientos) y por PCR (70 aislamientos), teniendo un total de 105 aislamientos. De ese estudio se reportan 4 especies, el 55% correspondió a *C. albicans* con 58 aislamientos, el 16 % (17) correspondió a *C. tropicalis*, y el 13% (14) a *C. glabrata*, como se ve en la gráfica 16. También se detectaron mezclas de especies, 1 aislamiento de *C. tropicalis* con *C. krusei*, 7 de *C. albicans* con *C. tropicalis*, 3 de *C. albicans* con *C. glabrata* y 3 aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*.

La prevalencia de *C. albicans* en otras muestras se presenta al menos en un 45.71% y cuando mucho en un 64.40%, la prevalencia de *C. tropicalis* se encuentra en un mínimo de 10.26% y un máximo de 24.50%, mientras que la prevalencia de *C. glabrata* se encuentra entre 7.99% y 21.27%, con un nivel de confianza al 95%.

Como se muestra anteriormente se puede afirmar que *C. albicans* es mayor que *C. tropicalis*, ya que los resultados son estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0.001$ , sin embargo, no se puede afirmar que *C. tropicalis* sea mayor que *C. glabrata* ya que los resultados no son estadísticamente significativos obteniéndose un valor de  $p = 0.69$ , como se muestra en la gráfica 16.



Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* en otras muestras. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

En el anexo 6 se muestra el porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. en diferentes tipos de muestra, en ella observamos que el porcentaje de *C. albicans* con mayor número de aislamientos fue en muestras del área del pañal, seguida de mucosa bucal, también se muestra que la especie NO-*albicans* mayormente aislada fue *C. glabrata* en muestras vaginales y de orina, seguida de *C. parapsilosis* en escamas de las uñas y muestras de sangre y *C. tropicalis* en muestras de sangre, vaginales y de otras muestras.

En el anexo 6 podemos observar que *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuentemente aislada en muestras del área del pañal, de mucosa bucal y muestras de otras muestras, por otro lado, las especies NO-*albicans* que tienen un porcentaje mayor de aislamientos con respecto a *C. albicans* son las aisladas de muestras de sangre, vaginales, de escamas de las uñas y orina.

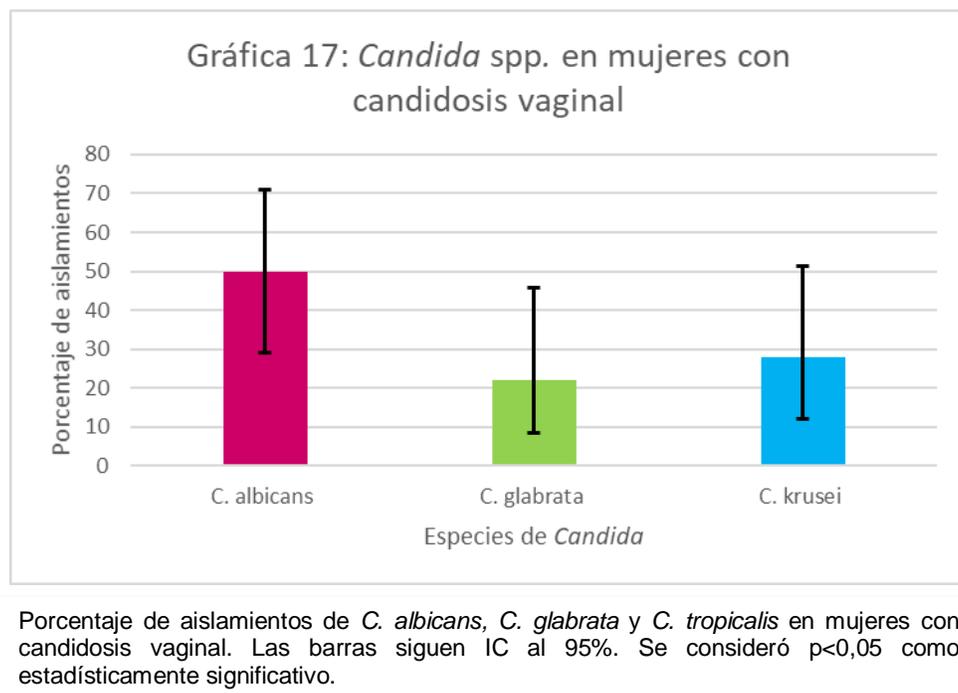
### **8.2.2 Porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. en diferentes tipos de población**

De los artículos seleccionados que tenían como población de estudio mujeres con candidosis vaginal se encontró un artículo, con un tamaño de muestra total de 150 mujeres, de las cuales solo 18 (12%) tuvieron una prueba de diagnóstico positiva para *Candida* spp. Se aislaron 3 especies, entre las más relevantes se encuentran *C.*

*albicans* con 9 (50%) aislamientos, *C. glabrata* con 4 (22%) y *C. krusei* con 5 (28%) aislamientos.

La prevalencia de *C. albicans* en mujeres con candidosis vaginal cuando menos es 29.03% y máximo 70.97%, la prevalencia de *C. glabrata* se encuentra entre un 8.47% y un 45.75%, mientras que la prevalencia de *C. krusei* al menos es 12.17% y a lo mucho 51.20%, con un nivel de confianza al 95%.

Como se muestra anteriormente no se puede afirmar que *C. albicans* sea mayor que *C. glabrata*, ya que no es estadísticamente significativo ( $p=0.999$ ), así como también no se afirma que *C. krusei* sea mayor que *C. glabrata* ya que los resultados no son estadísticamente significativos ( $p=0.999$ ), como se muestra en la gráfica 17.



Se encontraron 8 artículos cuya población estudiada fueron pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, el tamaño de muestra total fue de 11183 pacientes, de los cuales 1204 fueron positivos para *Candida* spp. Se aislaron un total de 18 especies de las cuales la especie mayormente aislada fue *C. albicans* con 36% ( $n=430$ ), *C. tropicalis* con 20% ( $n=240$ ) y *C. parapsilosis* con 16% ( $n=189$ ), cabe mencionar que del complejo *C. parapsilosis* se detectaron 394 cepas correspondientes al 33% de los aislamientos.

En pacientes con infecciones del torrente sanguíneo *C. albicans* tiene una prevalencia cuando de 34% (IC del 95%: 22-48%), la prevalencia de *C. tropicalis* es de 19% (IC del 95%: 8-30%), mientras que la prevalencia del complejo *C. parapsilosis* en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo es de 10% (IC del 95%: 10-34%). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios como se muestra en la figura 28.

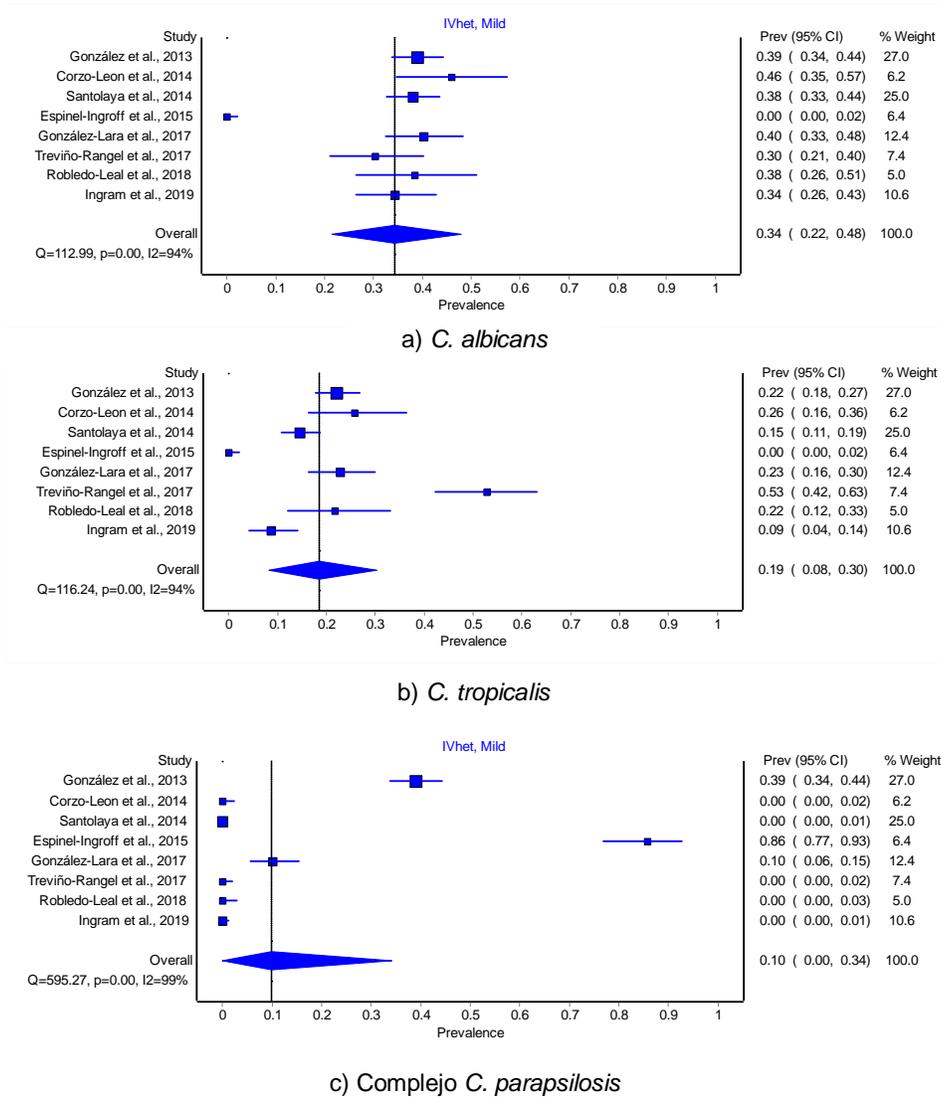


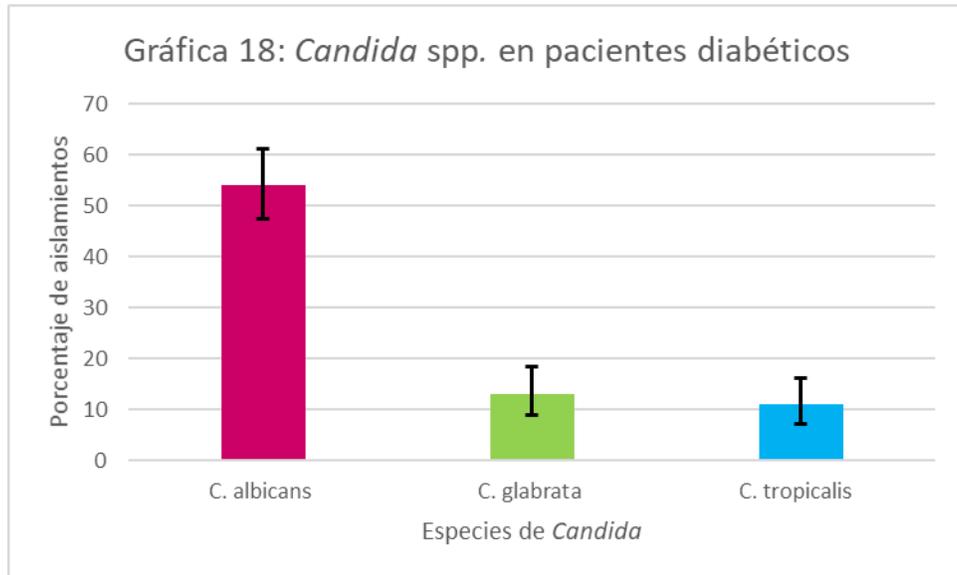
Figura 28: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. tropicalis*, c) Complejo *C. parapsilosis* en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo. IC al 95%.

De los artículos seleccionados 3 tenían como población de estudio pacientes diabéticos, con un tamaño de muestra total de 634 participantes, de los cuales 193 (30%) fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron un total de 9 especies siendo la especie aislada

con mayor frecuencia *C. albicans* con 105 (54%) aislamientos, seguida de *C. glabrata* con 25 (13%) y *C. tropicalis* con 21 (11%) aislamientos.

En pacientes diabéticos la prevalencia de *C. albicans* cuando menos es 47.36% y cuando mucho 61.28%, la prevalencia de *C. glabrata* se encuentra entre un 8.88% y un 18.48%, mientras que la prevalencia de *C. tropicalis* es mínimo 7.16% y máximo 16.13%, con un nivel de confianza al 95%.

Como se observa anteriormente, se puede afirmar que hay más porcentaje de *C. albicans* que *C. glabrata* teniendo como valor de  $p < 0.001$  siendo estadísticamente significativo, y no se puede afirmar que hay más *C. glabrata* que *C. tropicalis* debido al valor de  $p = 0.637$  lo que nos dice que no es estadísticamente significativo, como se muestra en la gráfica 18.



Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* en pacientes diabéticos. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se encontraron 4 artículos que tienen como muestra de población estudiada pacientes con VIH, con un tamaño total de muestra de 787, de los cuales 560 fueron positivos a *Candida* spp. Se identificaron 3 especies, la especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans* con 369 (66%) aislamientos, *C. glabrata* con 87 (16%) y *C. tropicalis* con 53 (9%) aislamientos.

En pacientes con VIH la prevalencia de *C. albicans* es de 65% (IC del 95%: 44-85%), la prevalencia de *C. glabrata* es 12% (IC del 95%: 6-25%), mientras que la prevalencia de *C. tropicalis* es de 9% (IC del 95%: 4-15%), la heterogeneidad fue significativa entre los estudios como se muestra en la figura 29.

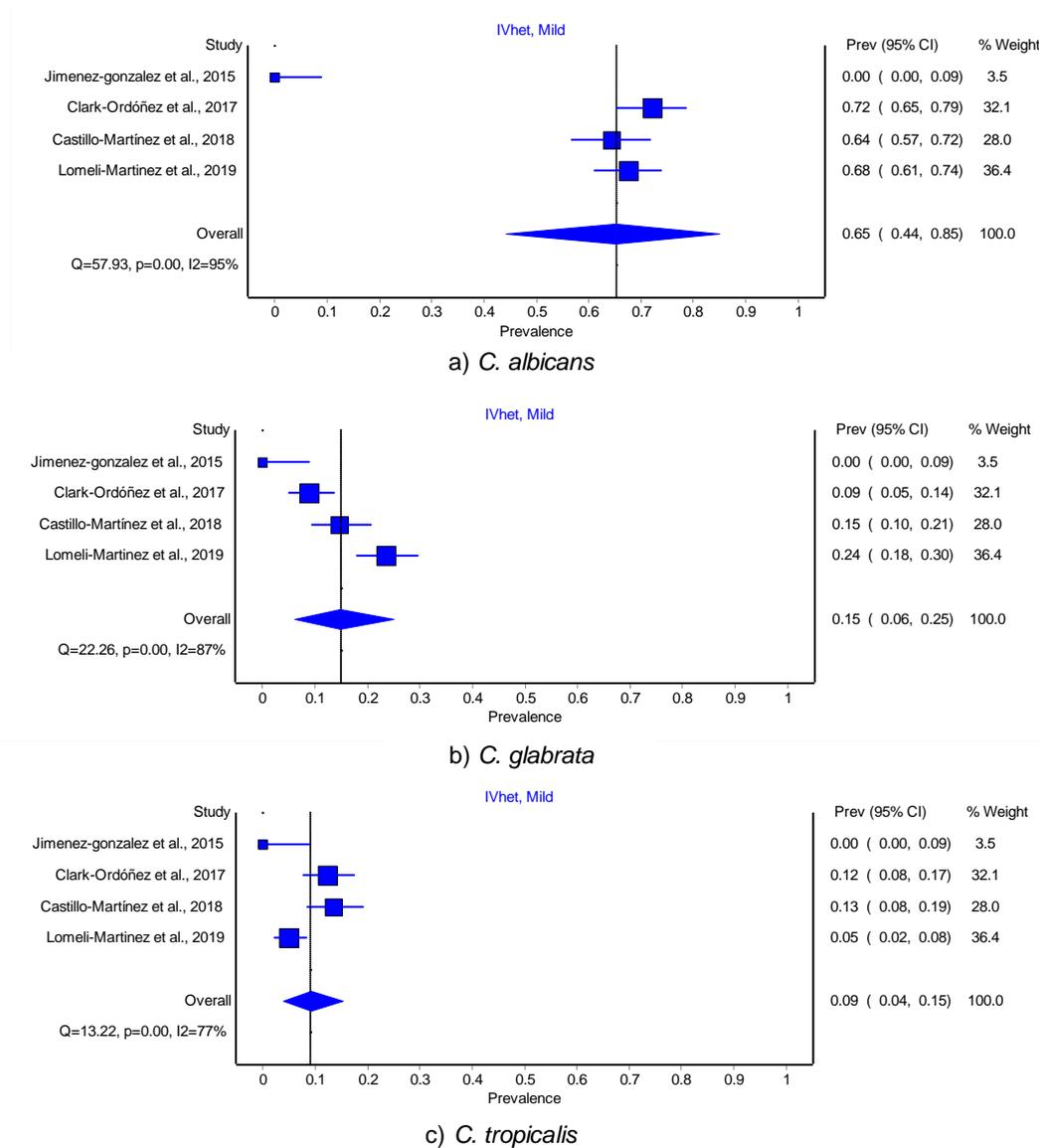
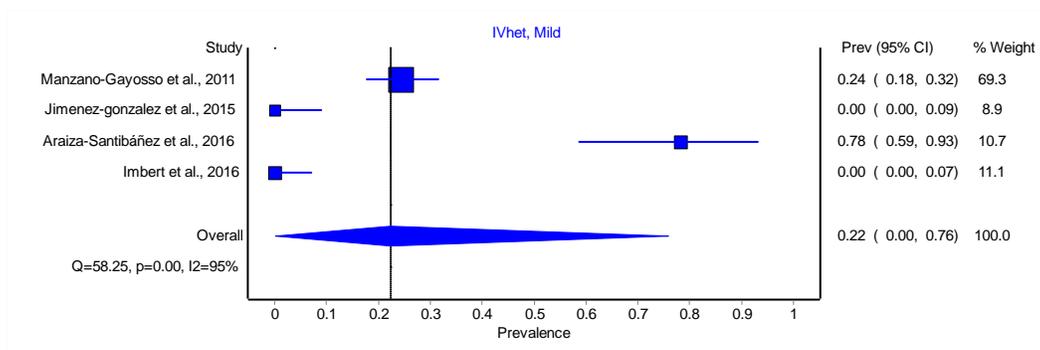


Figura 29: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. glabrata* y c) *C. tropicalis* en pacientes con VIH. IC al 95%.

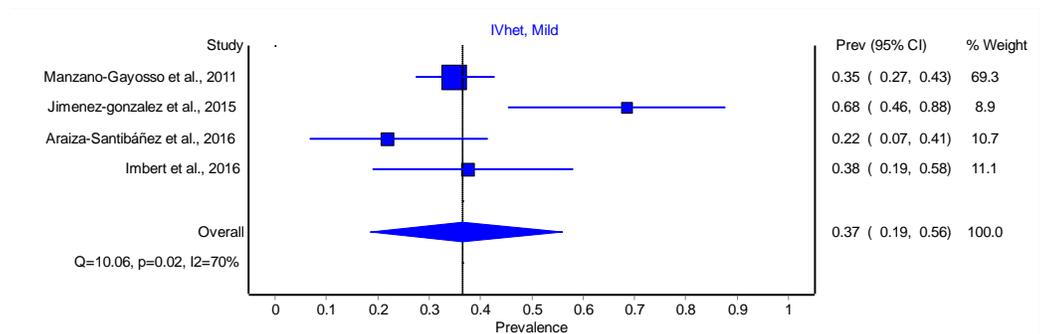
De la literatura revisada, 4 artículos tienen como población estudiada pacientes con onicomicosis, con un tamaño de muestra total de 1993 pacientes, de los cuales 219 (11%) fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron 14 especies y 6 cepas no se

podieron identificar a nivel especie. Teniendo como especie mayormente aislada a *C. parapsilosis* con 80 (37%) aislamientos, como segunda especie con mayor frecuencia fue *C. albicans* con 55 (25%) aislamientos y como tercera especie aislada *C. guilliermondii* con 33 (15%) aislamientos, como se puede ver en la gráfica 24.

La prevalencia de *C. parapsilosis* en pacientes con onicomicosis es de 37% (IC del 95%: 19-56%) y la prevalencia de *C. albicans* 22% (IC del 95%: 0-76%), con una heterogeneidad significativa entre los estudios como se muestra en la figura 30.



a) *C. albicans*

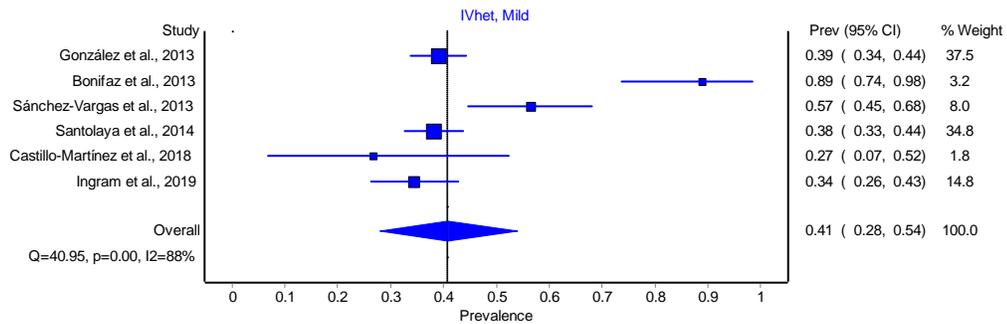


b) *C. parapsilosis*

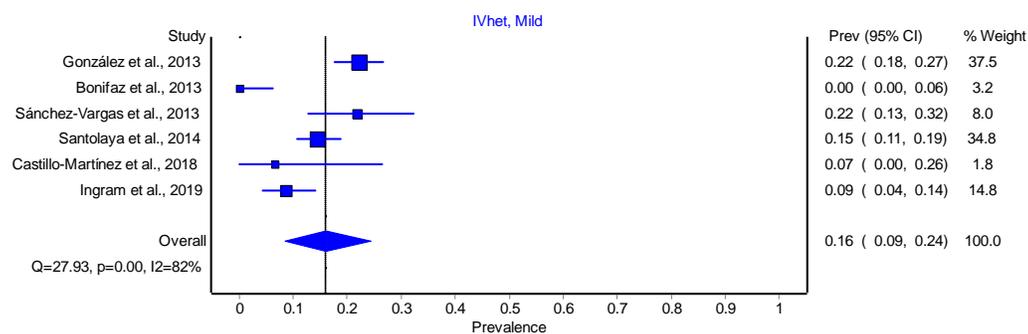
Figura 30: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. parapsilosis* en pacientes con onicomicosis. IC al 95%.

De los artículos seleccionados 6 tienen como población de estudio a pacientes pediátricos, con un tamaño de muestra total de 918 pacientes, de los cuales 864 fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron en total 17 especies de *Candida*, siendo la especie aislada con mayor frecuencia *C. albicans* 353 (41%) aislamientos, seguida de *C. tropicalis* 143 (17%) y *C. parapsilosis* 148 (17%) aislamientos. Cabe mencionar que del complejo *C. parapsilosis* se detectaron 275 cepas correspondientes al 32% de los aislamientos.

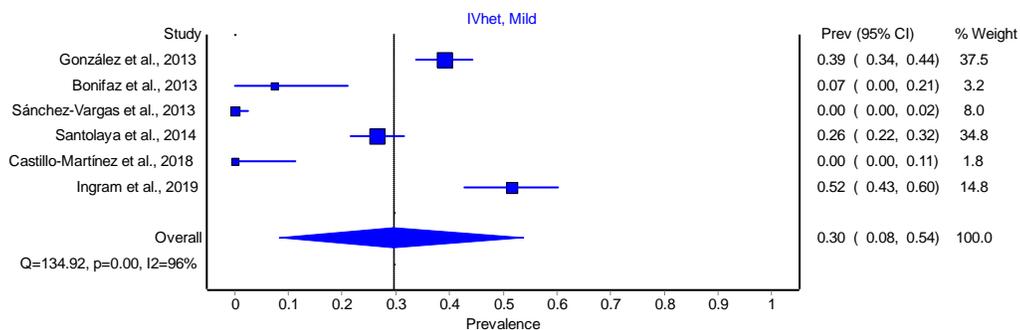
En pacientes pediátricos la prevalencia de *C. albicans* es de 41% (IC del 95%: 28-54%), la prevalencia de *C. tropicalis* es 16% (IC del 95%: 9-24%), mientras que la prevalencia del complejo *C. parapsilosis* en pacientes pediátricos es 30% (IC del 95%: 8-54%). Hay una heterogeneidad significativa entre los estudios como se muestra en la figura 31.



a) *C. albicans*



b) *C. tropicalis*



c) Complejo *C. parapsilosis*

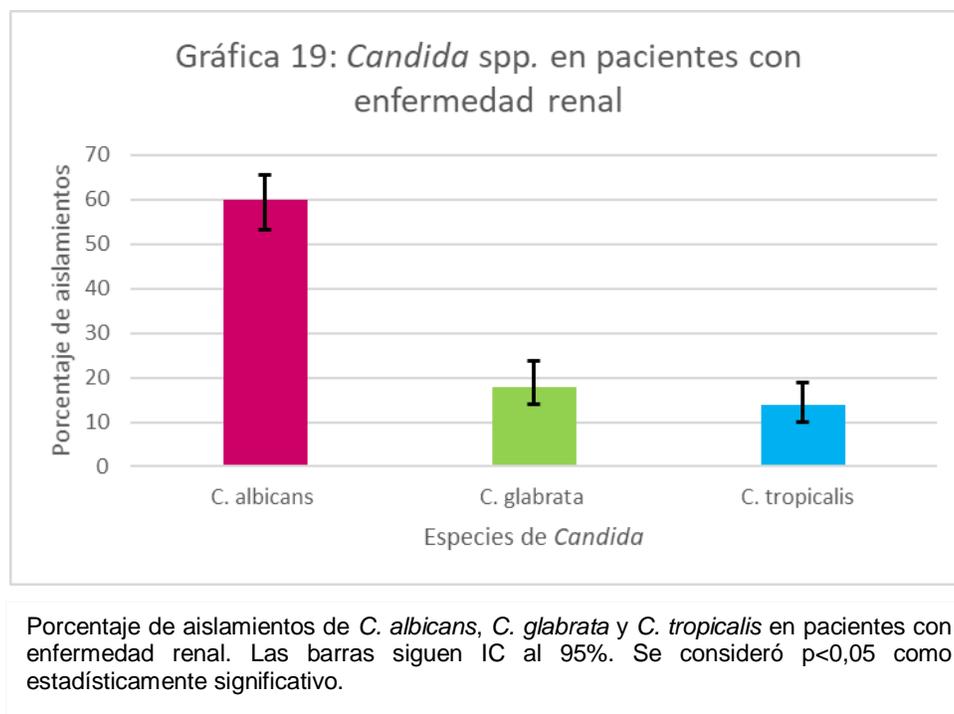
Figura 31: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. tropicalis*, c) Complejo *C. parapsilosis* en pacientes pediátricos. IC al 95%. El complejo *C. parapsilosis* corresponde a cepas de *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. parapsilosis*.

Tres de los artículos seleccionados tienen como población de estudio a pacientes con enfermedad renal, con un tamaño total de muestra de 255 pacientes, de ellos 245

(96%) fueron positivos a *Candida* spp. Se identificaron 8 especies de *Candida*, siendo la especie más frecuente *C. albicans* con 146 (60%) aislamientos, le sigue *C. glabrata* con 45 (18%) y *C. tropicalis* con 34 (14%) aislamientos, como lo vemos en la gráfica 19.

En pacientes con enfermedad renal la prevalencia de *C. albicans* es de al menos un 53.34% y cuando mucho 65.54%, la prevalencia de *C. glabrata* es mínimo 14% y máximo 23.72%, mientras que la prevalencia de *C. tropicalis* está entre un 10.07% y un 18.80%, con un nivel de confianza al 95%.

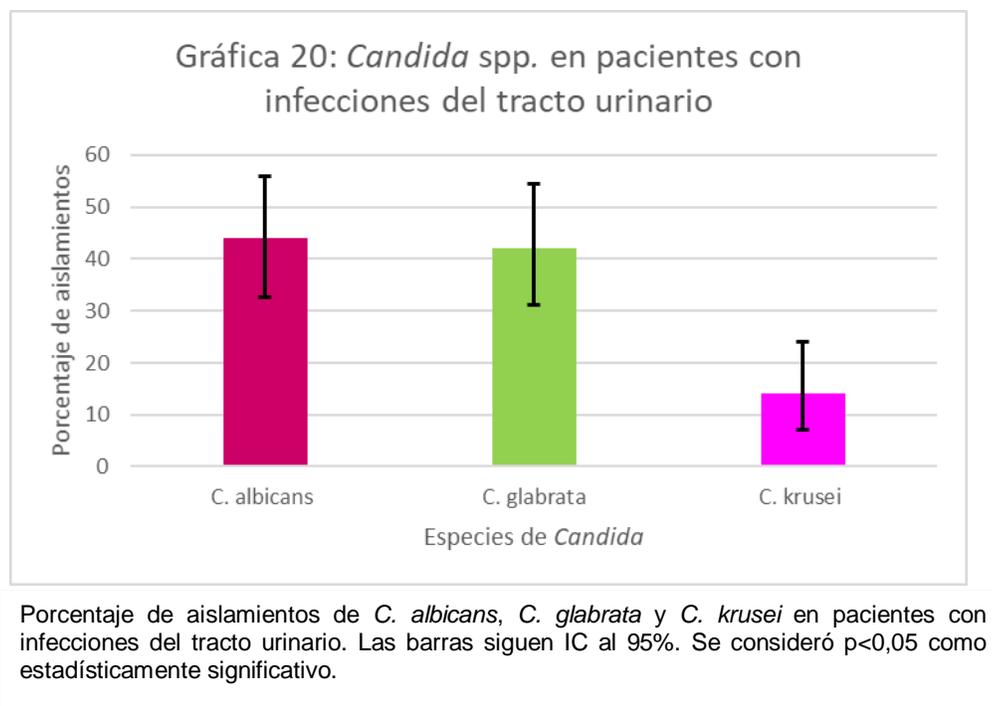
Debido a lo antes mencionado se puede afirmar que hay más *C. albicans* que *C. glabrata* con un valor de  $p < 0.001$  siendo éste estadísticamente significativo, en cambio no se puede afirmar que *C. glabrata* sea mayor que *C. tropicalis* ya que se obtuvo un valor de  $p = 0.219$ , por lo que este resultado no es estadísticamente significativo, esto lo podemos observar en la gráfica 19.



De los artículos seleccionados 2 tenían como población de estudio pacientes con infecciones del tracto urinario, con un tamaño de muestra total de 8582 pacientes, de los cuales 66 (1%) fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron 4 especies de *Candida*, de estos las especies aisladas con mayor frecuencia fue *C. albicans* con 29 aislamientos (42%), *C. glabrata* con 28 (42%) y *C. krusei* con 9 (14%) aislamientos, como lo vemos en la gráfica 20.

La prevalencia de *C. albicans* en pacientes con infecciones del tracto urinario es cuando menos 32.62% y máximo 55.92%, la prevalencia de *C. glabrata* está entre un 31.24% y un 54.45%, mientras que la prevalencia de *C. krusei* es al menos de un 7.12% y cuando mucho un 24.15%, con un nivel de confianza al 95%.

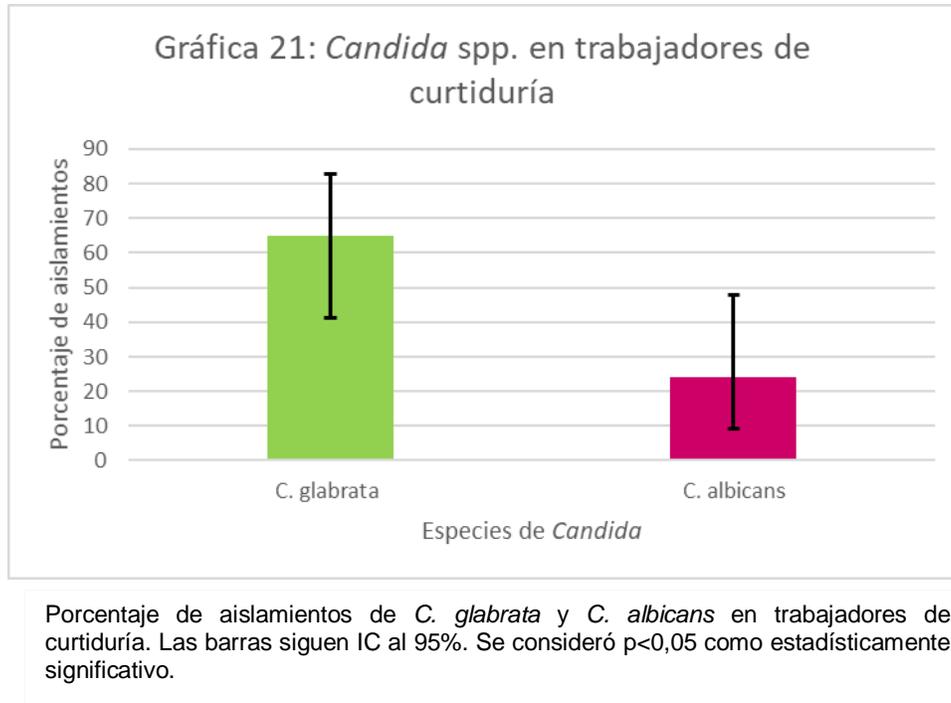
Como se puede ver en los resultados anteriores, no se puede afirmar que hay más *C. albicans* que *C. glabrata* con un valor de  $p=0.999$ , lo que indica que el resultado no es estadísticamente significativo, así como se puede afirmar hay más *C. glabrata* que de *C. krusei* con un valor de  $p=0.004$  siendo estadísticamente significativo, como se muestra en la gráfica 20.



Se encontró un artículo que tiene como población estudiada trabajadores de curtiduría, con un tamaño de muestra de 39 personas, aislándose en total 4 especies de *Candida*, de las cuales 17 (44%) fueron positivas para *Candida* spp. Siendo la especie más frecuente *C. glabrata* con 11 (65%) aislamientos, seguido de *C. albicans* con 4 (24%) aislamientos, como lo podemos ver en la gráfica 21.

La prevalencia de *C. glabrata* en trabajadores de curtiduría es de cuando menos un 41.16% y a lo más un 82.83%, mientras que la prevalencia de *C. albicans* es mínimo 9.05% y máximo 47.77%, con un nivel de confianza al 95%.

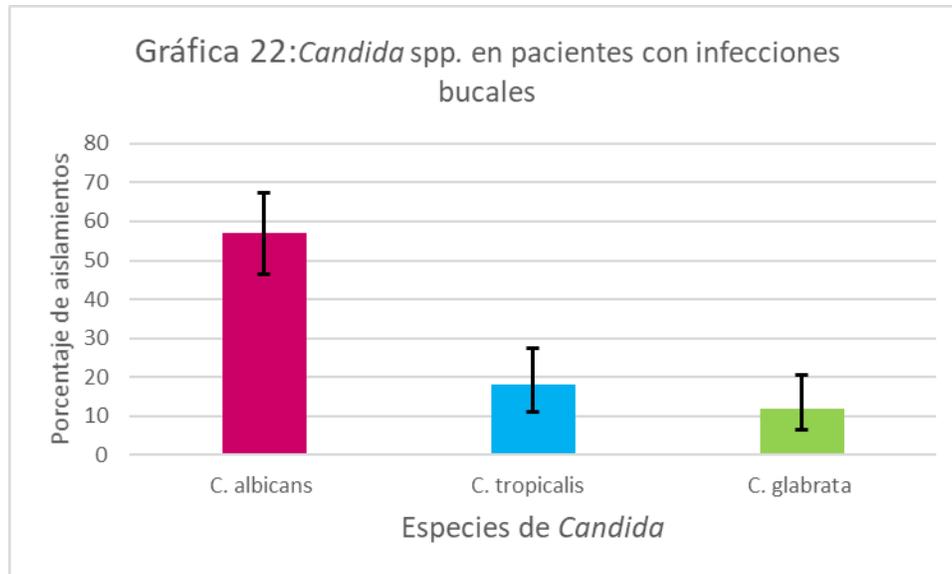
Dado a lo antes mencionado se puede afirmar que hay más *C. glabrata* que *C. albicans* con un valor de  $p=0.036$ , siendo este resultado estadísticamente significativo, esto se puede ver en la gráfica 21.



De la literatura seleccionada 2 artículos tienen como población analizada pacientes con infecciones bucales, con un tamaño de muestra total de 110 pacientes, de ellos 84 fueron positivos para *Candida* spp. Se aislaron 8 especies de *Candida* y 2 cepas no se lograron a identificar a nivel especie. Las especies más frecuentes encontradas en esta población fueron *C. albicans* con 48 (57%) aislamientos, *C. tropicalis* con 15 (18%), *C. glabrata* con 10 (12%) aislamientos, como se muestra en la gráfica 22.

En pacientes con infecciones bucales la prevalencia de *C. albicans* es cuando menos un 46.47% y máximo 67.19%, la prevalencia de *C. tropicalis* es como mínimo 11.02% y máximo 27.51%, mientras que la prevalencia de *C. glabrata* se encuentra entre un 6.41% y un 20.73%, con un nivel de confianza al 95%.

En vista de lo descrito anteriormente podemos afirmar que hay más *C. albicans* que *C. tropicalis* con un valor de  $p<0.001$ , siendo estadísticamente significativo, en cambio no podemos afirmar que *C. tropicalis* sea mayor que *C. glabrata*, se obtuvo un valor de  $p=0.386$  por lo que no es estadísticamente significativo, esto lo podemos observar en la gráfica 22.

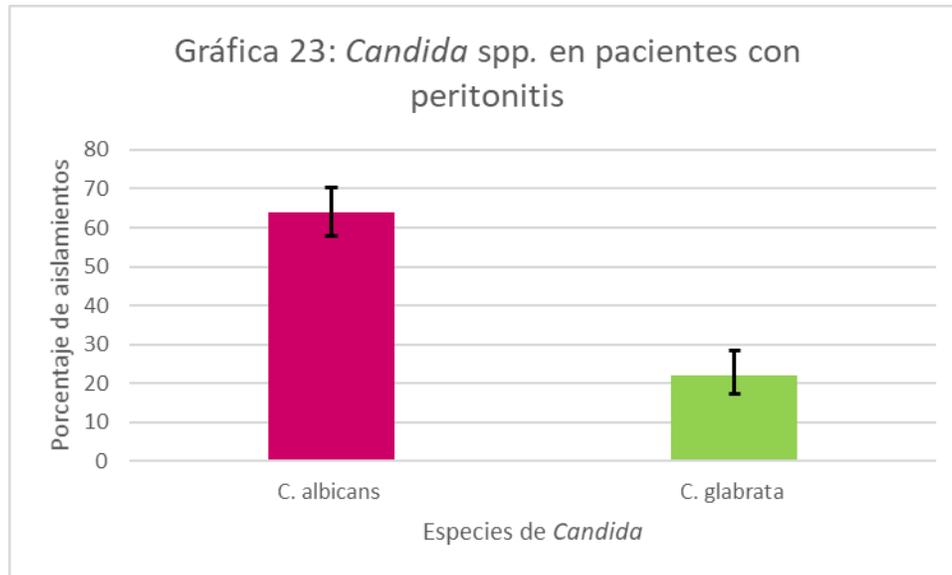


Porcentaje de aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* en pacientes con infecciones bucales. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Dos artículos encontrados tienen a pacientes con peritonitis como población estudiada, con un tamaño de muestra total de 707 pacientes, de los cuales 219 (31%) fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron un total de 6 especies de *Candida*, de estas las especies mayormente aisladas fueron *C. albicans* y *C. glabrata* con 141 (64%) y 49 (22%) aislamientos respectivamente, como se muestra en la gráfica 23.

La prevalencia de *C. albicans* en pacientes con peritonitis es cuando menos un 57.84% y cuando mucho en un 70.43%, mientras que la prevalencia de *C. glabrata* es mínimo 17.34% y máximo 28.36%, con un nivel de confianza al 95%.

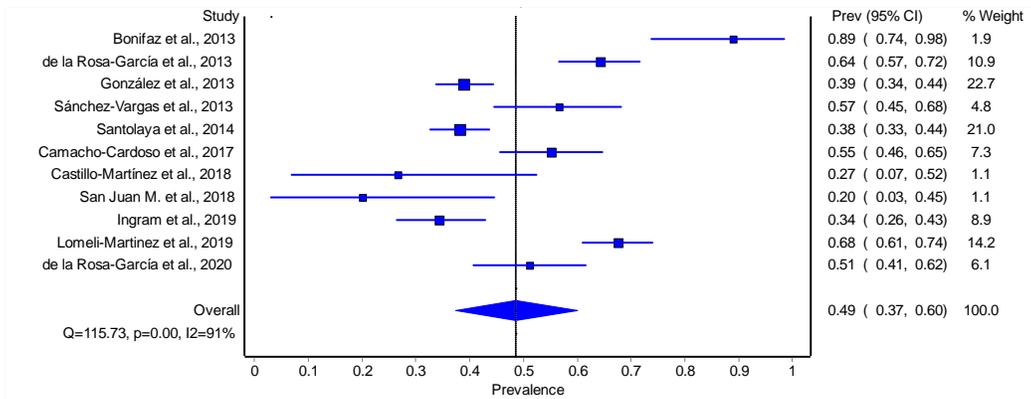
Como se muestra anteriormente, se afirma que hay más *C. albicans* que *C. glabrata* con un valor de  $p < 0.001$  siendo estadísticamente significativo, como se puede ver la gráfica 23.



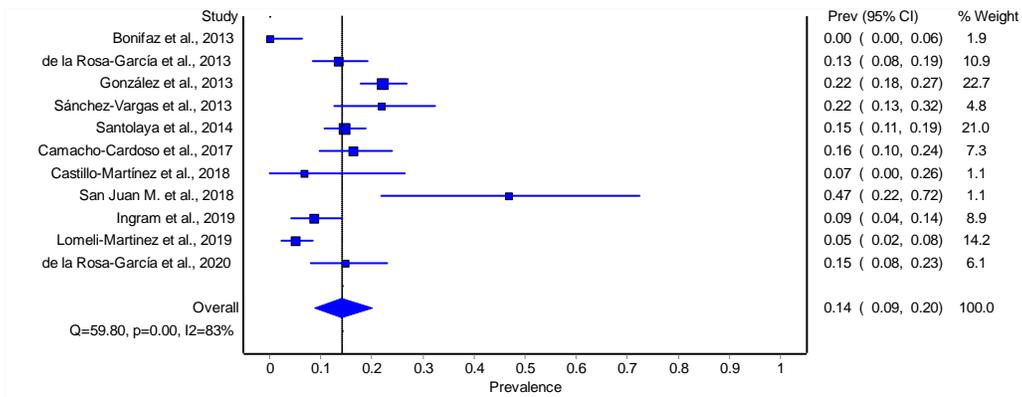
Porcentaje de aislamientos de *C. albicans* y *C. glabrata* en pacientes con peritonitis. Las barras siguen IC al 95%. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Se encontraron 14 artículos cuya población de estudio fueron pacientes hospitalizados, con tamaño de muestra total de 12226 pacientes, de los cuales 1431 fueron positivos a *Candida* spp. Se aislaron 21 especies de *Candida*, 1 coinfección de *C. tropicalis* con *C. krusei*, 7 coinfecciones de *C. albicans* con *C. tropicalis*, 3 coinfecciones de *C. albicans* con *C. glabrata*, y 3 coinfecciones triples de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. La especie más frecuente fue *C. albicans* con 698 (49%) aislamientos, seguida de *C. tropicalis* con 211 (15%), y *C. parapsilosis* con 162 (11%) aislamientos. Cabe mencionar que del complejo *C. parapsilosis* se aislaron 289 cepas correspondientes al 20% de los aislamientos totales.

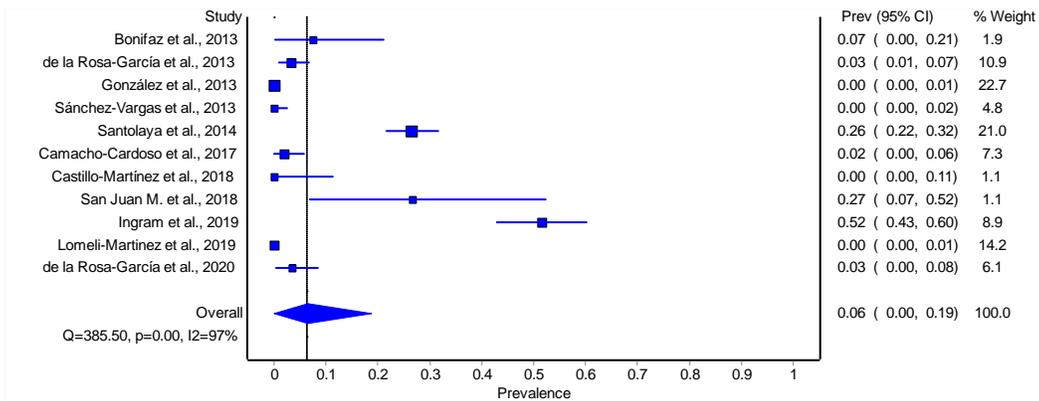
La prevalencia de *C. albicans* en pacientes hospitalizados es de 49% (IC del 95%: 37-60%), la prevalencia de *C. tropicalis* es 14% (IC del 95%: 9-20%), mientras que la prevalencia de *C. parapsilosis* es 6% (IC del 95%: 0-19%). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios como se muestra en la figura 32.



a) *C. albicans*



b) *C. tropicalis*



c) *C. parapsilosis*

Figura 32: Diagrama de bosque del porcentaje de aislamientos de a) *C. albicans*, b) *C. tropicalis*, c) *C. parapsilosis* en pacientes hospitalizados. IC al 95%.

En el anexo 8 se muestra el porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. en diferentes tipos de población, en ella observamos que el porcentaje de *C. albicans* con mayor número de aislamientos fue en pacientes con VIH, peritonitis, enfermedad renal, infecciones bucales, diabetes y pacientes hospitalizados, también se muestra que la

especie NO- *albicans* mayormente aislada fue *C. glabrata* en trabajadores de curtiduría, candidosis vaginal e infecciones del tracto urinario, seguida del complejo *C. parapsilosis* en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo y pacientes pediátricos y *C. tropicalis* en pacientes con onicomicosis.

En el anexo 8 podemos observar que *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuentemente aislada en trabajadores de curtiduría, pacientes con infecciones bucales, pacientes con peritonitis, pacientes con VIH y pacientes con enfermedad renal. Por otra parte, las especies NO-*albicans* que tienen un porcentaje mayor de aislamientos con respecto a *C. albicans* son las aisladas de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, pacientes pediátricos, pacientes con onicomicosis, mujeres con candidosis vaginal y pacientes con infecciones del tracto urinario.

### **8.3 Alternativa para la detección de especies de *Candida* no *albicans***

De los 27 artículos revisados, el método de diagnóstico sé que utilizó para la identificación de las especies de *Candida* fueron: tinción con cristal violeta, examen directo con KOH con observación al microscopio u observación de la muestra directa al microscopio, pruebas API, cultivo en sabouraud agar, cultivo en CHROM-agar *Candida*, así como cultivo en agar sangre y solo un artículo que identificó *Candida* spp. por PCR punto final y 2 artículos que identificaron *Candida* spp. mediante PCR-RFIP. Sin embargo, se sabe que en la actualidad las pruebas PCR han pasado a sustituir las pruebas microbiológicas tradicionales (morfológicas y bioquímicas) y el PCR y sus variantes se les consideran la prueba de referencia para una correcta identificación de especies de *Candida*, es por ello que se propone como alternativa para detección de *Candida* spp. un diseño de oligonucleótidos para PCR en tiempo real multiplex que permita la correcta identificación de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, además de 2 pares de oligonucleótidos que permiten la detección del género *Candida* que permite identificar todas las especies de *Candida* que son patógenas para humanos.

Para *C. albicans* de los 5 pares de oligonucleótidos que se diseñaron en base al amplicón original del gen Topoisomerasa II, el par que mejor cumple los parámetros

establecidos es el primer par, cuya única característica que no cumple los parámetros establecidos son los homodímeros del oligo reverse, como se puede ver en la tabla 3

CARACTERÍSTICAS	*1AF	*1AR
Secuencia (5´-3´)	ACCTGAACCTGAACCACAAG	GCAAATGCAACTTCCCATCTATC
Tamaño (pb)	20	23
Tm	62 °C	62,2 °C
GC	50%	43,5%
Hairpin	0,35 kcal.mol-1	-1,14 kcal.mol-1
Homodímeros	-1,95 kcal / mol	<b>-7,05, -5,09 kcal / mol</b>
Heterodímeros	-3,54 kcal / mol	-3,54 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	90	
Temperatura de disociación	81	

De los 5 pares de oligonucleótidos para *C. glabrata* que se diseñaron en base al amplicón original de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S, el par que cumple los parámetros establecidos es el segundo, cuya única característica que no cumple son los homodímeros del oligo forward, como se observa en la tabla 4.

CARACTERÍSTICAS	2GF	2GR
Secuencia (5´-3´)	CGATGAAGAACGCAGCTAAATG	GAAGGAAATGACGCTCAAACAG
Tamaño (pb)	22	22
Tm	61,9 °C	61,9 °C
GC	45,5%	45,5%
Hairpin	0.46 kcal.mol-1	-0,02 kcal.mol-1
Homodímeros	<b>-6,34 kcal / mol</b>	-3,61 kcal / mol
Heterodímeros	-4,74 kcal / mol	-4,74 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	129	
Temperatura de disociación	88	

De los 5 pares de oligonucleótidos para *C. tropicalis* que se diseñaron en base al amplicón original de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S, el par que cumple los parámetros establecidos es el segundo, cuya única característica que no cumple son los homodímeros del oligo forward, como se observa en la tabla 5.

**Tabla 5:** Oligonucleótidos para *C. tropicalis* de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S

CARACTERÍSTICAS	5TF	5TR
Secuencia (5´-3´)	GCGGAAGGATCATTACTGATTTG	TATAACCTCTGGCGGTAGGA
Tamaño (pb)	23	20
Tm	61,7 °C	61,6 °C
GC	43,5%	50%
Hairpin	-1,48 kcal.mol <sup>-1</sup>	-1,71 kcal.mol <sup>-1</sup>
Homodímeros	<b>-5 kcal / mol</b>	-4,67 kcal / mol
Heterodímeros	-4,67 kcal / mol	-4,67 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	99	
Temperatura de disociación	84.25	

De los 5 pares de oligonucleótidos para *C. parapsilosis* que se diseñaron en base al amplicón original de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S, el par que cumple los parámetros establecidos es el tercero, cuya única característica que no cumple con las condiciones para un para un diseño óptimo de oligonucleótidos son los homodímeros del oligo forward, como se observa en la tabla 6.

**Tabla 6:** Oligonucleótidos para *C. parapsilosis* de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S

CARACTERÍSTICAS	3PF	3PR
Secuencia (5´-3´)	CGCAGCGAAATGCGATAAG	CGAGGGTTTGAGGGAGAAAT
Tamaño (pb)	19	20
Tm	61,7 °C	61,6 °C
GC	52,6%	50%
Hairpin	-3,99 kcal.mol <sup>-1</sup>	1,61 kcal.mol <sup>-1</sup>
Homodímeros	<b>-8,7, -6,75 kcal / mol</b>	-3,89 kcal / mol
Heterodímeros	-3,89 kcal / mol	-3,89 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	130	
Temperatura de disociación	86.5	

Como se puede ver anteriormente entre *C. glabrata* y *C. parapsilosis* la temperatura de disociación no hay 2° C de diferencia entre especies, por lo que para la elección de los oligonucleótidos para la detección de todas las especies de *Candida* se contemplaron 2 posibles opciones, la primera es la elección del segundo par de oligos de la región de ITS1 e ITS2 del ARNr 18S cumple con las condiciones para un para un diseño óptimo de oligonucleótidos (tabla 7) y la segunda opción es el quinto par de oligos de la región

de ITS1 e ITS2 del ARNr 18S (tabla 8) cuya única característica que no cumple con las condiciones para un para un diseño óptimo de oligonucleótidos son los homodimeros de los oligos forward y reverse.

**Tabla 7:** Oligonucleótidos para todas las especies de *Candida* de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S

CARACTERÍSTICAS	2F	2R
Secuencia (5'-3')	TGGGCAAGAAGACAAGAGATG	CACCGTTTGGAATAGCAAGAAAG
Tamaño (pb)	21	23
Tm	62,2 °C	62,2 °C
GC	47,6%	43,5%
Hairpin	-0,27 kcal.mol <sup>-1</sup>	-1,6 kcal.mol <sup>-1</sup>
Homodímeros	-3,14 kcal / mol	-3,9 kcal / mol
Heterodímeros	-3,9 kcal / mol	-3,9 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	99	
Temperatura de disociación	90	

**Tabla 8:** Oligonucleótidos para todas las especies de *Candida* de la región ITS1 e ITS2 del ARNr 18S

CARACTERÍSTICAS	5F	5R
Secuencia (5'-3')	ACCTGCGGAAGGATCATATAA	CTCTTGCTTCTTGCCAGTAA
Tamaño (pb)	21	22
Tm	61,9 °C	62,1 °C
GC	42,9%	45,5%
Hairpin	-2,74 kcal.mol <sup>-1</sup>	0,4 kcal.mol <sup>-1</sup>
Homodímeros	-4,85 kcal / mol	-3,14 kcal / mol
Heterodímeros	-5,12 kcal / mol	-5,12 kcal / mol
Tamaño del amplicón (pb)	106	
Temperatura de disociación	79.5	

## IX. Discusión

La incidencia general de candidosis urogenital es considerablemente mayor en la población femenina que en la población masculina, la incidencia más grande se presentó del año 2003 al año 2006 y en población femenina se presenta una disminución de aproximadamente 22 casos por año, sin embargo en la población masculina no se presenta una disminución constante, cabe resaltar el hecho de que la candidosis urogenital en hombres es asintomática en la mayoría de los casos (Bonifaz Trujillo, 2012) y se hace presente en aquellos cuyas parejas sexuales presentan candidosis vulvovaginal recurrente, mientras que en mujeres al estar presente *Candida* como parte de la microbiota vaginal, puede causar infección por un desequilibrio hormonal como es el caso de mujeres embarazadas o bien contraer dicha infección por transmisión sexual (Pineda Murillo et al., 2015b) en mujeres la candidosis vulvovaginal es sintomática por lo que es tratada en clínicas y hospitales con mayor frecuencia, cabe mencionar que a partir del año 2013 no se reportan los casos de candidosis urogenital en menores de 10 años y tomando en cuenta lo reportado en varios estudios sobre candidosis del área del pañal ( Reyes-montes et al., 2017; Sáez De Ocariz et al., 2017; León et al., 2020) debería haber un seguimiento ya que la incidencia de *C. albicans* sigue siendo alta y la aparición de especies no *albicans* continua en incremento.

Los datos obtenidos de la Dirección General de Epidemiología demuestran que en mujeres la incidencia más alta se encuentra del grupo de edad de 20 a 24 años, lo que se puede deber a que es una edad en la cual las mujeres tienen una vida sexual activa, múltiples parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales, falta de uso de preservativos, al igual que el embarazo a una temprana edad, contrario a lo que sucede en los grupos de edad de 50 a 59 y de 60 a 64 años dónde la incidencia es menor que por grupos de edad jóvenes. Además que se sabe que en un elevado número de mujeres mayores a los 50 años que padecen candidosis vulvovaginal recurrente (CVVR) se debe a malos diagnósticos y tratamientos que complicaron la enfermedad (Kalia et al., 2020).

En cuanto a la población masculina la incidencia más alta se reporta en el grupo de edad de 45 a 49 años, se ha visto que en los últimos años el número de hombres mayores de 45 años, especialmente hombres adultos solteros dejan de usar preservativos a la hora de tener relaciones sexuales ya que son menos tendentes a

practicar el coito vaginal por lo que reducen el uso de preservativos. A esto se le suma el hecho de que los hombres mayores de 45 años pueden tener múltiples parejas sexuales o bien ser hombres que tienen sexo con hombres, y que los hace susceptibles a contraer infecciones de transmisión sexual.

La Dirección General de Epidemiología solo reporta casos de candidosis urogenital no obstante esta micosis es frecuentes en otras formas clínicas que deberían ser reportadas, esta acción se debe a que las infecciones por hongos no son enfermedades de declaración obligatoria (Reyes-montes et al., 2017).

En esta revisión sistemática se determinó que de los artículos analizados entre 2011 y 2021 con muestras sanguíneas se detectaron 14 especies, entre las más relevantes *C. albicans* 36%, *C. tropicalis* 20%, *C. parapsilosis* 16% y el complejo *C. parapsilosis* 33% similar a lo reportado por San-blas & Burger en 2011 que informa que entre enero 2000 y diciembre 2009 en Monterrey, México el porcentaje de especies de *Candida* de aislamientos del torrente sanguíneo fue del 31.9% de *C. albicans*, 37.9% de *C. parapsilosis*, 14.8% de *C. tropicalis* y 8% de *C. glabrata*; mientras que la mayoría de nuestros resultados difieren de lo publicado por Santolaya y colaboradores en 2013 dónde establecen que de 8 países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Honduras, México y Venezuela) entre noviembre de 2008 y octubre 2010, se aislaron en recién nacidos *C. albicans* con 44%, *C. parapsilosis* con 27%, *C. tropicalis* con 15%, este último similar a nuestros resultados y *Candida guilliermondii* con 5%. En niños entre 1 y 18 años se aisló *C. albicans* con 36%, *C. parapsilosis* con 26%, *C. tropicalis* con 15% y *C. guilliermondii* con 13% esta última especie no es reportada en muestras sanguíneas en nuestra investigación. Los resultados que reportamos en la presente revisión sistemática también difieren en su mayoría a lo que menciona Quindós en 2014 en su investigación dónde indica que en México entre 2004-2007 de los aislamientos reportados 31.9% correspondieron a *C. albicans* (similar a nuestros datos), 37.9% a *C. parapsilosis*, 14.8% a *C. tropicalis*, similar a nuestros datos, reporta también dos especies más que son con 8% a *C. glabrata* y 2.7% a *C. krusei*, que en nuestro estudio no se reportan.

Entre los artículos analizados entre 2011 y 2021 con muestras vaginales se detectaron 3 especies, *C. albicans* 50%, *C. glabrata* 4 22% y *C. krusei* con 28%, difiriendo con lo

reportado por Reyes-Montes y colaboradores en 2017 que indican que en candidosis genital la especie aislada con mayor frecuencia con un 71.36% fue *C. albicans*, seguida de *C. krusei* con 13.77%, *C. tropicalis* con 8.18%, *C. glabrata* con 5.89% y finalmente el complejo *C. parapsilosis* con 0.8%, esta última no fue reportada en nuestra investigación.

En lo que respecta de los artículos de muestras de mucosa bucal, se aislaron 13 especies, siendo la de mayor frecuencia fue *C. albicans* con el 62%, seguida de *C. glabrata* con el 17% y *C. tropicalis* con el 12%, difiriendo con lo reportado por Reyes-Montes y colaboradores en 2017 que indican que en candidosis oral, la especie que se aisló con mayor frecuencia fue *C. albicans* con 77.24% siendo superior a lo encontrado en esta investigación, seguida de *C. glabrata* con 13.16%, *C. tropicalis* con 5.13% contrario a lo que reportamos en esta investigación donde *C. tropicalis* ha aumentado considerablemente su frecuencia de aislamiento.

En cuanto a los artículos en los que se analizaron muestras de escamas de las uñas, se aislaron 14 especies las más frecuentes fueron *C. parapsilosis* con 37%, *C. albicans* con 25% y *C. guilliermondii* 15%, opuesto a lo reportado por Reyes-Montes y colaboradores en 2017 que indican que los aislamientos de mujeres adultas, tuvieron como especie más común a *C. albicans* con 45.27% siendo este porcentaje menor a lo encontrado en nuestra investigación, complejo *C. parapsilosis* con 24.76%, este porcentaje fue menor a lo encontrado en nuestra investigación, y *C. tropicalis* con 7.17%, especie en la que nosotros no obtuvimos un porcentaje importante.

De los artículos analizados de muestras del área del pañal, se aislaron 3 especies, siendo la más frecuente *C. albicans* con el 89% de los aislamientos, siendo éste el aislamiento más relevante, coincidiendo con lo reportado por Reyes-Montes y colaboradores en 2017 donde *C. albicans* fue la especie más frecuente con un 88.89%, seguido del complejo *C. parapsilosis* con 7.41% y *C. glabrata* con 3.70%, estas dos últimas especies no tuvieron aislamientos significativos en nuestra investigación.

La aparición de especies de *Candidas* no *albicans* se ha incrementado y un motivo puede ser la resistencia a algunos antimicóticos. El uso erróneo de antimicóticos de venta libre debe ponerse en reflexión debido a la falta de datos basados en la población, una de las infecciones mal diagnosticadas es la candidosis vulvovaginal al

igual que la tricomoniasis vaginal y la vaginosis bacteriana. Un diagnóstico correcto de vaginosis depende de la información clínica de la paciente, los descubrimientos clínicos y la interpretación de los análisis de laboratorio de muestras vaginales (Ferris et al., 2002). Un estudio en el que participaron mujeres que se auto diagnosticaron candidosis vulvovaginal determinó que 32 de 95 (33,7%) mujeres realizaron el diagnóstico correcto de candidosis vulvovaginal, 19 mujeres (20,0%) tenían candidosis vulvovaginal más vaginosis bacteriana (18,9%). Un tercio de las mujeres que se auto diagnosticaron infección por candidosis vulvovaginal y compraron antimicóticos de venta libre para tratar la infección tenían candidosis vulvovaginal confirmada por un examen clínico y de laboratorio. Las mujeres que se diagnosticaron candidosis vulvovaginal incorrectamente informaron que tuvieron un número significativamente mayor de infecciones por candidosis vulvovaginal de por vida en comparación con las mujeres que realizaron el autodiagnóstico correcto. Un ecosistema vaginal insalubre pone a las mujeres en riesgo de contraer el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras afecciones médicas graves, incluidas las complicaciones relacionadas con el embarazo (Ferris et al., 2002a).

En los últimos años se han desarrollado pruebas para el diagnóstico de candidosis invasiva, como es la PCR que permite detectar rápidamente la infección por *Candida*, esta herramienta permite ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes, proporcionando un diagnóstico y tratamiento más tempranos; sin embargo, dicha herramienta no está disponibles en la mayoría de los centros médicos (Aguado et al., 2016).

Un estudio en el que se compararon el cultivo en ChromAgar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de *Candida* en 79 aislamientos clínicos demostró que en los medios cromógenos diferenciales el color que presenta *C. albicans* permitió una identificación confiable de esta especie sin necesidad de más estudios de laboratorio. Sin embargo, *C. tropicalis* fue la especie principal que presentó más falsas identificaciones con este medio cromógeno, mientras que la prueba molecular de PCR utilizando los oligonucleótidos que amplifican los genes ITS1 e ITS2 o el gen de la topoisomerasa II, fue altamente específica y sensible para la identificación de especies

patógenas de *Candida*, incluyendo *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans*, no obstante, fue menos específica para *C. tropicalis* (Estrada-Barraza et al., 2011).

Un estudio en especímenes de pacientes hospitalizados del año 2017, las muestras fueron analizadas por cultivo en CHROMagar Candida™ y por PCR. En las muestras por cultivo se detectaron mezclas de hasta 3 especies de *Candida*, en cambio por PCR se detectaron mezclas de 2 y 3 especies. En el cultivo con CHROMagar se tuvo la desventaja de detectar una o dos especies, mientras que por PCR se detectaban 2 o 3 especies, siendo la PCR superior en la detección de mezcla de especies respecto al CHROMagar Candida™. Otras desventajas del CHROMagar Candida™ fueron que en algunas muestras no se detectaron especies de *Candida* mientras que por PCR se identificaba *C. albicans*, y cuando el cultivo identificaba *C. albicans* por PCR no se identificaba ninguna especie; también en algunas muestras analizadas la especie que se identificaba para el cultivo no coincidía con la muestra que identificaba la PCR (Camacho-Cardoso et al., 2017).

Las incidencias de infección causadas por patógenos como *Candida no albicans* están en aumento y son *C. glabrata* y *C. parapsilosis* las especies que muestran mayor resistencia a los azoles más antiguos, es por esto que fármacos antimicóticos se han ido perfeccionando con los años, mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes de alto riesgo, como es el caso de las equinocandinas que tienen una fuerte actividad fungicida y biofilm, especialmente contra *Candida*, sin la toxicidad y los efectos secundarios que presentan los azoles y la anfotericina B y se recomiendan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la candidosis invasiva y la candidemia. Se debe optar por un agente apropiado, además de administrar en la dosis correcta y durante una duración idónea, no se deben usar varios antimicóticos juntos y una vez iniciada la medicación se debe monitorear la respuesta. El tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva suele tener costos elevados y los recursos en el sector salud suelen ser limitados. La importancia de lograr un tratamiento rentable para los pacientes ha impulsado el desarrollo de equipos multidisciplinarios y programas AFS (intervenciones con el objetivo de monitorizar y optimizar el uso de agentes antifúngicos, sin comprometer la seguridad de los pacientes) con el fin de implementar

el uso adecuado de los recursos, con el objetivo de dar al paciente una atención de manera costo-efectiva. ( Bansal & Pande, 2013; Aguado et al., 2016).

Hospitales dónde se ha implementado un programa de AFS han tenido una reducción significativa en el consumo de antifúngicos y los costos de adquisición, así como también se mostraron una disminución en la mortalidad hospitalaria y disminución en tiempo de estancia hospitalaria. El programa AFS tiene un impacto positivo en la calidad de las prescripciones antimicóticas y las estrategias de tratamiento antimicótico, utilizadas por los médicos a cargo (Markogiannakis et al., 2021).

## **X. Limitaciones del estudio**

En los datos publicados en la Dirección General de Epidemiología los grupos de edad son amplios lo que no permite hacer un análisis más detallado, no se reportan otras formas clínicas y a partir del año 2013 se dejó de reportar Candidosis urogenital en menores de 10 años. Además de que no se hace una identificación de especies de *Candida* ni hace la diferenciación entre *C. albicans* y especies no *albicans*.

Los estudios publicados sobre identificación de especies de *Candida* del año 2011 al 2021 son pocos y la metodología para la identificación de especies en los artículos publicados eran distintas en cada artículo. Los intervalos de confianza se realizaron estimando que los artículos eran heterogéneos entre sí.

Los oligonucleótidos diseñados en este proyecto no se lograron probar en muestras clínicas solo se quedó en pruebas bioinformáticas, esto debido al cierre de los laboratorios por la pandemia provocada por el virus SARS-COV2 (COVID-19).

## **XI. Conclusión**

De acuerdo con los datos obtenidos de la DGE, los grupos de edad sobresalientes en cuanto a casos de candidosis urogenital en mujeres son de 20 a 24, de 25 a 44 y de 45 a 49 años, mientras que en hombres los grupos de edad sobresalientes son de 20 a 24, de 45 a 49 y de 60 a 64 años.

*C.albicans* sigue siendo la especie predominante en la población mexicana, mientras que especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y el complejo *C. parapsilosis* están en un aumento considerable, pues se ha demostrado en esta revisión que algunas de estas

especies son aisladas en mayor porcentaje que *C. albicans* según el tipo de muestra o población de la que se aíslan.

Este aumento de especies no *albicans* se debe al uso inadecuado de antimicóticos de venta libre, así como a la identificación inespecífica de las especies.

Para una identificación adecuada de *Candida* spp. en investigación es importante la implementación de técnicas moleculares, que como ya se ha demostrado es la mejor elección para identificar correctamente estas especies, así como también para identificar polimorfismos e inclusive detectar especies que son complicadas de identificar como es el caso de *C. auris* que ha provocado brotes difíciles de controlar debido a que no están implementadas técnicas idóneas para su reconocimiento. Así también se fomenta que el PCR la técnica capaz de detectar correctamente estas especies con menor tiempo que las ya utilizadas con resultados superiores para así en un futuro cercano sean éstas técnicas las que se lleguen a implementar en hospitales tanto bien públicos como privados de manera habitual ya que en México el diagnóstico se hace mediante observación al microscopio y cultivos principalmente, en ocasiones usando pruebas bioquímicas que son más específicas que las anteriormente mencionadas, sin embargo, no se usan pruebas moleculares de manera rutinaria siendo estas las técnicas de referencia para una correcta identificación de especie.

Es por ello que se propuso el diseño de los oligonucleótidos para PCR en tiempo real como una alternativa metodológica con el fin de poner a disposición las herramientas necesarias para todo aquel interesado el identificar especies de *Candida* ya sea para investigación o para salud pública, permitiendo dar una mejor atención a los pacientes, recordemos que, para una terapia antifúngica correcta, así como el evitar la resistencia a los antimicóticos es necesario una identificación específica de las especies de *Candida*.

Los hospitales y clínicas mexicanas por el momento no pueden implementar técnicas moleculares de manera rutinaria, sin embargo si pueden implementar pruebas bioquímicas para identificar *Candida* spp. y no solo observación al microscopio para así dar a la población mexicana un mejor diagnóstico y tratamiento antifúngico que además previene la resistencia de las especies de *Candida* a estos.

## XII. Perspectivas

Comprobar que los oligonucleótidos diseñados en este proyecto para PCR en tiempo real detecten correctamente las especies de *Candida* para los cuales fueron diseñados de la misma manera en que lo demuestra la parte bioinformática realizada, para así en un futuro implementar los oligonucleótidos para PCR en tiempo real multiplex en estudios con diferentes muestras y en distintos grupos de población, e inclusive implementarse no solo en el sector salud sino también pueden ser de gran utilidad como control de calidad en el sector alimentario e inclusive por veterinarios.

Así mismo es de gran importancia realizar un estudio epidemiológico para la detección de especies de *Candida* principalmente en hospitales, usando los oligonucleótidos ya diseñados para brindar una herramienta correcta a los médicos que lleven a un tratamiento correcto y una recuperación del paciente sin complicaciones y ayudando así a evitar el aumento de especies resistentes a los antimicóticos. Además de que con este estudio podremos saber el porcentaje de especies no *albicans* que están tomando mayor relevancia en nuestro país e inclusive conocer si hay nuevas especies que estén comenzado a surgir como relevantes.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguado, J. M., Silva, J. T., & Bouza, E. (2016). Conclusion and future perspectives on antifungal stewardship. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*, ii43–ii44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw396>
- Aguirre Urizar, J. M. (2002). Candidiasis orales. *Revista Iberoamericana de Micología*, *19*, 17–21.
- Alvarado, A., Hernández-Álvarez, G., Fernández, R., & Arenas, R. (2014). Onicomicosis por *Candida* en las uñas de las manos. *Dermatología Revista Mexicana*, *58*(4), 323–330.
- Araiza-Santibáñez, J., Tirado-Sánchez, A., González-Rodríguez, A. L., Vázquez-Escorcia, L., Ponce-Olivera, R. M., & Bonifaz, A. (2016). Onychomycosis in the elderly. A 2-year retrospective study of 138 cases. *Revista Médica Del Hospital General de México*, *79*(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.10.004>
- Azzam-W, M., Cermeño-Vivas, J. R., Orellán-García, Y., & Penna V, S. J. (2002). Vulvovaginitis por *Candida* spp. y *Trichomonas vaginalis* en mujeres sexualmente activas. *Investigacion Clínica*, *43*(1), 3–13.
- Bernal-Treviño, A., González-Amaro, A. M., Méndez González, V., & Pozos-Guillen, A. (2018). Frequency of *Candida* in root canals of teeth with primary and persistent endodontic infections. *Revista Iberoamericana de Micología*, *35*(2), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.09.004>
- Bonifaz, A., Tirado-Sánchez, A., Graniel, M. J., Mena, C., Valencia, A., & Ponce-Olivera, R. M. (2013). The Efficacy and Safety of Sertaconazole Cream (2 %) in Diaper Dermatitis Candidiasis. *Mycopathologia*, *175*(3–4), 249–254. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9642-3>
- Bonifaz Trujillo, J. A. (2012). Candidosis. In *MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA* (cuarta, pp. 321–344).
- Camacho-Cardoso, J. L., Martínez-Rivera, M. Á., Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L. J., López-Martínez, R., & Hernández-Hernández, F. (2017). Detección molecular de especies de *Candida* en especímenes de pacientes hospitalizados. *Gaceta Médica de México*, *153*, 581–589. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002535>
- Cantón, E., Pema, J., Quindós, G., Eraso, E., Miranda-zapico, I., Álvarez, M., Merino, P., Campos-herrero, I., Marco, F., Gomez, E., Pedrosa, G. De, Yagu, G., Rubio, C., Miranda, C., & Pazos, C. (2011). *Prospective Multicenter Study of the Epidemiology, Molecular Identification, and Antifungal Susceptibility of and Candida metapsilosis Isolated from Patients with Candidemia*. *55*(12), 5590–5596. <https://doi.org/10.1128/AAC.00466-11>
- Castellanos-Arévalo, D. C., Castellanos-Arévalo, A. P., Camarena-Pozos, D. A., Colli-Mull, J. G., & Maldonado-Vega, M. (2015). Evaluation of microbial load in oropharyngeal mucosa from tannery workers. *Safety and Health at Work*, *6*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.09.003>
- Castillo-Martínez, N. A., Mouriño-Pérez, R. R., Cornejo-Bravo, J. M., & Gaitán-Cepeda, L. A. (2018). Factores relacionados a candidiasis oral en niños y adolescentes con VIH, caracterización de especies y susceptibilidad antifúngica. *Revista Chilena de Infectología*, *35*(4), 377–385. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000400377>
- Castrillo Rivera, L. E., Palma Ramos, A., & Padilla Desgarenes, M. del C. (2013). Biopelículas Fungicas. *Dermatología Revista Mexicana*, *57*, 350–361.

- Chen, J., Tian, S., Han, X., Chu, Y., Wang, Q., Zhou, B., & Shang, H. (2020). Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05543-0>
- Ciudad-reynaud, A. (2007). Infecciones Vaginales Por Cándida: Diagnóstico Y Tratamiento. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *53*(3), 159–166. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v53i1005>
- Clark-Ordóñez, I., Callejas-Negrete, O. A., Aréchiga-Carvajal, E. T., & Mouriño-Pérez, R. R. (2017). *Candida* species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. *Medical Mycology*, *55*(3), 285–294. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw069>
- Corzo-Leon, D. E., Alvarado-Matute, T., Colombo, A. L., Cornejo-Juarez, P., Cortes, J., Echevarria, J. I., Guzman-Blanco, M., Macias, A. E., Nucci, M., Ostrosky-Zeichner, L., Ponce-de-Leon, A., Queiroz-Telles, F., Santolaya, M. E., Thompson-Moya, L., Tiraboschi, I. N., Zurita, J., & Sifuentes-Osornio, J. (2014). Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: Epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS ONE*, *9*(5), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097325>
- De Bedout, C., Ayabaca, J., Vega, R., Méndez, M., Santiago, A. R., Pabón, M. L., Tabares, A., Arango, M., Restrepo, A., & Newell, V. (2003). Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica*, *23*(1), 31–37. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v23i1.1195>
- de la Rosa-garcía, E., Miramontes-zapata, M., & Sánchez-vargas, L. O. (2013). *Colonización e infección bucal por Candida sp . en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en diálisis*. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11790>
- de la Rosa-García, E., Olalde-Hernández, M. J., Irigoyen-Camacho, M. E., Mondragón-Padilla, A., Mendoza-Juache, A., & Sánchez-Vargas, L. O. (2020). Antifungal susceptibility of oral isolates of *Candida* species from chronic kidney disease patients on chronic dialysis. *Journal de Mycologie Medicale*, *30*(3). <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101009>
- Del pozo, J. L., & Cantón, E. (2016). Revista Iberoamericana de Micología Candidiasis asociada a biopelículas. *Rev Iberoam Micol*, *33*(3), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2015.06.004>
- Duque, C. M., Uribe, O. L., Soto, A. F., & Alarcón, J. (2009). Candidiasis vulvovaginal en un grupo mujeres gestantes de Medellín. *Infectio*, *13*(1), 14–20. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(09\)70139-0](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(09)70139-0)
- Ernst, J. F. (2000). Transcription factors in *Candida albicans*-environmental control of morphogenesis. *Microbiology*, *146*, 1763–1774. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-8-1763>
- Espinel-Ingroff, A., Alvarez-fernandez, M., Cantón, E., Carver, P. L., Chen, S. C., Eschenauer, G., & Getsinger, D. L. (2015). *Multicenter Study of Epidemiological Cutoff Values and Detection of Resistance in Candida spp. to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin Using the Sensititre YeastOne Colorimetric Method*. *59*(11), 6725–6732. <https://doi.org/10.1128/AAC.01250-15>
- Estrada-Barraza, D., Dávalos Martínez, A., Flores-Padilla, L., Mendoza-De Elias, R., & Sánchez-Vargas, L. O. (2011). Comparación entre métodos convencionales,

- ChromAgar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de Candida en aislamientos clínicos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 28(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2010.11.003>
- Ferris, D. G., Nyirjesy, P., Sobel, J. D., Soper, D., Pavletic, A., & Litaker, M. S. (2002a). Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and Gynecology*, 99(3), 419–425. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01759-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01759-8)
- Ferris, D. G., Nyirjesy, P., Sobel, J. D., Soper, D., Pavletic, A., & Litaker, M. S. (2002b). *Uso indebido de fármacos antimicóticos de venta libre asociado con candidiasis vulvovaginal diagnosticada por el paciente*. 99(3), 419–425.
- Forastiero, A., Garcia-Gil, V., Rivero-Menendez, O., Garcia-Rubio, R., Monteiro, M. C., Alastruey-Izquierdo, A., Jordan, R., Agorio, I., & Mellado, E. (2015). Rapid Development of Candida krusei Echinocandin Resistance during Caspofungin Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(11), 6975–6982. <https://doi.org/10.1128/AAC.01005-15>
- García Heredia, M., García, S. D., Copolillo, E. F., Eliseth, M. C., Barata, A. D., Vay, C. A., De Torres, R. A., Tiraboschi, N., & Famiglietti, A. M. R. (2006). Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas. Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *Revista Argentina de Microbiología*, 38(1), 9–12.
- García, Y. S., & Hernández Valles, R. (2013). Artículo original Aislamiento y susceptibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 33, 140–145.
- González-Lara, M. F., Torres-González, P., Cornejo-Juárez, P., Velázquez-Acosta, C., Martínez-Gamboa, A., Rangel-Cordero, A., Bobadilla-Del-Valle, M., Ostrosky-Zeichner, L., Ponce-de-León, A., & Sifuentes-Osornio, J. (2017). Impact of inappropriate antifungal therapy according to current susceptibility breakpoints on Candida bloodstream infection mortality, a retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 753. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2846-2>
- González, G. M., Treviño-Rangel, R. de J., Palma-Nicolás, J. P., Martínez, C., Lez, J. G. G., Ayala, J., Caballero, A., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Velarde, F., Ascencio, E. P., Tinoco, J. C., Vázquez, J. A., Cano, M. A., León-Sicairos, N., Lez, R. G., Rincón, J., Elías, M. A., & Bonifaz, A. (2013). Species distribution and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in paediatric patients in Mexico: A nationwide surveillance study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2847–2851. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt283>
- Hernández-Solís, S. E., Rueda-Gordillo, F., Flota-Alcocer, A. D., Aguilar-Ayala, F. J., Rodríguez-Fernández, M. D. S. C., & Lama-González, E. M. (2016). Influencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de Candida spp. en la cavidad oral. *Revista Chilena de Infectología*, 33(3), 293–297. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000300007>
- Imbert, J. L., G. Gomez, J. V., Escudero, R. B., & Blasco, J. L. (2016). Onicomycosis por levaduras no comunes en diabéticos de un centro de salud. *Semergen*, 42(7), 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.semern.2015.08.006>
- Ingram, E. C., Vega, M. V., Norero, X., Sáez-Llorens, X., Deantonio, R., & Barría, E. R. (2019). Risk factors and lethality associated with neonatal candidemia in a neonatal unit. *Revista Chilena de Pediatría*, 90(2), 186–193. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i2.717>

- Jeanmonod, R., & Jeanmonod, D. (2020). Vaginal Candidiasis (Vulvovaginal Candidiasis). *StatPearls Publishing*.
- Jimenez-gonzalez, C., Mata-marin, J. A., Arroyo-anduiza, C. I., Ascencio-Montiel, I. de J., Fuentes-allen, J. L., & Gaytan-martinez, J. (2015). *Prevalence and etiology of onychomycosis in the HIV-infected Mexican population*. 23(June 2013), 378–381. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2015>
- Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2020). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>
- Lagunas-Rangel, F. A. (2018). Antimicrobial susceptibility profiles of bacteria causing urinary tract infections in Mexico: Single-centre experience with 10 years of results. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 14, 90–94.
- León, M. G. F. De, Rodríguez-Vizcaíno, A. C., Torres-Páez, O. U., Acosta-Altamirano, G., & Martínez-Herrera, E. (2020). Epidemiological data of candidiasis in a tertiary hospital in the State of Mexico. *Dermatología Revista Mexicana*, 64(2), 109–114.
- Lomeli-Martinez, S. M., Valentin-Gómez, E., Varela-Hernández, J. J., Alvarez-Zavala, M., Sanchez-Reyes, K., Ramos-Solano, M., Cabrera-Silva, R. I., Ramirez-Anguiano, V. M., Lomeli-Martinez, M. A., Martinez-Salazar, S. Y., González-Hernández, L. A., & Andrade-Villanueva, J. F. (2019). Candida spp. Determination and Th1/Th2 mixed cytokine profile in oral samples from HIV+ patients with chronic periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01465>
- Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L. J., Arenas, R., Hernández-Hernández, F., Millán-Chiu, B., Torres-Rodríguez, J. M., Cortés-González, E., Fernández, R., & López-Martínez, R. (2011). Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 28(1), 32–35. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2010.11.002>
- Markogiannakis, A., Korantanis, K., Gamaletsou, M. N., Samarkos, M., Psychogiou, M., Daikos, G., & Sipsas, N. V. (2021). Impact of a non-compulsory antifungal stewardship program on overuse and misuse of antifungal agents in a tertiary care hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 57(1), 106255. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106255>
- Méndez Fandiño, Y. R., Caicedo Ochoa, E. Y., Urrutia Gómez, J. A., Rodríguez Palacios, J. M., Rodríguez Puerto, N. E., Becerra, D. F., Rojas, M. Y., & Cala Pulido, Á. E. (2017). Influencia de la colonización de vía aérea por Candida spp . en pacientes con EPOC en una UCI de Colombia , entre 2010-2015. 2 *Revista Cuarzo - Fundación Universitaria Juan N. Corpas*, 23(1), 1–9.
- Palacios, C. P., Gómez, L. M., & Cardona, N. (2011). Candidiasis mucocutánea : espectro clínico. *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 19, 239–244.
- Pineda Murillo, J., Cortés Figueroa, A., Uribarren Berrueta, T., & Castañón Olivares, L. (2015a). Candidosis vaginal. Primera parte: revisión de La clínica, epidemiología y situación de México. *Revista Médica de Risaralda*, 21(1), 58–63.
- Pineda Murillo, J., Cortés Figueroa, A., Uribarren Berrueta, T., & Castañón Olivares, L. (2015b). Candidosis vaginal. Primera parte: revisión de La clínica, epidemiología y situación de México. *Revista Médica de Risaralda*, 21(1), 58–63.
- Plachouras, D., Lötsch, F., Monnet, D. L., & the Candida auris survey collaborative

- group. (2018). *capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries , 2013 to 2017. January*, 1–5.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00136>
- Quindós, G. (2014). Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis . A changing face. *Revista Iberoamericana de Micología*, 31(1), 42–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
- Reyes-montes, M. R., Duarte-escalante, E., Martínez-herrera, E., Acosta-altamirano, G., & León, M. G. F. (2017). Current status of the etiology of candidiasis in Mexico. *Revista Iberoamericana de Micología*, xx, 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.05.001>
- Rivera-Sánchez, R., Flores-Paz, R., & Arriaga-Alba, M. (2006). Identificación de especies de Candida causantes de vaginitis en la población mexicana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(10), 634–636.
- Robledo-Leal, E., Rivera-Morales, L. G., Sangorrín, M. P., González, G. M., Ramos-Alfano, G., Adame-Rodríguez, J. M., Alcocer-Gonzalez, J. M., Arechiga-Carvajal, E. T., & Rodríguez-Padilla, C. (2018). Identification and susceptibility of clinical isolates of candida spp. To killer toxins. *Brazilian Journal of Biology*, 78(4), 742–749.  
<https://doi.org/10.1590/1519-6984.175635>
- Sáez De Ocariz, M., Orozco Covarrubias, L., & Greenawalt Rodríguez, S. (2017). Abordaje clínico y manejo integral de la dermatitis irritativa por pañal. *Acta Pediátrica de México*, 38(6), 427–432. [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx)
- San-blas, G., & Burger, E. (2011). *Revista Iberoamericana de Micología Experimental medical mycological research in Latin America - a 2000-2009 overview*. 28(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2010.11.004>
- San Juan M., P., Pérez J., A., & Barrientos A., C. (2018). Aspectos clínicos y microbiológicos de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en el Servicio de Urgencias. *Revista Chilena de Infectología*, 35(3), 225–232. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000300225>
- Sánchez-Martín, M.-A., Pellón-Olmedo, M., San-Miguel-Hernández, Á., Pachón, J.-J., Rodríguez-barbero, E., Pellicer, D., & Albert-hernández, M. (2019). Importancia clínica de la candidiasis con especial relevancia en la candidiasis vulvovaginal recurrente. *Gaceta Médica de Bilbao*, 116(2), 74–82.
- Sánchez-Vargas, L. O., Estrada-Barraza, D., Pozos-Guillen, A. J., & Rivas-Caceres, R. (2013). Biofilm formation by oral clinical isolates of Candida species. *Archives of Oral Biology*, 58(10), 1318–1326. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.06.006>
- Santolaya, María E., Alvarado Matute, T., de Queiroz Telles, F., Lopes Colombo, A., Zurita, J., Tiraboschi, I. N., Cortes, J. A., Thompson-moya, L., Guzman-blanco, M., Sifuentes, J., Echevarría, J., & Nucci, M. (2013). Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. *Revista Iberoamericana de Micología*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.012>
- Santolaya, Maria E, Alvarado, T., Zurita, J., Cortes, J. A., Thompson, L., Guzman, M., Nucci, M., American, L., & Mycosis, I. (2014). Active surveillance of Candidemia in children from Latin America (*Pediatric Infectious Disease Journal* (2013) 33: 2 (e40-e44)). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(3), 333.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000039>
- Sardi, J. C. O., Scorzoni, L., Bernardi, T., Fusco-Almeida, A. M., & Mendes Giannini, M. J. S. (2013). Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm

- formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*, 62, 10–24.
- Sierra-Díaz, E., Hernández-Ríos, C. J., & Bravo-Cuellar, A. (2019). Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 87(2), 176–182. <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000494>
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 288–305. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x>
- Tavanti, A., Davidson, A. D., Gow, N. A. R., Maiden, M. C. J., & Odds, F. C. (2005). *Candida parapsilosis* Groups II and III. 43(1), 284–292. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.284>
- Torcoroma García, L., Luna, L. J., Velasco, T. K., & Guerra, B. E. (2017). Nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple para el diagnóstico específico de especies implicadas en la candidiasis humana. *Biomédica*, 37, 200–208.
- Treviño-Rangel, R. de J., Peña-López, C. D., Hernández-rodíguez, P. A., Beltrán-santiago, D., & González, G. M. (2017). *Association between Candida biofilm-forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: An. xx*. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.01.005>
- Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. In *Medicina Clínica* (Vol. 135, Issue 11, pp. 507–511). [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA\\_Spanish.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf)
- Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R. de J., González, G. M., Ramírez-Elizondo, M. T., Lara-medrano, R., Aleman-Rbocanegra, M. C., Guajardo-Lara, C. E., Gaona-Chávez, N., Castilleja-leal, F., Torre-amione, G., & Martínez-Reséndez, M. F. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. January.*
- Wilson, D. (2019). *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*, 27(2), 188–189. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.10.010>
- Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10(1), 95–105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>

## ANEXOS

### Anexo 1: Tabla de incidencia de los casos nuevos de candidosis urogenital por grupo de edad, en población femenina y masculina

Incidencia de los casos nuevos de candidosis urogenital por grupo de edad, Estados Unidos Mexicanos														
Año	Sexo	Código de la lista detallada CIE 10a. Revisión	Incidencia*	Grupos de edad										
				< 1	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	20-24 años	25-44 años	45-49 años	50-59 años	60-64 años	65 y + años
2003	Femenino	B37.3-B37.4	651.8	115	48.1	29.7	52.9	406.1	1164.8	1214.3	1141.5	583.8	476.5	198.5
	Masculino		19556	103.2	32.2	11.7	8.2	17.8	49.5	50.1	77.8	46.6	52.4	31.7
2004	Femenino	B37.3-B37.4	628.27	67.77	36.78	26.62	51.48	398.16	1133.98	1172.15	1040.37	543.68	412.49	176.75
	Masculino		30.4	50.94	22.49	9.6	6.84	15.01	40.78	43.73	59.63	34.4	39.7	24.88
2005	Femenino	B37.3-B37.4	642.12	26.57	19.23	20.89	54.89	415.56	1170.1	1196.85	1077.2	525.71	379.69	165.04
	Masculino		24.21	23.28	5.42	2.54	3.04	13.29	36.98	37.91	51.47	31.09	30.64	19.51
2006	Femenino	B37.3-B37.4	619.24	31.33	20.86	20.79	53.32	408.66	1116.93	1140.23	1024.16	511.95	386.84	166.43
	Masculino		21.98	23.11	7.16	2.96	2.89	11.78	31.26	32.73	43.86	29.4	31.44	18.81
2007	Femenino	B37.3-B37.4	568.25	20.43	16.01	17.18	45.69	399.13	1065.98	1041.18	959.94	470.15	334.58	154.47
	Masculino		18.07	11.98	3.73	1.87	2.64	11.45	30.13	27.53	40.79	21.42	23.48	14.02
2008	Femenino	B37.3-B37.4	529	24.74	18.59	17.15	45	405.43	998.67	958.18	862.33	412.8	297.76	134.48
	Masculino		17.36	25.08	4.61	1.65	2.05	10.13	29.05	26.45	33.6	18.38	23.48	15.58
2009	Femenino	B37.3-B37.4	512.83	21.19	18.93	18.03	53.46	435.61	997.19	900.29	807.48	396.08	284.52	127.99
	Masculino		16.84	17.7	6.03	2.42	2.55	12.59	28.28	24.35	32.57	17.73	21.9	12.93
2010	Femenino	B37.3-B37.4	516.29	18.97	15.55	18.62	56.24	471.41	1051.3	879.21	797.85	387.55	282.7	131.51
	Masculino		16.36	14.01	3.33	1.44	3.18	10.33	26.52	23.3	35.42	19.01	23.9	14.49
2011	Femenino	B37.3-B37.4	509.97	12.8	16.39	19.63	62.02	514.74	1071	848.78	752.67	362.59	281.38	122.12
	Masculino		17.31	7.67	4.6	2.17	3.05	10.74	27.16	22.91	38.76	21.63	32.42	16.89
2012	Femenino	B37.3-B37.4	477.32	12.66	13.14	16.36	63.88	511.8	1020.87	803.48	738.21	345.95	261.03	110.28
	Masculino		16.96	10.41	3.25	1.72	2.82	10.6	26.83	23.16	39.92	21.67	38.82	15.25
2013*	Femenino	B37.3-B37.4	554.32	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	62.21	489.51	994.26	756.41	709.01	327.35	266.52	109.36
	Masculino		17.64	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	3.12	9.75	25.66	21.19	30.7	17.58	18.78	8.75
2014**	Femenino	B37.3-B37.4	467.03	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	58.17	409.33	850.68	624.59	633.95	279.3	245.54	98.51
	Masculino		18.28	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2.72	10.76	25.93	20.64	45.39	16.74	14.67	11.03
2015**	Femenino	B37.3-B37.4	390.25	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	45.11	327.44	693.01	517.08	543.89	252.61	245.6	99.38
	Masculino		15.39	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2.45	8.73	21.63	17.79	29.48	16.55	16.76	10.43
2016**	Femenino	B37.3-B37.4	335.06	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	36.06	275.96	591.15	440.07	461.35	231.99	256.47	90.72
	Masculino		13.3	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2	7.55	17.73	15.71	26.44	13.08	15.98	8.51
2017**	Femenino	B37.3-B37.4	350.08	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	38.52	289.99	611.38	444.32	528.71	254.62	293.58	99.36
	Masculino		23.47	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2.77	11.56	32.04	23.17	56.45	30.15	35.19	14.94
2018**	Femenino	B37.3-B37.4	317.05	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	33.93	268.66	563.49	401.97	487	224.07	241.28	89.32
	Masculino		21.31	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2.74	9.02	28.82	21.95	52.98	24.06	29.16	14.68
2019**	Femenino	B37.3-B37.4	288.71	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	34.3	246.06	507.47	360.26	451.02	214.42	238.73	89.03
	Masculino		22.91	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	<a href="#">N.A</a>	2.72	10.41	30.34	20.95	53.61	30.55	42.43	17.7

## Anexo 2: Tabla de los artículos encontrados en los buscadores PubMed y Elsevier

Buscador	Palabra clave	Rango de años	Artículos encontrados
PubMed	C. glabrata México	2011-2021	98
Elsevier		2014-2019	31
PubMed	C. tropicalis México	2011-2021	55
Elsevier		2014-2020	33
PubMed	C. parapsilosis México	2011-2021	58
Elsevier		2016-2020	38
PubMed	C. krusei México	2011-2021	22
Elsevier		2014-2018	26
PubMed	C. auris México	2011-2021	—
Elsevier		2021	2

## Anexo 3: Tabla de los oligonucleótidos reportados en la literatura para la detección de *Candida* spp mediante PCR punto final

Especie	Nombre	Secuencia 5'→3'	Gen	Pb	Referencia
Cebadores universales específicos para hongos	—	TCC GTA GGT GAA CCT GCG G	ITS1		Chang Chang et al., 2001
		GCT GCG TTC TTC ATC GAT GC	ITS2		
<i>C. albicans</i>	CALB1 F	TTT ATC AAC TTG TCA CAC CAG A	ITS1 e ITS2 del ARNr 18S	273	Luo y Mitchell, 2002
	CALB2 R	ATC CCG CCT TAC CAC TAC CG			
<i>C. albicans</i>	—	CGCATCGATGAAGAACGCAGC	ITS2	206	Torcoroma García et al., 2017
		AGACGGTAGTGTAAGGCGGGAT			
<i>C. albicans</i>	CA3	GGT TTG CTT GAA AGA CGG TAG	—	—	Chang Chang et al., 2001
	CA4	AGT TTG AAG ATA TAC GTG GTA G			
<i>C. glabrata</i>	CGL1	TTA TCA CAC GAC TCG ACA CT	ITS1 e ITS2 del ARNr 18S	423	Luo y Mitchell, 2002
	CGL2	CCC ACA TAC TGA TAT GGC CTA CAA			
<i>C. glabrata</i>	CGBF35	CCC AAA AAT GGC CGT AAG TAT G	Topoisomerasa II	674	Kanbe et al, 2002
	CGBF103	ATA GTC GCT ACT AAT ATC ACA CC			
<i>C. tropicalis</i>	CTR1	CAA TCC TAC CGC CAG AGG TTA T	ITS1 e ITS2 del ARNr 18S	357	Luo y Mitchell, 2002
	CTR2	TGG CCA CTA GCA AAA TAA GCG T			
<i>C. tropicalis</i>	—	GCATGGAGAGATGGTGAAGGTGC	Topoisomerasa II	474	Torcoroma García et al., 2017
		TTCTTTTCTCCGCTTATTG			
<i>C. parapsilosis</i>	CPA3	GCC AGA GAT TAA ACT CAA CCA A	ITS1 e ITS2 del ARNr 18S	300	Luo y Mitchell, 2002
	CPA2	CCT ATC CAT TAG TTT ATA CTC CGC			
<i>C. parapsilosis</i>	—	AGCAATCAAGGAGAGGTCGCCA	Topoisomerasa II	558	Torcoroma García et al., 2017
		CTCGTACCAGCCTTGTTCATC			

## Anexo 4: Tabla con descripción de los artículos seleccionados

Título	Año del estudio	Tipo de población	Tipo de muestra	Tamaño de la muestra	Pruebas utilizadas	% de Candida spp.	DOI ó URL/ autor	Datos adicionales
Asociación entre aislamientos sanguíneos de Candida formadores de biopelícula y la evolución clínica en pacientes con candidemia: un estudio observacional monocéntrico de nueve años en México	2006-2015	Pacientes en el Hospital Universitario "Dr. José E. González" en Monterrey, México.	Aislamientos sanguíneos	218 casos de candidemia	Tinción con cristal violeta y ensayo de reducción de XTT	Tasa de mortalidad: 36% Principales factores de riesgo: exposición a antibióticos y el uso de catéteres. 89 aislamientos de los cuales se identificó: Candida tropicalis 47 (52,8%) Candida albicans 27 (30,4%) Candida parapsilosis sensu stricto 9 (10,1%) Candida orthopsilosis 3 (3,4%) Candida krusei 2 (2,2%) Candida glabrata sensu stricto 1 (1,1%).	10.1016/j.riam.2017.01.005 (Treviño-Rangel et al., 2017)	Estudio observacional y retrospectivo ELSEVIER y PubMed
Colonización e infección bucal por Candida sp. en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en diálisis	2013	Pacientes con enfermedad renal crónica	Mucosa bucal (MB)	56 pacientes diabéticos (DM) y 80 no diabéticos (no DM) Total: 136 pacientes	Cultivo en Sabouraud y se identificó con galerías API	Prevalencia de Candida de 43,4%: 53,6% DM y 36,2% no DM. C. albicans 74,6% C. glabrata 22,0% C. tropicalis 15,2% C. parapsilosis 3,4% C. kefyri 3,4% C. famata 1,7%	10.3265 / Nefrologia.pre2013.Aug.11790 (de la Rosa-garcía et al., 2013)	Estudio transversal ELSEVIER y PubMed
Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos	Enero de 2004 a diciembre de 2007	Pacientes en edad adulta con onicomicosis	Escamas de las uñas	936 (578 mujeres [61,7%] y 358 hombres [38,3%]) Total= 1294 pacientes	Pruebas morfológicas y bioquímicas	161 aislamientos C. parapsilosis (31,9%), C. albicans (22,4%) y Candida guilliermondii (12,7%). Candida parapsilosis 53 Candida albicans 37 Candida guilliermondii 21 Candida famata 11 Candida tropicalis 7 Candida lipolytica 5 Candida glabrata 4 Candida zeylanoides 3 Candida dubliniensis 2 Candida lusitanae 2 Candida krusei 2 Candida kefyri 2 Candida lambica 2 Candida intermedia 1	10.1016/j.riam.2010.11.002 (Manzano-Gayosso et al., 2011)	Estudio prospectivo y descriptivo ELSEVIER y PubMed
Onicomicosis por levaduras no comunes en diabéticos de un centro de salud	2016	pacientes diabéticos	Muestra de uña de los pies	261 pacientes	Exámenes directos al microscopio de las muestras de uñas y cultivos de muestras, pruebas específicas para la identificación de Candida spp. (producción de clamidoconidios, producción de tubo germinal y cultivo en agar cromogénicos)	Las prevalencias de onicomicosis general, por dermatofitos, mixta y por levaduras fueron de Candida guilliermondii (24.1), Candida parapsilosis (19.5), Candida glabrata (2.3), Candida krusei (14.16). En 12 pacientes se encontró Candida guilliermondii, y en 9, Candida parapsilosis. Candida krusei se aisló en un caso y Candida glabrata en 2.	10.1016/j.semrg.2015.08.006 (Imbert et al., 2016)	Estudio observacional, descriptivo y transversal ELSEVIER y PubMed
Frecuencia de Candida en conductos radiculares de dientes con infección endodóntica primaria y persistente	2018	Pacientes que requirieron tratamiento endodóntico	Muestras microbiológicas de dientes con infección endodóntica primaria y persistente por aspiración y por absorción con puntas de papel	50 muestras	Cultivos en agar dextrosa Sabouraud y agar sangre enriquecido, realizando una observación macroscópica y microscópica de las colonias formadas.	En infección primaria se encontró C. albicans en un 30%, C. glabrata en un 13.8% y C. krusei 2.7%.	10.1016/j.riam.2017.09.004 (Bernal-Treviño et al., 2018)	Estudio transversal, analítico y prolectivo ELSEVIER
Onicomicosis en adultos	2016	Adultos mayores	lámina ungueal	138 pacientes		Levaduras de Candida 24	10.1016 / j.hgmx.2015.10.004	Estudio retrospectivo,

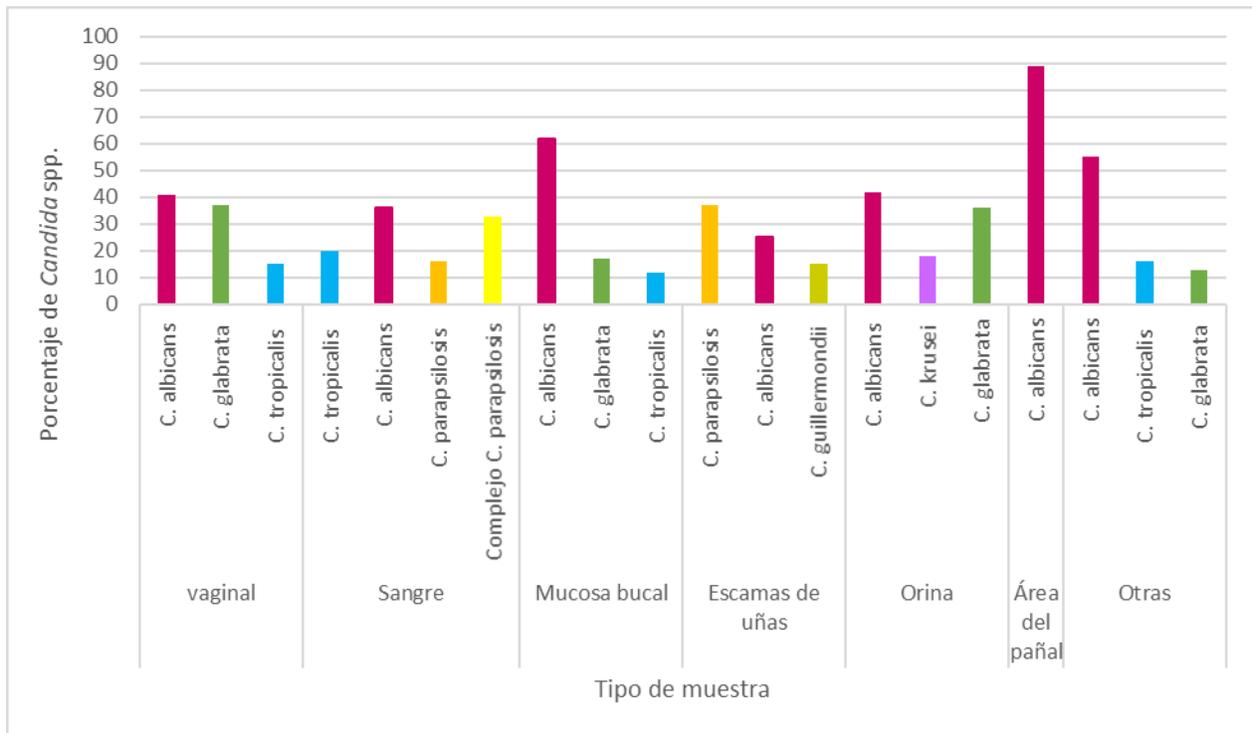
mayores. Estudio retrospectivo de 138 casos en 2 años						(46,2%), seguidos de <i>Trichophyton rubrum</i> 21 (40,4%) <i>C. albicans</i> 18 (34,6%) <i>C. parapsilosis</i> 5 (9,6%) <i>Candida Krusei</i> 1 (1,9%)	(Araiza-Santibáñez et al., 2016)	observacional, descriptivo. ELSEVIER
Resistencia a los antibióticos: perfil microbiológico de las infecciones del tracto urinario en México	1 de agosto de 2014 hasta el 31 de julio de 2015.	Hombres y mujeres	Urocultivos (UC)	5895 muestras, 3363 en mujeres y 2532 en hombres.	medios de cultivo de orina	Se aislaron 1512 microorganismos; el principal agente etiológico fue <i>Escherichia coli</i> , seguido de <i>Pseudomonas</i> . Con respecto a los hongos, <i>Candida glabrata</i> se encontró como el agente más común con 18 aislamientos, seguida de <i>C. albicans</i> con 11 aislamientos y <i>C. krusei</i> con 9 aislamientos.	10.24875 / CIRU.18000494 (Sierra-Díaz et al., 2019)	Estudio transversal PubMed
Factores relacionados con la candidiasis oral en niños y adolescentes con VIH, caracterización de especies y susceptibilidad antifúngica	Año 2014	Niños y adolescentes VIH positivos entre 2 y 19 años.	Mucosa oral de 30 niños y adolescentes VIH positivos	30 muestras	Agar cromogénico para <i>Candida</i> (HardyChrom™ <i>Candida</i> , HardyDiagnostics) y Sabouraud dextrosa (BBL™, BD Diagnostics). La especie se identificó por auxonograma utilizando el panel para la identificación rápida de levaduras (Rapid Yeast ID, Beckman Coulter, Inc). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de los antifúngicos flucitosina (5FC), anfotericina B (AMB), fluconazol (FCA), itraconazol (ITR) y voriconazol (VOR) se determinaron con la galería de pruebas ATB Fungus 3™	Se identificaron seis especies de <i>Candida</i> : <i>C. glabrata</i> (33%), <i>C. albicans</i> (27%), <i>C. kefyr</i> (13%), <i>C. krusei</i> (13%), <i>C. lipolytica</i> (7%) y <i>C. tropicalis</i> (7%).	10.4067 / s0716-10182018000400377 (Castillo-Martínez et al., 2018)	Estudio transversal y prospectivo. PubMed
Detección molecular de especies de <i>Candida</i> a partir de muestras de pacientes hospitalizados	2017		Muestras de: lavado bronquial, pleural, cerebroespinal, peritoneal, ascitis y líquidos biliares; sangre, esputo, médula ósea, cánula orotraqueal y ganglio.	81 muestras	Las muestras se cultivaron en agar dextrosa Sabouraud a 28 ° C durante 72 h. Además, se extrajo el ADN. Los aislados se cultivaron en CHROMagar <i>Candida</i> ™, a 37 ° C durante 48 h. La identificación molecular se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando cebadores específicos para cuatro especies.	<i>Candida albicans</i> 82,9%, <i>Candida tropicalis</i> 31,7%, <i>Candida glabrata</i> 24,4% y <i>Candida parapsilosis</i> 4,9%. n el 34,1% de los especímenes se detectó una mezcla de especies que sugiere una coinfección: dos especies en cinco especímenes ( <i>C. albicans</i> - <i>C. tropicalis</i> y <i>C. albicans</i> - <i>C. glabrata</i> ), y tres especies en tres especímenes ( <i>C. albicans</i> - <i>C. glabrata</i> - <i>C. tropicalis</i> ).	10.24875 / GMM.17002535 (Camacho-Cardoso et al., 2017)	Se comparó la capacidad de detectar correctamente las especies de <i>Candida</i> mediante CHROMagar <i>Candida</i> ™ y PCR PubMed
<i>Candida</i> spp. Determinación y perfil de citocinas mixtas Th1 / Th2 en muestras orales de pacientes VIH + con periodontitis crónica	2019	Pacientes VIH positivos con periodontitis crónica (PC).	Muestras orales	Los pacientes se separaron en grupos: (A) n = 53 (≤200 linfocitos T CD4 + en TARGA); (B) n = 57 (≤200 linfocitos T CD4 + sin HAART); (C) n = 50 (> 200 linfocitos T CD4 + sin HAART); (D) n = 68 (> 200 linfocitos T CD4 + en HAART). N total: 160	Cultivo de las muestras en CHROMagar y se confirmaron mediante PCR de punto final.	En total se aislaron 204 cepas, de las cuales 138 (67,6%) fueron <i>C. albicans</i> , y las 66 restantes (32,4%) presentaron especies de <i>C. non-albicans</i> . Las especies no <i>albicans</i> identificadas fueron: 48 (23,6%) <i>C. glabrata</i> , 10 (4,9%) <i>C. tropicalis</i> , 7 (3,4%) <i>C. krusei</i> y 1 (0,5%) <i>C. dubliniensis</i> .	10.3389 / fimmu.2019.01465 (Lomeli-Martínez et al., 2019)	El objetivo fue la determinación de <i>Candida</i> spp. y perfil de citocinas en muestras orales de pacientes VIH positivos con PC, considerando los niveles de linfocitos T CD4 + y el uso de TARGA. PubMed

Susceptibilidad antifúngica de aislados orales de especies de <i>Candida</i> de pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis crónica	2020	Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis crónica.	Mucosa oral.	119 participantes, 58% hombre y 42% mujeres	Cada muestra se sembró en CHROMagar <i>Candida</i> . Las especies de levadura se identificaron mediante el sistema AUX de asimilación de carbohidratos ID 32C y la base de datos apiweb. Para la prueba de susceptibilidad antifúngica, se usó el método M44 A-3 (CLSI).	<i>C. albicans</i> 45 (51,1%), <i>C. glabrata</i> 22 (25%) y <i>C. tropicalis</i> 13 (14,8%), <i>C. famata</i> 3 (3,4%) <i>C. parapsilosis</i> 3 (3,4%) <i>C. krusei</i> 1 (1,1%) <i>C. intermedia</i> 1 (1,1%)	10.1016 / j.mycmed.2020.101009 (de la Rosa-García et al., 2020)	Estudio transversal. Se identificó la distribución y los patrones de susceptibilidad antifúngica de especies de <i>Candida</i> . Este artículo es otro del mismo proyecto encontrado en ELSEVIER  PubMed
Diversidad de especies de <i>Candida</i> y patrones de susceptibilidad antifúngica en muestras orales de pacientes con VIH / SIDA en Baja California, México.	2017	Pacientes con VIH / SIDA en Baja California, México.	Enjuagues bucales de pacientes en Tijuana, Mexicali y Ensenada.	297 pacientes	Se identificaron cepas de <i>Candida</i> por métodos moleculares (PCR-RFLP: reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción).	Se aislaron 181 cepas; 130 (71,8%) cepas fueron <i>C. albicans</i> . Las especies no <i>albicans</i> más comunes fueron <i>C. tropicalis</i> con 22 aislamientos (12,2%), <i>C. glabrata</i> con 16 aislamientos (8,3%), <i>C. parapsilosis</i> con 5 aislamientos (2,2%), <i>C. krusei</i> con 3 aislamientos (1,7%), y <i>C. guilliermondii</i> con 2 aislamientos (1,1%). No pudimos asignar un nombre de especie a dos aislamientos (1,2%).	10.1093 / mmy / myw069 (Clark-Ordóñez et al., 2017)	PubMed
Evaluación de la carga microbiana en la mucosa orofaríngea de trabajadores de curtiduría	Entre septiembre de 2012 y mayo de 2013	El estudio se realizó en un grupo de curtidores y un grupo de control.	Muestras de mucosa orofaríngea	19 muestras de trabajadores de curtiduría y 20 trabajadores de un grupo de control. Total: 39 muestras de mucosa orofaríngea	Los medios sólidos utilizados fueron Brilliant Green Bile Agar, Tryptic Soy Agar y Sabouraud Dextrose Agar. Al final del período de incubación, cada bacteria y levadura fue diferenciada macroscópicamente, con base en forma completa y tamaño.	Las bacterias identificadas pertenecían a las familias Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae, Neisseriaceae, Alcaligenaceae, Moraxellaceae y Xanthomonadaceae, estas bacterias no estaban presentes en el grupo de control. se identificaron levaduras, incluidas las siguientes especies: <i>Candida glabrata</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida albicans</i> y <i>Candida krusei</i> .	10.1016 / j.shaw.2014.09.003 (Castellanos-Arévalo et al., 2015)	PubMed
Formación de biopelículas por aislamientos clínicos orales de especies de <i>Candida</i>	2013	Pacientes adultos con factores predisponentes locales y sistémicos para la candidiasis.	Mucosa oral	63 pacientes		39 <i>C. albicans</i> , 15 <i>C. tropicalis</i> , 7 <i>C. glabrata</i> , 4 <i>C. krusei</i> , 1 <i>C. lusitanae</i> , 1 <i>C. kefir</i> , 1 <i>C. guilliermondii</i> y 1 <i>C. pulcherrima</i>	10.1016 / j.archoralbio.2013.06.006 (Sánchez-Vargas et al., 2013)	Estudio longitudinal PubMed
Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias que causan infecciones del tracto urinario en México: experiencia de un solo centro con 10 años de resultados	Marzo de 2007 a septiembre de 2017		Muestras de orina	Se analizaron un total de 2.687 muestras de orina durante el período de estudio. 1.724 (64,2%) de mujeres y 963 (35,8%) de varones.	Los uropatógenos aislados se identificaron a nivel de especie utilizando métodos de laboratorio de rutina, y la susceptibilidad a los antimicrobianos se determinó mediante el método de difusión por disco.	859 aislamientos urinarios, incluidos 582 (67,8%) <i>Escherichia coli</i> , 69 (8,0%) <i>Enterococcus faecalis</i> , 29 (3,4%) <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 24 (2,8%) <i>Proteus mirabilis</i> , 24 (2,8%) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 23 (2,7%) <i>Candida albicans</i> , 18 (2,1%) <i>Streptococcus agalactiae</i> y 10 (1,2%) <i>Candida glabrata</i> .	10.1016 / j.jgar.2018.03.004 (Lagunas-Rangel, 2018)	Estudio retrospectivo PubMed
Distribución de especies y susceptibilidad antifúngica de aislados de hongos del torrente sanguíneo en pacientes pediátricos en México: un estudio de vigilancia a nivel nacional	Enero de 2010 hasta diciembre de 2011.	Recién nacidos <1 mes de edad, bebés y niños pequeños entre 1 mes y <2 años, niños entre 2 y <12 años y adolescentes entre 12 y 18 años.		358 aislados de hongos en sangre de pacientes pediátricos en México.	Las muestras se subcultivaron en agar dextrosa Sabouraud (SDA; Difco, Detroit, MI, EE. UU.) La identificación de la especie se realizó con tiras API 20C AUX (bioMérieux, México) y por métodos morfológicos estándar como ensayos de tubos	127 cepas de <i>Candida albicans</i> , 127 cepas del complejo de <i>C. parapsilosis</i> (121 cepas de <i>C. parapsilosis sensu stricto</i> , 4 de <i>Candida orthopsilosis</i> y 2 cepas de <i>Candida metapsilosis</i> ) y 72	10.1093 / jac / dkt283 (González et al., 2013)	PubMed

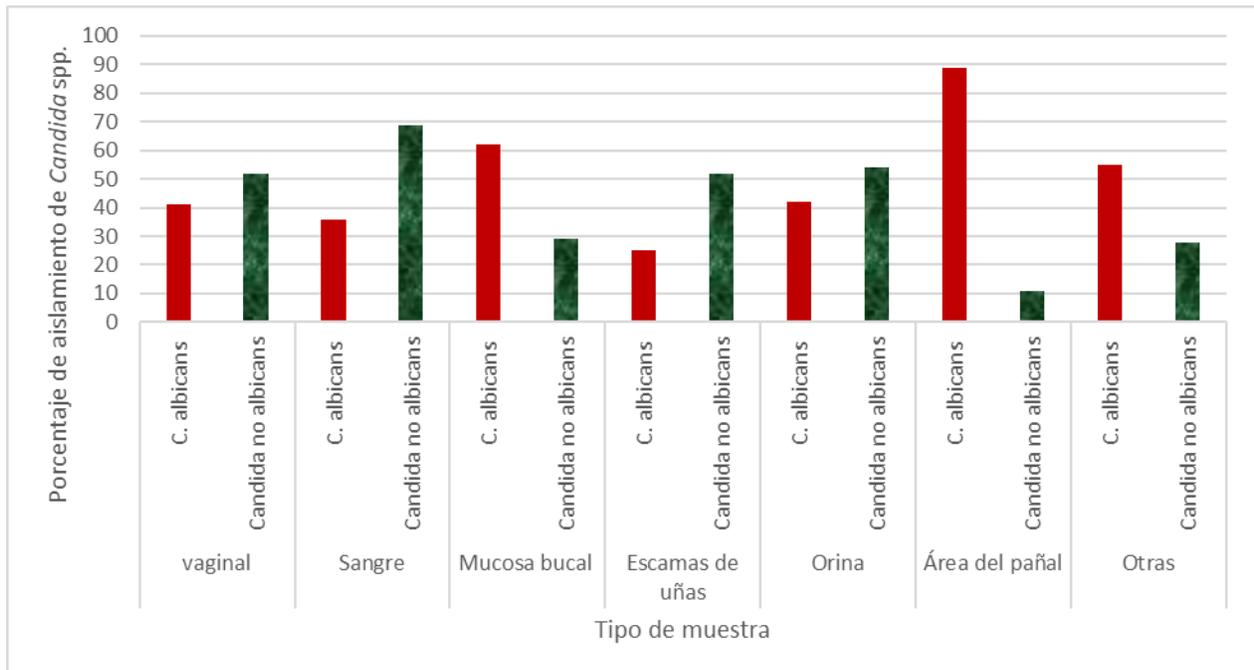
					germinativos y evaluación microscópica en agar harina de maíz-Tween 80.	cepas de <i>Candida tropicalis</i>		
La eficacia y seguridad de la crema de sertaconazol (2%) en la dermatitis del pañal, candidiasis	2013	Niños entre 2 y 24 meses de las unidades de dermatología del Hospital General de México OD (Hospital General de México) y del Hospital Infantil de México		27 niños	Examen directo con KOH al 10% para mostrar presencia de pseudohifas y / o blastoconidias; aislamiento de cepas de <i>Candida</i> en agar Sabouraud Dextrosa y CHROMagar- <i>Candida</i>	Se aislaron <i>Candida albicans</i> : 24/27 (88,8%) <i>Candida parapsilosis</i> : 2/27 (7,4%) <i>Candida glabrata</i> : 1/27 (3,2%)	10.1007 / s11046-013-9642-3 (Bonifaz et al., 2013)	Estudio descriptivo, prospectivo, abierto y no comparativo PubMed
Estudio multicéntrico de valores de corte epidemiológicos y detección de resistencias en <i>Candida</i> spp. a anidulafungina, caspofungina y micafungina utilizando el método colorimétrico Sensititre YeastOne	2015		Hemocultivos de pacientes con candidemia y otros sitios estériles		La prueba de susceptibilidad antifúngica se realizó mediante el método de microdilución en caldo SYO	Se identificaron 44 aislamientos como <i>C. orthopsilosis</i> , 22 aislamientos como <i>C. metapsilosis</i> , 7 aislados como <i>C. nivariensis</i> y 4 aislados como <i>C. bracariensis</i> .	10.1128 / AAC.01250-15 (Espinel-Ingroff et al., 2015)	PubMed
Impacto de la terapia antimicótica inapropiada de acuerdo con los puntos de corte de susceptibilidad actuales en la mortalidad por infección del torrente sanguíneo por <i>Candida</i> , un análisis retrospectivo	junio de 2008 a julio de 2014	Episodios de infección del torrente sanguíneo por <i>Candida</i> .	Hemocultivo positivo para <i>Candida</i> spp.	59 muestras	Los aislamientos se cultivaron en medio Sabouraud, se sometieron a pruebas de tubo germinativo y se identificaron utilizando el Vitek 2.	<i>C. albicans</i> (n: 60, 40%), <i>C. tropicalis</i> (n: 34, 23%), <i>C. glabrata</i> (n: 30, 20%), <i>C. parapsilosis</i> complejo (n: 15, 10%) y <i>C. guilliermondii</i> (n: 3, 2%). Otros menos frecuentes fueron: <i>C. krusei</i> (n: 2, 1,3%), <i>C. norvegensis</i> (n: 1, 0,6%), <i>C. inconspicua</i> (n: 1, 0,6%), <i>C. lusitanae</i> (n: 1, 0,6%) . % <i>C. lipolytica</i> (n: 1, 0,6%) y <i>C. pelliculosa</i> (n: 1, 0,6%).	10.1186 / s12879-017-2846-2 (González-Lara et al., 2017)	PubMed
Vigilancia de infecciones del torrente sanguíneo por <i>Candida</i> spp: tendencias epidemiológicas y factores de riesgo de muerte en dos hospitales de tercer nivel de atención en México	Realizado entre el 07/2008 y el 06/2010.	Pacientes con CBSI (cáncer, enfermedades reumáticas, VIH, diabetes mellitus)	Hemocultivos	Se procesaron 24.110 hemocultivos para 10.045 pacientes. 4.542 hemocultivos (19%) de 1.938 pacientes fueron positivos. Entre estos 1.938 episodios, 74 resultaron ser casos de CBSI (3,8%).	La identificación y la susceptibilidad antifúngica se realizaron utilizando los procedimientos estándar CLSI M27-A3.	<i>C. albicans</i> fue la especie más común (n = 34, 46%), <i>C. tropicalis</i> fue la más frecuente (n = 19, 26%), seguida de <i>C. glabrata</i> (n = 10, 13,5%), <i>C. parapsilosis</i> (n = 4, 5%), <i>C. krusei</i> (n = 4, 5%), <i>C. guilliermondii</i> (n = 2, 3%) y <i>C. lipolytica</i> (n = 1, 1%).	10.1371 / journal.pone.0097325 (Corzo-Leon et al., 2014)	Estudio de vigilancia prospectivo y observacional PubMed
Identificación y susceptibilidad de aislados clínicos de <i>Candida</i> spp. a las toxinas asesinas	2018	60 levaduras aisladas de pacientes con candidiasis invasiva			Análisis de PCR a partir de ADN genómico con un par de cebadores de la región de ADNr de ITS2-5.8S. Las muestras positivas para PCR se caracterizaron por RFLP.	23 aislamientos identificados como <i>C. albicans</i> , 24 aislamientos como <i>C. parapsilosis</i> I y 13 como <i>C. tropicalis</i> . El 75% sea susceptible a al menos una levadura asesina, mientras que el resto no fue inhibido por ninguna cepa.	10.1590 / 1519-6984.175635 (Robledo-Leal et al., 2018)	PubMed
Influencia de los aparatos de ortodoncia en la aparición de <i>Candida</i> spp. en la cavidad bucal	2016	Pacientes entre 4 y 10 años, que requirieron tratamiento con aparatología de ortodoncia.	Muestras de la cavidad bucal antes del tratamiento de ortodoncia y seis meses después de iniciado el uso.	60 pacientes	Muestras inoculadas en Sabouraud Dextrose Agar y <i>Candida</i> CHROMagar®. La confirmación e identificación de la especie <i>Candida</i> se realizó mediante PCR múltiple y los resultados se analizaron con una prueba de chi-cuadrado.	Antes del tratamiento, <i>C. albicans</i> fue la especie prevalente (8,3%; 5/60), seguido de <i>C. tropicalis</i> (3,3%; 2/60), <i>C. krusei</i> y <i>C. parapsilosis</i> (1,7%; 1/60).  A los seis meses de iniciado el tratamiento, <i>C. tropicalis</i> fue la especie más frecuente (20,0%; 12/60), luego <i>C. albicans</i> (18,4%; 11/60), <i>C. krusei</i> y <i>C. parapsilosis</i> (5,0 y 3,3%, respectivamente).	10.4067 / S0716-10182016000300007 (Hernández-Solís et al., 2016)	PubMed

Aspectos clínicos y microbiológicos de la peritonitis asociada a la diálisis peritoneal en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en el Servicio de Urgencias	Entre julio de 2012 y junio de 2013.	Pacientes con peritonitis en EP con IRC		547 pacientes		Se identificó <i>Candida tropicalis</i> (9,6%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (8,2%), <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (6,8% cada uno) y <i>Candida parapsilosis</i> (5,5%).	10.4067 / s0716-10182018000300225 (San Juan M. et al., 2018)	Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional PubMed
Vigilancia activa de la candidemia en niños de América Latina: un requisito clave para mejorar el pronóstico de la enfermedad	Entre noviembre de 2008 y octubre de 2010.	Población pediátrica de 23 hospitales en 8 países de América Latina. (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Honduras, México y Venezuela)		302 casos 89 neonatos y 213 niños	Los aislamientos se identificaron según su morfología microscópica en agar Tween 80 de harina de maíz y complementada con pruebas bioquímicas utilizando el sistema ID 32C	Las principales especies aisladas en neonatos y niños fueron <i>Candida albicans</i> (43,8% y 35,7%), <i>Candida parapsilosis</i> (27,0% y 26,3%) y <i>Candida tropicalis</i> (14,6% y 14,6%), respectivamente.	10.1097 / INF.0000000000000039 (Maria E Santolaya et al., 2014)	Estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia de candidemia.  Se describieron las características epidemiológicas y clínicas de la candidemia en pacientes pediátricos en América Latina. PubMed
Factores de riesgo y letalidad asociados a la candidemia neonatal en una unidad neonatal	Enero de 2014 a diciembre de 2016.	Neonatos	Hemocultivo y / o líquido cefalorraquídeo	141 neonatos	Las muestras de sangre se inocularon en frascos aeróbicos pediátricos BacT / AlerT PF Plus. Los frascos que dieron positivo se tiñeron de Gram y cada muestra con evidencia microscópica de levaduras se subcultivó en medio de agar sabouraud y se incubó a 35 +/- 2 ° C durante 24 horas. La identificación fenotípica y las pruebas de susceptibilidad para cada aislamiento se realizaron utilizando el sistema Vitek®2. La muestra de líquido cefalorraquídeo se inoculó en caldo de tioglicolato y se incubó a 37 ° C durante 72 horas.	El 49% de los casos correspondió a <i>Candida parapsilosis</i> con la mayor tasa de letalidad asociada. <i>Candida parapsilosis</i> causó 66 (49%) episodios de candidemia, <i>Candida albicans</i> con 44 (33%) episodios, <i>Candida tropicalis</i> con 11 (8%) episodios, también se detectó <i>Candida guilliermondii</i> con 3 (2%), <i>Candida haemulonii</i> con 2 (1,4%) y <i>Candida lusitanae</i> con 2 (1,4%) episodios.	10.32641 / rchped.v90i2.717 (Ingram et al., 2019)	Estudio retrospectivo de casos y controles PubMed
Prevalencia y etiología de la onicomycosis en la población mexicana infectada por el VIH	2008 a 2010	Muestras de pacientes VIH positivos (84% hombres)	Raspando detritos hiperqueratósicos subungueales y recortando la placa de la uña.	300 muestras	Cultivo en agar Sabouraud, agar Mycosel™, microscopía directa con hidróxido de potasio (KOH) y los cultivos se incubaron a 35 ° C durante 4 semanas.	<i>Candida parapsilosis</i> en 13 pacientes. (20%), <i>T. rubrum</i> en 11 (17%), <i>T. tonsurans</i> en 7 (11%), <i>Candida sp.</i> en 6 (9%), <i>Penicillium sp.</i> en 3 (5%), <i>A. flavus</i> en 3 (5%), <i>T. mentagrophytes</i> en 2 (3%), <i>Fusarium oxysporum</i> en 2 (3%) y otros microorganismos en 18 (28%)	10.1684 / ejd.2013.2015 (Jimenez-gonzalez et al., 2015)	Estudio transversal PubMed

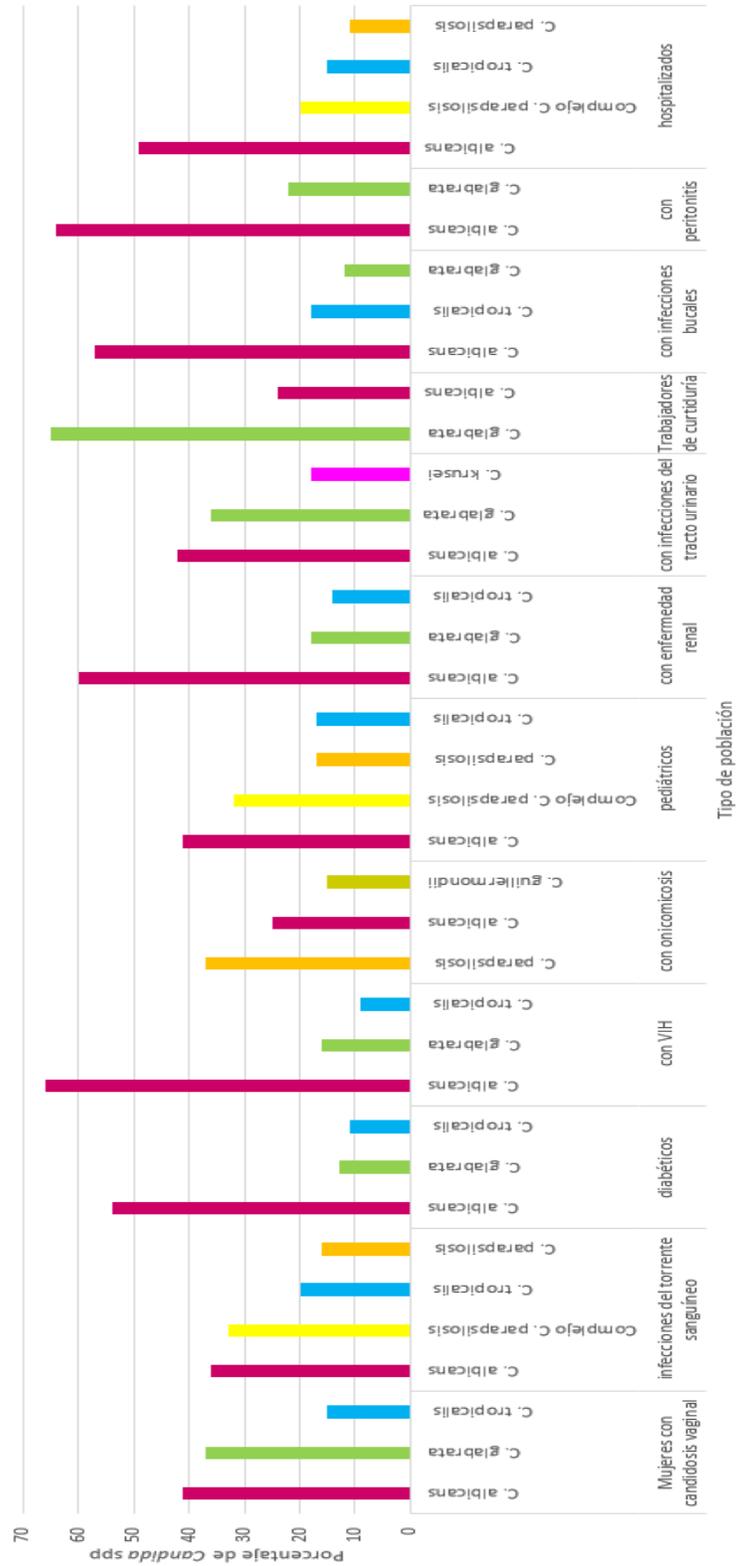
**Anexo 5: Gráfica del porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. en diferentes tipos de muestras**



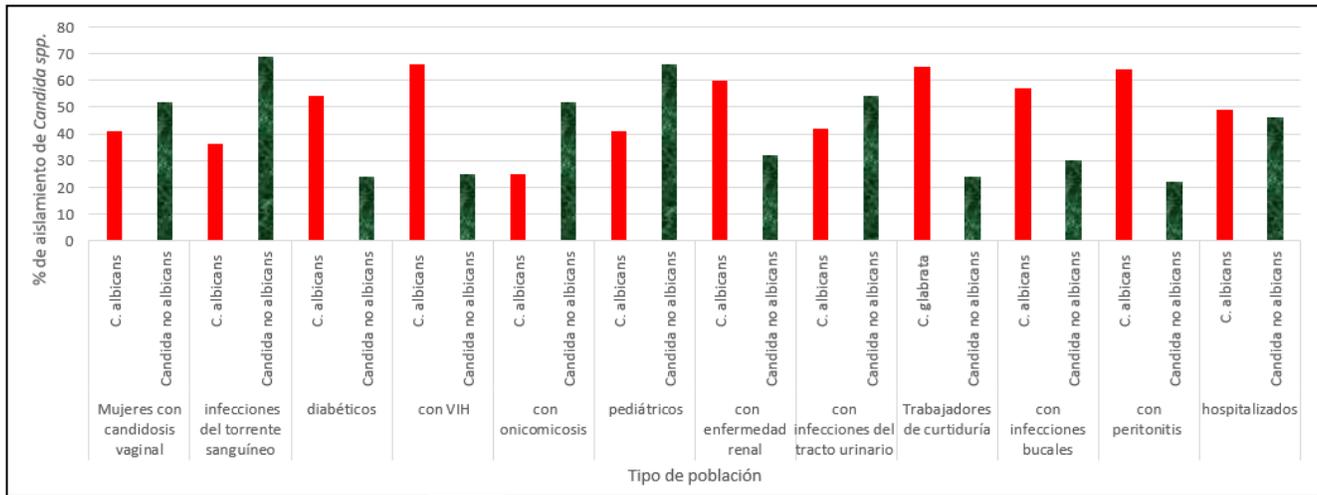
**Anexo 6: Porcentaje de aislamientos de *C. albicans* vs especies de *Candida* no albicans más relevantes en diferentes tipos de muestra**



## Anexo 7: Porcentaje de aislamientos de *Candida* spp. en diferentes tipos de población



## Anexo 8: Porcentaje de aislamientos de *C. albicans* vs especies de *Candida* no *albicans* más relevantes en diferentes tipos de población



## Anexo 9: Tabla con la información de cada oligonucleótido diseñado

<i>Candida</i> spp.	oligonucleótido	Tamaño	Tm (°C)	GC %	Hairpin (kcal/mol/)	Homo (kcal/mol/)	Hetero (kcal/mol/)
ITS1 e ITS2 del ARNr 18S							
<i>C. albicans</i>	1AF/1AR	21/19	54,8/55,2	47,6/52,6	(-0,61/0,57)	(-6,75/-3,89)	(-6,75/-6,75)
	2AF/2AR	19/21	55,4/54,5	52,6/42,9	(-0,22/0,94)	(-9,89/-3,61)	(-7,04,-5,02/-7,04,-5,02)
	3AF/3AR	22/21	54/54,5	40,9/47,6	(0,16/0,64)	(-6,76/-3,9)	(-5,84,-5,47/-5,84,-5,47)
	4AF/4AR	22/18	54,8/55,1	45,5/50	(0,18/-3,46)	(-4,62 /-9,89, -8,7)	(-6,9/-6,9)
	5AF/5AR	24/19	54,3/55,3	41,7/52,6	(-1,42/-0,59)	(-8,22/-3,61)	(-8,35,-6,75/-8,35,-6,75)
<i>C. glabrata</i>	1GF/1GR	22/22	61,7/61,7	45,5/50	(-0,19/-2,08)	(-3,89/-9,28)	(-3,53/-3,53)
	2GF/2GR	22/22	61,9/61,9	45,5/45,5	(0,46/-0,02)	(-6,34 /-3,61)	(-4,74/-4,74)
	3GF/3GR	22/19	62,1/62	45,5/52,6	(-0,94/-0,91)	(-6,76/-5,02)	(-5,12/-5,12)
	4GF/4GR	22/20	61,6/61,9	36,4/50	(-0,18/-0,84)	(-5,02/-9,71,-5,19)	(-5,02/-5,02)
	5GF/5GR	19/24	62/62,1	52,6/45,8	(-0,55/-2,39)	(-9,89/-4,52)	(-7,33/-7,33)
<i>C. tropicalis</i>	1TF/1TR	21/21	62,2/62,4	47,6/47,6	(-0,94/-1,09)	(-6,75/-3,61)	(-8,35/-8,35)
	2TF/2TR	21/20	62,2/62,7	62,2/50	(-0,94/-1,04)	(-6,75/-17,8)	(-5,09/-5,09)

	3TF/3TR	22/18	62/61,8	45,5/50	(-0,78/1,85)	(-3,61/-3,61)	(-5,46/-5,46)
	4TF/4TR	21/20	61,8/61,9	47,6/50	(-0,33/-0,23)	(-4,62/-3,61)	(-6,9,-5,12/-6,9,-5,12)
	5TF/5TR	23/20	61,7/61,6	43,5/50	(-1,48/-1,71)	(-5/-4,67)	(-4,67/-4,67)
<i>C. parapsilosis</i>	1PF/1PR	19/20	54,9/54,7	52,6/50	(-1/-0,34)	(-9,28/-9,71)	(-3,14/-3,14)
	2PF/2PR	21/21	54,8/55	47,6/47,6	(-0,61/-0,59)	(-6,75/-3,61)	(-8,35/-8,35)
	3PF/3PR	19/20	54,7/54,5	52,6/50	(-3,4/1,86)	(-8,7,-6,75/-3,89)	(-3,89/-3,89)
	4PF/4PR	20/20	54,7/55,5	50/50	(-0,22/0,32)	(-9,89/-3,61)	(-7,04,-6,75,-5,84/-7,04,-6,75,-5,84)
	5PF/5PR	22/23	54,7/54,5	45,5/43,5	(-0,33/1,13)	(-3,89/-6,76,-5,36)	(-3,89/-3,89)
Topoisomerasa II							
<i>C. albicans</i>	*1AF/*1AR	20/23	62/62,2	50/43,5	(0,35/-1,14)	(-1,95/-7,05,-5,09)	(-3,54/-3,54)
	*2AF/*2AR	21/22	62/62	47,6/45,5	(-0,31/-4,16)	(-3,9/-8,2)	(-6,21/-6,21)
	*3AF/*3AR	22/22	62,3/62,2	45,5/45,5	(-1,52/-0,8)	(-7,05,-5,09/-5,38)	(-4,64/-4,64)
	*4AF/*4AR	22/20	61,8/61,8	45,5/50	(-4,95/-0,82)	(-8,2/-3,55)	(-3,53/-3,53)
	*5AF/*5AR	21/24	62,1/62,1	47,6/37,5	(-2,02/-0,94)	(-6,01/-3,53)	(-4,41/-4,41)
	**1AF/**1AR	20/23	62/62,2	50/43,5	(0,35/-1,14)	(-1,95/-7,05,-5,09)	(-3,54/-3,54)
	**2AF/**2AR	21/22	62/62	47,6/45,5	(-0,31/-4,16)	(-3,9/-8,2)	(-6,21/-6,21)
	**3AF/**3AR	22/22	62,3/62,2	45,5/45,5	(-1,52/-0,8)	(-7,05,-5,09/-5,38)	(-4,64/-4,64)
	**4AF/**4AR	22/20	61,08/61,8	45,5/50	(-4,96/-0,82)	(-8,2/-3,55)	(-3,53/-3,53)
	**5AF/**5AR	22/18	62/62,3	40,9/50	(-0,32/-1,53)	(-3,89/-3,9)	(-5,09,-5,02/-5,09,-5,09)
<i>C. glabrata</i>	*1GF/*1GR	22/22	61,9/62	45,5/45,5	(0,46/-1,98)	(-3,61/-4,16)	(-4,87/-4,87)
	*2GF/*2GR	22/21	62/62,1	45,5/52,4	(0,72/-0,19)	(-3,53/-3,65)	(-6,14,-5,02/-6,14,-5,02)
	*3GF/*3GR	23/20	62,2/62,2	47,8/50	(-1,4/-2,89)	(-3,53/-7,05)	(-6,24/-6,24)
	*4GF/*4GR	20/26	62,1/62	45/38,5	(-1,31/-0,44)	(-3,61/-6,3,-5,36)	(-6,91/-6,91)
	*5GF/*5GR	22/24	62/62,1	45,5/37,5	(-0,09/-0,68)	(-3,14/-6,3)	(-4,41/-4,41)
	**1GF/**1GR	22/22	61,9/62	45,5/45,5	(0,46/-1,98)	(-3,61/-4,16)	(-4,87/-4,87)
	**2GF/**2GR	23/20	62,2/62,2	47,8/50	(-1,4/-2,89)	(-3,53/-7,05)	(-6,24/-6,24)

	**3GF/**3GR	20/26	62,1/62	45/38,5	(-1,31/-0,44)	(-3,61/-6,3,-5,36)	(-6,91/-6,91)
	**4GF/**4GR	22/24	62/62,1	45,5/37,5	(-0,09/-0,68)	(-3,14/-6,3)	(-4,41/-4,41)
	**5GF/**5GR	20/22	61,9/61,9	50/40,9	(-0,72/-0,74)	(-3,61/-3,14)	(-3,43/-3,43)
<i>C. tropicalis I</i>	*1TF/*1TR	21/24	61,8/62	47,6/37,5	(-0,26/0,92)	(-3,9/3,91)	(-5,12/-5,12)
	*2TF/*2TR	23/25	61,4/61,4	43,5/36	(-0,69/1,35)	(-3,9/-4,85)	(-5,37,-5,12/-5,37,-5,12)
	*3TF/*3TR	21/23	61,4/61,4	42,9/39,1	(-0,95/1,38)	(-3,9/-3,14)	(-3,9/-3,9)
	*4TF/*4TR	28/24	62,9/62,8	35,7/41,7	(-0,56/-0,06)	(-9,72,-5,36/-3,9)	(-5,5/-5,5)
	*5TF/*5TR	25/25	61/61,3	36/36	(0,36/0,4)	(-9,25/-9,78)	(-6,83,-5,36/-6,83,-5,36)
	**1TF/**1TR	22/20	62,5/62,4	45,5/50	(-0,57/-0,78)	(-7,05/-5,02)	(-7,04,-5,09/-7,04,-5,09)
	**2TF/**2TR	22/20	62,2/62,2	45,5/50	(0,02/-1,76)	(-4,85/-7,05,-5,09)	(-5,37/-5,37)
	**3TF/**3TR	21/24	61,8/62	47,6/37,5	(-0,26/0,92)	(-3,9/-3,91)	(-5,12/-5,12)
	**4TF/**4TR	23/21	62,1/62	43,5/42,9	(-1,47/0,47)	(-4,85/-3,65)	(-3,55/-3,55)
	**5TF/**5TR	23/21	62,2/61,9	39,1/47,6	(-0,79/-0,08)	(-3,14/-3,9)	(-3,14/-3,14)
<i>C. tropicalis II</i>	*1TF/*1TR	22/22	62,3/62,6	45,5/50	(0,14/0,92)	(-6,76/-6,34)	(-3,61/-3,61)
	*2TF/*2TR	22/22	62,1/61,9	45,5/40,9	(0,66/-0,95)	(-3,61/-6,34,-5,47)	(-7,07/-7,07)
	*3TF/*3TR	22/21	62/62	45,5/42,9	(0,41/2,25)	(-6,3/-3,61)	(-5,12/-5,12)
	*4TF/*4TR	20/21	62,1/62,1	50/42,9	(-1,69/0,33)	(-5,38/-6,3)	(-8,64,-5,13/-8,64,-5,13)
	*5TF/*5TR	20/20	62/62,1	45/50	(-1,87/-0,57)	(-3,9/-3,61)	(-5,37,-5,19/-5,37,-5,19)
	**1TF/**1TR	22/22	62,3/62,3	45,5/50	(0,14/0,92)	(-6,76/-6,34)	(-3,61/-3,61)
	**2TF/**2TR	22/20	62,6/62,5	50/45	(0,72/-1,22)	(-1,95/-3,42)	(-5,13/-5,13)
	**3TF/**3TR	20/21	62,3/62,2	50/47,6	(-0,05/0,21)	(-3,61/-3,61)	(-3,9/-3,9)
	**4TF/**4TR	22/22	62,1/61,9	45,5/40,9	(0,66/-0,95)	(-3,61/-6,34,-5,47)	(-7,07/-7,07)
	**5TF/**5TR	22/21	62/62	45,5/42,9	(0,41/2,25)	(-6,3/-3,61)	(-5,12/-5,12)
<i>C. parapsilosis I</i>	*1PF/*1PR	25/21	61,7/61,6	40/42,9	(-1,74/0,39)	(-4,88/-3,55)	(-5,84/-5,84)
	*2PF/*2PR	24/22	62,1/61,9	37,5/40,9	(-0,71/0,39)	(-3,9/-4,62)	(-3,9/-3,9)
	*3PF/*3PR	25/23	61,9/62	36/39,1	(-3,41/-2,79)	(-8,31,-6,36/-5,5)	(-3,9/-3,9)
	*4PF/*4PR	21/21	60,2/60,3	42,9/47,6	(-2,82/-1,55)	(-5,5/-3,55)	(-4,25/-4,25)

	*5PF/*5PR	25/24	60,8/60,8	36/41,7	(-1,03/-0,42)	(-3,91/-5,12)	(-3,9/-3,9)
	**1PF/**1PR	22/21	62,1/62	45,5/47,6	(-1,04/-1,79)	(-3,89/-4,94)	(-3,9/-3,9)
	**2PF/**2PR	21/23	62,1/62,1	47,6/43,5	(-0,38/-0,39)	(-3,14/-4,64)	(-8,91, -5,84/-8,91, -5,84)
	**3PF/**3PR	22/24	62/62,2	45,5/37,5	(-0,86/-1,02)	(-4,95/-6,34, -5,02)	(-6,97/-6,97)
	**4PF/**4PR	22/20	62/62,2	45,5/50	(-2,63/0,16)	(-3,55/-4,62)	(-3,53/-3,53)
	**5PF/**5PR	22/21	61,9/61,9	45,5/42,9	(-0,33/0,4)	(-3,14/-4,38)	(-6,14/-6,14)
<i>C. parapsilosis</i> II	*1PF/*1PR	21/22	62/62,1	42,9/45,5	1,58/0,58	(-3,61/-3,61)	(-6,61/-6,61)
	*2PF/*2PR	20/23	61,8/61,5	(45/43,5)	(-0,76/0,21)	(-3,61/-3,91)	(-3,61/-3,61)
	*3PF/*3PR	23/23	61,9/61,9	39,1/39,1	(0,42/-0,17)	(-3,61/-3,61)	(-5,19/-5,19)
	*4PF/*4PR	22/23	62,3/62,3	40,9/43,5	(0,41/0,56)	(-9,75/-4,62)	(-5,49/-5,49)
	*5PF/*5PR	19/22	61,9/62,2	52,6/45,5	(-0,42/-1,18)	(-6,34/-5,36)	(-6,14, -5,09/-6,14, -5,09)
	**1PF/**1PR	22/23	62,4/62,5	50/43,5	(-0,11/-0,39)	(-9,75/-3,55)	(-4,64/-4,64)
	**2PF/**2PR	20/22	61,8/62,2	50/50	(0,75/0,43)	(-3,61/-9,75)	(-4,64/-4,64)
	**3PF/**3PR	22/20	62/62,1	45,5/50	(-0,98/0,87)	(-5,36/-3,61)	(-6,24, -5,02/-6,24, -5,02)
	**4PF/**4PR	20/20	61,6/61,6	50/50	(-2,33/0,4)	(-9,78, -6,37/-1,95)	(-6,37/-6,37)
	**5PF/**5PR	24/22	61,9/61,9	41,7/45,5	(-0,1/0,29)	(-3,07/-6,34)	(-5,5, -5,24/-5,5, -5,24)

### Anexo 10: Tabla con las secuencias de los oligonucleótidos diseñados

Oligonucleótido	Secuencia
1AF	GATGAAGAACGCAGCGAAATG
1AR	CAGCGGTTTGAGGGAGAAA
2AF	CATTGCGCCCTCTGGTATT
2AR	TCAAGCAAACCCAAGTCGTAT
3AF	CATCGAATCTTTGAACGCACAT
3AR	CGTATTGCTCAACACCAAACC
4AF	AACAACGGATCTCTTGGTTCTC
4AR	GCGCAATGTGCGTTCAAA
5AF	CAGCGAAATGCGATACGTAATATG

5AR	GGGAGAAACGACGCTCAAA
1GF	GAGCGTCATTTCTTCTCAAAC
1GR	CCCACATACTGATATGGCCTAC
2GF	CGATGAAGAACGCAGCTAAATG
2GR	GAAGGAAATGACGCTCAAACAG
3GF	CACACGACTCGACACTTTCTAA
3GR	TGGCATCCATTGGGAGAAC
4GF	TGGATGCCAACACAAACAATA
4GR	ATCGATGCGAGAACCAAGAG
5GF	ATTGCGCCCTCTGGTATTC
5GR	CGAGAGTATCACTCACTACCAAAC
1TF	GATGAAGAACGCAGCGAAATG
1TR	GAGGGAGAAATGACGCTCAAA
2TF	GATGAAGAACGCAGCGAAATG
2TR	CAGGCATGCCCTTTGGAATA
3TF	AGTCGTAACAAGGTTTCCGTAG
3TR	TCCCGCCACCAAAGAAAT
4TF	ACAACGGATCTCTTGGTTCTC
4TR	GCAATGGGCGTTCAAAGATT
5TF	GCGGAAGGATCATTACTGATTTG
5TR	TATAACCTCTGGCGGTAGGA
1PF	GGGCCTGCCAGAGATTAAG
1PR	ATCGATGCGAGAACCAAGAG
2PF	GATGAAGAACGCAGCGAAATG
2PR	GAGGGAGAAATGACGCTCAAA
3PF	CGCAGCGAAATGCGATAAG
3PR	CGAGGGTTTGAGGGAGAAAT
4PF	CATTGCGCCCTTTGGTATTC
4PR	TCAAGCAAACCCAGCGTATC
5PF	CTGGGTTTGCTTGAAAGAAAGG
5PR	GATCTGAGGTCTGAATTTGGAAGA
*1AF	ACCTGAACCTGAACCACAAG
*1AR	GCAAATGCAACTTCCCATCTATC
*2AF	CAACTCCATTGCCACAACATC
*2AR	CCCTCACTTCTTGAGGCTTAAT
*3AF	GGGAAGTTGCATTTGCTGTTAG
*3AR	CATGTGTACCTCCAGATGTTGT

*4AF	GCCTCAAGAAGTGAGGGATAAT
*4AR	AGTCTGGGAAGTGAAAGCAG
*5AF	GAAAGGTCACCTGAACCTGAA
*5AR	ATGAACCATCACTAACAGCAAATG
**1AF	ACCTGAACCTGAACCACAAG
**1AR	GCAAATGCAACTTCCCATCTATC
**2AF	CAACTCCATTGCCACAACATC
**2AR	CCCTCACTTCTTGAGGCTTAAT
**3AF	GGGAAGTTGCATTTGCTGTTAG
**3AR	CATGTGTACCTCCAGATGTTGT
**4AF	GCCTCAAGAAGTGAGGGATAAT
**4AR	AGTCTGGGAAGTGAAAGCAG
**5AF	TGCTTTCACCTCCAGACTAAA
**5AR	TCGTTGGCGTTGGCAATA
*1GF	TGTGTCATCCGCCTAAGATTAC
*1GR	ACTGTCTAGTGACTCCATACCA
*2GF	TCAGTGACAGATGGGAAATAGC
*2GR	GAGTACCACCCGTTGTTGTAG
*3GF	GGTGAATCAGACACTACTCCAAG
*3GR	CGGAGACTGCAAAGGCTATT
*4GF	TGATGCGTCGTCGTGTTTAT
*4GR	CCACGTAGTTCTTGAAATTCCTTATC
*5GF	GAGCAGATTTGGTATGGAGTCA
*5GR	ACATCACGTACAGAACCGTTAATA
**1GF	TGTGTCATCCGCCTAAGATTAC
**1GR	ACTGTCTAGTGACTCCATACCA
**2GF	GGTGAATCAGACACTACTCCAAG
**2GR	CGGAGACTGCAAAGGCTATT
**3GF	TGATGCGTCGTCGTGTTTAT
**3GR	CCACGTAGTTCTTGAAATTCCTTATC
**4GF	GAGCAGATTTGGTATGGAGTCA
**4GR	ACATCACGTACAGAACCGTTAATA
**5GF	GAATGTGTGTCATCCGCCTA
**5GR	ACTCCATACCAAATCTGCTCAA
*1TF	GTTGCCAAACCCAAGATAACC
*1TR	TCTTCATCCAAACTGTCCATATCA
*2TF	CCCAAGATAACCACATTGAGAAC
*2TR	CTCTTCTTCTAACACAGCCAATAA
*3TF	GACTAATGTTGCCAAACCCAA
*3TR	CACAGCCAATAAATCTTCATCCA
*4TF	GGGAAATTATATAAGCAAGTTTGGACAG

*4TR	AGTTCTCAATGTGGTTATCTTGGG
*5TF	GCTAAATTTGATATGGACAGTTTGG
*5TR	ACGGTACCACATAAATCATAAACTC
**1TF	GAACGATGGGAAGTTGCATTTG
**1TR	CCAGCAGTTGTGGCAATAGA
**2TF	AACGATCTCCAGAGCCATTAAC
**2TR	CACAGCAAATGCAACTTCCC
**3TF	GTTGCCAAACCCAAGATAACC
**3TR	TCTTCATCCAAACTGTCCATATCA
**4TF	CTCCAGAGCCATTAAGTGAAGAT
**4TR	TGTACCATCACTCACAGCAAA
**5TF	TGCCAATGCCAATGAAGATAAAG
**5TR	GGCATCAACCAAAGTACTTG
*1TF	CGTCTCGAAACCCAAGATTACA
*1TR	CGTCATCCAAGCTGTCCATATC
*2TF	TTGGCGGTATTGAGAAGAAGAG
*2TR	CTTGAAGCTGGAAATGCTCAA
*3TF	GAGTACACCAAGATCACGTTCA
*3TR	TCTTCTCAATACCGCCAACAA
*4TF	ACAAGCAGACATGGACTGAC
*4TR	ATCTGGCTTGAACGTGATCTT
*5TF	CGACAAGCGTTTGAGCATT
*5TR	CGTCTTCGGCTAATGGTTCA
**1TF	CGTCTCGAAACCCAAGATTACA
**1TR	CGTCATCCAAGCTGTCCATATC
**2TF	GTGTCTCAGTTTGGTGGTAAGG
**2TR	ACTGGCAATGGCTCTGATTT
**3TF	GAAGACGGCACCTTGAAGAA
**3TR	TACTATGACCCACGGCAAATG
**4TF	TTGGCGGTATTGAGAAGAAGAG
**4TR	CTTGAAGCTGGAAATGCTCAA
**5TF	GAGTACACCAAGATCACGTTCA
**5TR	TCTTCTCAATACCGCCAACAA
*1PF	GCCTGACTTGAGTAAGTTTGATATG
*1PR	TTCCTGACAGTTCCACAAAGA
*2PF	GTAAACCAAAGATAACCGCATTGA
*2PR	ACAGTTCCACAAAGATCGTACA
*3PF	GACAAAGGTTGGTAAACCAAAGATA
*3PR	CAAGTCAGGCTTGAATGTGATTT
*4PF	CAAGCCTGACTTGAGTAAGTT
*4PR	GTTACAGTTCCTGACAGTTCC

*5PF	GACAAATGACAAAGGTTGGTAAAC
*5PR	CAAAGATCGTACACTCTTCTTCTC
**1PF	GGTGTCTCAGTTTGGAGGTAAC
**1PR	GCGTTGGCAATATCACGAATC
**2PF	GCCAAATGAGGTGAGGGATAA
**2PR	CTCCTTTGTTGGGATGTGAATG
**3PF	CGTGATATTGCCAACGCTAATG
**3PR	CCATCTTTGGTTCCAGCTTTATTT
**4PF	GTGGAAGTGCAGGAACTGTAA
**4PR	GGCTCGGGTGATCTTTCTTT
**5PF	CCCAAACAAGGAGCAACTAAC
**5PR	ACACGGGCAATAAGGTTATCA
*1PF	TTGCGAAGAAGGGTGTATGA
*1PR	CGACCTCTCCTTGATTGCTTTA
*2PF	AGTCGGCAAACCAAGATTA
*2PR	CCTCGTCTAAACTGTCCATATCA
*3PF	ATGGACAGTTTAGACGAGGATTT
*3PR	TCGCTTGTCATTGAGATAGATGT
*4PF	AGATCACTTTCAAACCGGACTT
*4PR	CCACAAAGATCATACACCCTTCT
*5PF	ATTGCCCGTCACTAGCTTC
*5PR	GTAATTCTTGGGAGCACCTTCT
**1PF	CGTGTGTTAAAGACCGGGATAG
**1PR	CAGTTTCTGCTTCCATCTACTT
**2PF	CGCAAACCAAGGAACAACCTC
**2PR	GTCAGCTATCCCGGTCTTTAAC
**3PF	GAGAAGGTGCTCCCAAGAATTA
**3PR	CAGTTGTGGCGATGGAGTTA
**4PF	GGTGGTACCCACGTCAAATA
**4PR	TGTTGTCCCTCACCTCATTC
**5PF	CCAAGGAACAACCTCACAATAAG
**5PR	TCACGAATCTTGTGAGCTATCC