

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

Evaluación de Candida albicans colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia de la región caribe colombiana

Marysol Sánchez Molina

Trabajo de grado para optar el título de Doctor en Odontología

Director

Alfonso Carlos Bettin Martínez

PhD Ciencias Básicas Biomédicas

Co- director

Ruth Aralí Martínez Vega

PhD Ciencias de la Salud Pública

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de Ciencias de la Salud

Doctorado de Odontología

2025

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios, a mi amado esposo Jorge y mis preciosos hijos Samuel, Matías e Ivana, ellos me han dado la fuerza y el ánimo en todo tiempo, su amor, comprensión y cuidado han sido el mejor regalo de Dios para mi vida, ustedes siempre mi soporte durante toda mi formación.

A mis padres Maribel y Yamil que siempre me han apoyado, su amor, sus oraciones y su respaldo en todo tiempo fueron de gran bendición para mi familia.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por su fidelidad y misericordia hacia mí, le agradezco la sabiduría y la provisión que puso en mí para cumplir este sueño, ser Doctor en Odontología, fue posible gracias al Dios todo poderoso que me ha demostrado su amor infinito y misericordia eterna.

Agradezco a mi esposo y a mis hijos, a mis padres Maribel y Yamil, a mi suegra Ernestina y a Rosa y Teddy por su hospitalidad, su cariño, apoyo y por ser mi familia en tierras extrañas durante este proceso. Gracias al Profesor Alfonso Bettin, su apoyo y su acompañamiento fueron una bendición para vida personal y profesional, gracias por siempre estar, por contribuir a mi crecimiento y por llevarme a vencer mis miedos y a creer que puedo hacer grandes cosas.

Gracias a la Dra. Ruth Martínez, su ayuda incondicional y consejo sabio estuvieron en todo tiempo, gracias por enseñarme con amor y paciencia.

Gracias a mi amada pastora Ingrid Reyes Castro por su amor incondicional y sus oraciones que me fortalecieron durante este largo camino, gracias por activar mi fe y recordarme siempre que nada es imposible para Dios.

Gracias a la Universidad Metropolitana especialmente al Dr. Juan José Acosta Ossio, su apoyo financiero, durante mi proceso de formación fue determinante.

Gracias a la Universidad Santo Tomas por su apoyo durante todo mi proceso de formación doctoral.

Gracias a las Doctoras Margarita Filott, Merle Arévalo, Hilda Jaimes y Carmen Ochoa, su apoyo y acompañamiento en todos mis procesos microbiológicos.

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

Contenido

Introducción	15
Evaluación de Candida albicans colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia de la región caribe colombiana	18
1.1 Planteamiento del problema	18
1.2 Justificación	21
1.3 Objetivos	23
1.3.1 Objetivo general.....	23
1.3.2 Objetivos específicos	23
2 Marco referencia	24
2.1 Marco teórico.....	24
2.2 Generalidades y Taxonomía de Candida albicans	25
2.3 Características Genotípicas de Candida albicans	27
2.4 Composición de la pared celular de Candida albicans.....	29
2.5 Patogenicidad de Candida albicans.....	32
2.5.1 Adherencia.....	32
2.5.2 «Swich» Fenotípico	35
2.5.3 Formación de Biofilm.	38
2.6 Factores de Virulencia de Candida albicans	39
2.6.1 Proteínas y Enzimas Hidrolíticas Extracelulares.	39
2.7 Respuesta Inmune frente a Candida albicans.	46
2.7.1 Respuestas celulares frente a Candida albicans.....	49
2.8 Citocinas	53

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

2.8.1	Factor de Necrosis Tumoral (TNF).....	54
2.8.2	Interleucina 1 (IL -1).....	56
2.8.3	Interleucina (IL-6).....	57
2.8.4	Interleucina IL-10	61
2.8.5	Interleucina IL-12	62
2.8.6	Interleucina IL-17A	63
2.8.7	Interleucina 21 (IL-21).....	65
2.8.8	Interleucina 22 (IL-22).....	66
2.9	Candidiasis Oral.....	68
2.9.1	Fisiopatología de la Candidiasis Oral	68
2.9.2	Factores predisponentes a la Candidiasis Oral	71
2.9.3	Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral	73
2.10	Cáncer y Candidiasis Oral	77
2.11	Estado del arte.....	79
2.12	Marco legal	85
3	Método.....	89
3.1	Tipo de Estudio	89
3.2	Selección y descripción de participantes.....	89
3.2.1	Población.....	89
3.2.2	Criterios de Selección	89
3.3	Muestra.....	90
3.3.1	Tipo de Muestreo	91
3.4	Procedimientos	92

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

3.4.1	Protocolo de seguimiento	92
3.4.2	Protocolo de procedimientos clínicos	93
3.5	Métodos de Laboratorio	96
3.5.1	Detección de Candida albicans en cavidad bucal.	96
3.5.2	Perfil de Susceptibilidad Antifúngica.	99
3.5.3	Determinación del perfil enzimático de Candida albicans.....	100
3.5.4	Identificación de niveles de citoquinas	102
3.5.5	Análisis de la información.....	103
4	Resultados	105
5	Discusión	146
6	Conclusiones	155
7	Limitaciones.....	157
8	Producto.....	157
	Referencias	158
	Apendices	193

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Clasificación Taxonómica de Candida albicans</i>	26
Tabla 2. <i>Componentes y reguladores de la pared Celular de Candida albicans.</i>	30
Tabla 3. <i>Factores de virulencia de Candida albicans relevante para la infección oral.</i>	70
Tabla 4. <i>Revisión de medidas de tendencia central (Media y desviación estándar) de los niveles de citoquinas en pacientes con cáncer, reportados en cuatro estudios.</i>	91
Tabla 5. <i>Índices de salud oral en la población de estudio en tiempo T0.</i>	111
Tabla 6. <i>Distribución de patologías relacionadas con el estado de salud bucal en T1 y T2 de los pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0.</i>	112
Tabla 7. <i>Índices de salud oral en tiempo T1 y T2 en los pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0</i>	113
Tabla 8. <i>Frecuencia de especies de Candida en los pacientes incluidos en el estudio en tiempo T0.</i>	114
Tabla 9. <i>Distribución de pacientes colonizados(n=13) con C. albicans en tiempo T0 de acuerdo Ciclo Qt y tipo cáncer</i>	115
Tabla 10. <i>Perfil enzimático en aislados de C. albicans en tiempo T0.</i>	116
Tabla 11. <i>Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de C. albicans en tiempo T0.</i>	117
Tabla 12. <i>Frecuencia de especies de Candida en la población en tiempo T1 (n=23).</i>	118
Tabla 13. <i>Distribución de especies de Candida en tiempo T1 de pacientes colonizados por C. albicans en T0 (n=11).</i>	118
Tabla 14. <i>Perfil enzimático de aislados de C. albicans en tiempo T1.</i>	119
Tabla 15. <i>Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de C. albicans en T1 (n=9)</i>	121
Tabla 16 <i>Distribución de especies de Candida en tiempo T2 (n=27).</i>	121

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

Tabla 17. <i>Distribución de especies de Candida en tiempo T2 de pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0 (n=12).</i>	122
Tabla 18. <i>Perfil enzimático de cepas aislados de C. albicans en tiempo T1(n = 8).</i>	123
Tabla 19. <i>Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de C. albicans en tiempo T2 (n=8).</i>	124
Tabla 20. <i>Índice de actividad enzimática de C. albicans en los tiempos de seguimiento.</i>	125
Tabla 21. <i>Niveles de citoquinas en Suero y Saliva No Estimulada en tiempo T0.</i>	127
Tabla 22. <i>Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a C. albicans en Suero y Saliva No Estimulada en tiempo T0.</i>	130
Tabla 23. <i>Niveles de citoquinas reguladoras y proinflamatorias en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0.</i>	131
Tabla 24. <i>Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a C. albicans en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes colonizados en tiempo T0.</i>	132
Tabla 25. <i>Niveles de citoquinas reguladoras y proinflamatorias en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes NO colonizados por C. albicans en tiempo T0.</i>	134
Tabla 26. <i>Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a C. albicans en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes NO colonizados en tiempo T0.</i>	135
Tabla 27. <i>Valores p de comparación entre grupos colonizados por C. albicans (G1), no colonizados (G2) y colonizados por Candida no albicans (G3) en tiempo T0.</i>	138
Tabla 28. <i>Delta de variación entre tiempos de seguimiento T0-T1 y T0-T2 en suero de pacientes colonizados por C. albicans.</i>	141
Tabla 29. <i>Delta de variación entre tiempos de seguimiento T0-T1 y T0-T2 en SNE de pacientes colonizados por C. albicans.</i>	142

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

Tabla 30. <i>Comparación de citoquinas en Suero en los pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0 según el perfil enzimático.</i>	143
Tabla 31. <i>Comparación de citoquinas en SNE en los pacientes colonizados por C.</i>	145

Lista de figuras

Figura 1. Variaciones fenotípicas de <i>Candida albicans</i>	38
Figura 2. <i>Respuestas de células epiteliales y células mieloides frente a Candida albicans</i>	53
Figura 3. <i>Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral</i>	77
Figura 4. <i>Características de tiempos de seguimiento (T0, T1, T2)</i>	93
Figura 5. <i>Esquema de toma de muestra con un hisopo a nivel de la cavidad bucal.</i>	95
Figura 6. <i>Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el tipo de cáncer (n=36).</i>	107
Figura 7. Estado de salud oral de la población de estudio en tiempo T0.	107
Figura 8. Distribución de enfermedades de tejido de soporte dental de la población de estudio en	109
Figura 9. <i>Distribución de alteraciones funcionales y estructurales a nivel dental en la población</i> <i>de estudio en tiempo T0.</i>	110
Figura 10. Nivel de IL-1 β en SNE según el estado de colonización en tiempo T0.....	137
Figura 11. Nivel de TNF- α en suero según el estado de colonización en tiempo T0.	137
Figura 12. <i>Niveles de TNF-α en suero de pacientes colonizados con C. albicans según el tiempo</i> <i>de seguimiento.</i>	140
Figura 13. <i>Niveles de IL12p70 en suero de pacientes colonizados con C. albicans según el tiempo</i> <i>de seguimiento.</i>	140

Resumen

Problema. La quimioterapia es un tratamiento para el cáncer que utiliza agentes terapéuticos no específicos, que afectan células de rápido recambio en los tejidos sanos y cancerosos, conduciendo a eventos adversos en cavidad bucal. El efecto varia debido a la inmunoestimulación y la inmunosupresión simultánea que puede ocurrir en respuesta al tumor y a la terapia. **Objetivo:** Evaluar *Candida albicans* colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer sólido de la región caribe tratados con quimioterapia. **Método:** Estudio observacional, longitudinal y prospectivo, que incluyó 36 pacientes con cáncer sólido. Se evaluó el estado de salud oral y se obtuvieron 273 muestras de saliva, suero e hisopado bucal distribuidas en tres Tiempo 0, Tiempo 1 y Tiempo 2. Se realizó identificación microbiológica CHROMagar e ID Phoenix MD. Se analizaron las citocinas IL-10, IL-1 β , IL-6, IL12p70, TNF- α , IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 con el Kit MILLIPLEX® Th17 humano. Se realizaron pruebas de Shapiro-Wilk, de Wilcoxon, Snedecor and Cochran, Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-1 β en saliva (G1 vs G2: $p=0.0361$), TNF α en suero (G1 vs G2: $p=0.0474$), entre tiempos T0 y T1 en suero de la TNF α e IL12p70. **Conclusión:** La colonización de *candida albicans* tuvo una tendencia al aumento durante la quimioterapia. Entre tiempo T0 y T1 se observó una tendencia a la disminución de los niveles séricos de las citoquinas proinflamatorias TNF- α y IL12P70 en los pacientes colonizados.

Palabras clave: citoquinas, *Candida albicans*, cáncer.

Abstract

Problem. Chemotherapy is a cancer treatment that uses non-specific therapeutic agents, which affect rapidly changing cells in healthy and cancerous tissues, leading to adverse events in the oral cavity. The effect varies due to immunostimulation and simultaneous immunosuppression that may occur in response to tumor and therapy. **Objective:** To evaluate colonizing *Candida albicans* in the oral cavity and cytokine levels in patients with solid cancer from the Caribbean region treated with chemotherapy. **Methods:** Observational, longitudinal and prospective study, which included 36 patients with solid cancer. Oral health status was evaluated and 273 saliva, serum and buccal swab samples were obtained, distributed in three Time 0, Time 1 and Time 2. Microbiological identification CHROMagar and ID Phoenix MD were performed. Cytokines IL-10, IL-1 β , IL-6, IL12p70, TNF- α , IL-17A, IL-21, IL-21, IL-22, IL-23 were analyzed with the human MILLIPLEX® Th17 Kit. Shapiro-Wilk, Wilcoxon, Snedecor and Cochran, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were performed. **Results:** Significant differences were found in the levels of IL-1 β in saliva (G1 vs G2: $p=0.0361$), TNF α in serum (G1 vs G2: $p=0.0474$), between time T0 and T1 in serum TNF α and IL12p70 **Conclusion:** *Candida albicans* colonization had a tendency to increase during chemotherapy. Between time T0 and T1, a decreasing trend in serum levels of the proinflammatory cytokines TNF- α and IL12P70 was observed in colonized patients.

Keywords: cytokines, *Candida albicans*, cancer

Glosario

Anergia: Inactivación funcional de los linfocitos T o B que los hace incapaces de suscitar una respuesta inmune al antígeno. Esto ocurre mediante diferentes mecanismos en los dos tipos de linfocitos y puede contribuir a la auto tolerancia (DeCS/MeSH 2009).

Citoquina: Polipéptido responsable del crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células (Real Academia Española 2023).

Disbiosis: cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de la microbiota. Los cambios pueden conducir a la alteración de la interacción microbiana-hospedero o desequilibrio homeostático que puede contribuir a un estado de enfermedad a menudo con inflamación (DeCS/MeSH 2013).

Disfagia: dificultad de deglución que puede estar ocasionada por una alteración neuromuscular o una obstrucción mecánica. La disfagia se clasifica en dos tipos distintos: disfagia orofaríngea debida a una mala función de la faringe y el esfínter esofágico superior; y la disfagia esofágica debida a una mala función del esófago (DeCS/MeSH 2004).

Disgeusia: Afección que se caracteriza por alteraciones del sentido del gusto que puede oscilar de leve a grave, incluyendo distorsiones de importancia de la calidad del gusto (DeCS/MeSH 2018).

Estomatodinia: Grupo de síntomas orales dolorosos que se asocian con una sensación quemante o similar. Usualmente existe un importante componente orgánico con un grado de afectación funcional; no se limita al grupo de afecciones psicofisiológicas (DeCS/MeSH 2009).

Halitosis: Olor fétido, ofensivo, que resulta de una variedad de causas tales como pobre higiene oral, infecciones dentales u orales, o la ingestión de ciertos alimentos (DeCS/MeSH 1999).

Hiposialia: es una condición médica caracterizada por la disminución anormal de la producción de saliva. Esta afección puede causar una sequedad bucal persistente, conocida como xerostomía (DeCS/MeSH 2009).

Inmunosupresión: Anulación de la respuesta inmunitaria de un organismo (Real Academia Española 2023).

Inanición: Resultado de la privación total o de la reducción drástica de alimentos, que, si ocurre por tiempo suficientemente prolongado, tiene graves consecuencias fisiológicas, funcionales o de conducta. Hambruna: Escasez catastrófica de alimentos que afecta a gran número de personas (DeCS/MeSH 2003).

Microbiota: Flora microscópica que reside en un organismo (Real Academia Española 2023). *Neuropatías*: enfermedad del sistema nervioso (Real Academia Española 2023).

Péptidos antimicrobianos: Pequeños péptidos que juegan un papel importante en las defensas innatas e inducidas tempranas contra los microbios invasores. La mayoría tienen cargas generales positivas y se denominan péptidos antimicrobianos catiónicos (DeCS/MeSH 2021).

Pseudohifas: cadenas largas y ramificadas de células de levadura con constricciones en la interfaz de blastoconidias alargadas que permanecen adheridas después de la multiplicación (García y Carratalá 2012).

Trismo: Contracción espasmódica del músculo masetero que produce cierre de la mandíbula. Esto puede verse en una variedad de enfermedades, entre las que se incluyen el tétanos, como complicación de la terapia por radiación, trauma, o en asociación con neoplasias (DeCS/MeSH 2009).

Introducción

La microbiota de la cavidad bucal está constituida por una amplia y diversa cantidad de microorganismos (hongos, bacterias y virus) los cuales establecen una relación dinámica con el estado inmunológico del hospedero. Esta relación, generalmente está determinada por el nivel de colonización del microorganismo y una respuesta equilibrada del sistema inmunológico del huésped. *Candida albicans* aparece como el hongo comensal y oportunista colonizante de la mucosa oral con un alto grado plasticidad celular, metabólica y molecular que le facilita permanecer bajo diferentes condiciones (Pellon A, et al 2020). La inmunidad del hospedero es el factor más importante en la colonización por *C. albicans* en la cavidad bucal, existen factores adicionales que contribuyen también al nivel de colonización como los hábitos, la fisiología del hospedero, el trauma, las prótesis dentales, el tratamiento antimicrobiano y quimioterapéutico y la reducción de péptidos antimicrobianos salivales. El principal factor en el equilibrio del comensalismo o parasitismo de un microorganismo invasor es la capacidad de respuesta inmune del hospedero (Patel M. 2022). En la población general, los portadores sanos ocupan un 80% de los individuos, una condición que no determina el desarrollo de infecciones fúngicas, debido a que su proliferación está controlada por el sistema inmunológico y otros microorganismos que hacen parte del microbiota del hospedero. No obstante, la incidencia de infecciones por *C. albicans* se han convertido en la cuarta causa de infecciones nosocomiales, dada su capacidad de modular la expresión de sus factores de virulencia desde un estado comensal hasta uno patogénico. Tales factores de patogenicidad están relacionados con la capacidad de adherirse a la superficie del epitelio oral, a la formación de biopelículas y a la evasión de la respuesta inmune a través de cambios genotípicos y fenotípicos (Vila T, et al 2020).

En las superficies mucosas de la cavidad bucal, *C. albicans* puede provocar infecciones como la candidiasis oral, una infección oportunista frecuente en diferentes tipos de poblaciones inmunocomprometidas, tomando relevancia en los pacientes con cánceres sólidos y hematológicos (Mba I, Nweze E. 2020). Se ha observado que la incidencia de candidiasis oral en receptores de quimioterapia aumenta desde 20% a 40% según los regímenes de tratamientos quimioterapéuticos (Mba I, et al 2020). (Díaz P, et al y García B, et al 2019). También, puede aumentar en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben dosis altas e intensivas de quimioterapia citotóxica (Díaz P, et al 2019). Varios factores aumentan el riesgo de candidiasis oral en esta población, entre estos se encuentran las alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa, debido, tanto a la patología oncológica de base, como a los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Lo anterior es un factor determinante en la evolución clínica y la permanencia de la candidiasis oral en pacientes con cáncer (García B, et al 2019). Dentro de las complicaciones orales resultantes del cáncer y sus terapias para tratarlo se incluyen procesos agudos como la mucositis, candidiasis, xerostomía y trastornos neurosensoriales. (Rebolledo M, Sánchez M. 2018). Estas complicaciones se relacionan con cambios funcionales, infección bucal recurrente, mayor riesgo de enfermedad dental y en casos extremos necrosis de tejidos; afectando la salud bucal y calidad de vida de esta población (Epstein J, et al, 2012).

En la actualidad, son escasos los estudios orientados a profundizar la relación dinámica de factores desencadenantes en la historia natural de la candidiasis oral, tanto a nivel del hongo como del hospedero en pacientes con cáncer (Prado N et al, 2020), (Ferlay J, et al, 2015), (Ministerio de Protección Social 2010). Así mismo, las variaciones en los estados de colonización de la levadura y su impacto en la respuesta del paciente con cáncer están poco claros (Schönherr F, et al 2017). Por lo mencionado anteriormente, y con una perspectiva odontológica integral de mejorar la salud

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CÁNCER

bucal y calidad de vida de los pacientes con cáncer, es perentorio elucidar potenciales interacciones específicas de la levadura con los tejidos de la mucosa bucal, así como la de mediadores inmunológicos locales y sistémicos que permitan identificar momentos de cambios desde un estado colonizante del microorganismo hasta un potencial estado invasivo que aumente la probabilidad del desarrollo de candidiasis oral. En este sentido, la presente investigación pretende evaluar los cambios fenotípicos de *C. albicans* colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, residentes en la región caribe colombiana, con la finalidad de aproximarnos a conocer la dinámica de las variantes intraespecíficas de *C. albicans* y el efecto del tratamiento del cáncer en cavidad bucal relacionado con la inmunosupresión y potencial riesgo del desarrollo de infecciones fúngicas orales que impactan la calidad de vida de esta población.

Evaluación de *Candida albicans* colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia de la región caribe colombiana

1.1 Planteamiento del problema

La quimioterapia es un tratamiento para el cáncer y, en conjunto con otras intervenciones como la radioterapia y la cirugía, ha contribuido a aumentar la esperanza de vida de los pacientes con esta afección (Análisis de situación del Cáncer en Colombia 2015), (Vargas R, Navarro E. 2018). Datos epidemiológicos globales y nacionales que reportan alta incidencia de esta enfermedad en mujeres. El Ministerio de salud y protección social y el sistema de Información de cáncer en Colombia (Infocáncer), informa que 10 de cada 100 mil habitantes en Colombia padecen cáncer de mama, siendo el más común entre las mujeres, se registran 2.296.840 nuevos casos a nivel mundial en 2022 de los cuales 17.018 corresponden a Colombia, la tasa de mortalidad ajustada ha mostrado un leve aumento de 9,4 a 10,8 por cada 100,000 habitantes, comportamiento que se ha mantenido estable en los últimos cinco años (Minsalud 2024).

Sin embargo, los agentes quimioterapéuticos clásicos no son específicos y se dirigen a las células de rápido recambio en los tejidos sanos y cancerosos, conduciendo a eventos adversos en cavidad bucal (Teoh F. Pavelka N, 2016). En la población tratada con quimioterápicos, la literatura reporta una prevalencia entre 31% y 93% de complicaciones orales como: mucositis, estomatodinia, disfagia, función oral limitada, disgeusia, obstrucción de glándulas salivales mayores y menores, hiposialia, xerostomía, acidificación del pH bucal, neuropatías, candidiasis oral, exacerbación de infecciones periodontales, halitosis, desmineralización dental, trismos y disfagia (García B, et al 2019).

Las barreras mucosas epiteliales también se ven afectadas por la acción de los agentes quimioterapéuticos, específicamente la renovación de las células que se dividen rápidamente como las del epitelio oral, lo que conduce a alteración de la barrera facilitando la invasión de *Candida albicans*. Ramla et al, afirman que los complejos de paladio y cisplatino pueden estimular la respiración celular epitelial de la mucosa oral, causando cambios importantes en el crecimiento del micelio e induciendo la formación de pseudohifas más rápidamente (Ramla et al, 2016). Además, Ureta et al, informaron que los efectos de los fármacos antineoplásicos en las células epiteliales orales permiten colonizar a *C. albicans* y biológicamente inducen un aumento en la cantidad de proteinasas, responsables de la destrucción del tejido (Ueta E, et al 2001).

La quimioterapia también puede inducir una reducción generalizada de la microbiota alterando su composición y abundancia. Esto puede resultar en una producción reducida de metabolitos bacterianos que normalmente controlan la colonización y virulencia de *C. albicans*. Después de la quimioterapia, el crecimiento excesivo de *C. albicans* puede ocurrir como resultado de la producción reducida de péptidos antimicrobianos (AMP) por las células epiteliales o el nivel reducido de metabolitos bacterianos que normalmente inhiben el crecimiento de *C. albicans*. En conjunto, estos efectos reducen la calidad de vida del paciente y lo exponen a un mayor riesgo de infecciones oportunistas como la candidiasis oral (Ciurea C, et al, 2020). Estudios a nivel local Rebolledo M, et al., logró describir en un grupo de pacientes, el estado de salud bucal antes, durante y después del tratamiento antineoplásico. El antes: identificó un 69,0% de gingivitis asociada a biopelículas, seguido de candidiasis oral (61,0%). El durante: describió mayor frecuencia de abscesos periodontales (31,0%) y mucositis oral tipo II (18,0%). Y el después, considerado como el tercer y último examen clínico, describió cambios significativos en la salud

bucal; por ejemplo: un aumento hasta 9.9% en la frecuencia de gingivitis, un 26,73% en caries dental, un 39,53% en restos radiculares y hasta un 45,0% en xerostomía (Rebolledo M, *et al* .2019).

Posteriormente, en un segundo estudio Sánchez Marisol *et al.*, se caracterizaron aislamientos de *Candida spp* recuperados de la cavidad bucal de estos mismos pacientes. El estudio encontró diversidad de especies de *Candida spp*, como únicos colonizantes o en combinación permanente con *Candida albicans*, de modo que más de una especie pudo estar asociada a la infección micótica en la cavidad bucal de estos enfermos (Sánchez Marisol *et al*. 2022).

La frecuencia de colonización de la cavidad bucal por *C. albicans* es de 80,6% y de especies no *albicans* hasta 48,6%. Además, se ha reportado una incidencia de candidiasis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, neoplasias hematopoyéticas y tumores sólidos entre 7 y 52% (Tarapan S, *et al*, 2019), (Rebolledos M, *et al*, 2020).

Uno de los sistemas afectados por el tratamiento oncológico es el sistema inmune, en donde el efecto es muy variable debido a la inmunoestimulación y la inmunosupresión simultánea que puede ocurrir en respuesta al tumor y a la terapia (Lippitz BE, 2013). Son escasos los estudios que relacionan los niveles de expresión de mediadores proinflamatorios a nivel de la mucosa bucal con perfiles específicos de la respuesta inmune en cavidad bucal (Zielinska K, 2020). Algunos estudios reportan variabilidad en las concentraciones, aumentadas o disminuidas, de las citocinas TNF α , IL-6, IL-17, IL-10, IL-12, IL-22; no obstante, los análisis presentados solo están orientados a conocer las citocinas relacionadas con aspectos centrales del desarrollo tumoral (Gaffen S, Moutsopoulos N. 2020), (Pavlova A, Sharafutdinov I. 2020).

En el paciente bajo quimioterapia, las disbiosis generan alteraciones bucales asociadas entre otros a la presencia de oportunistas como *Cándida spp* y otros hongos causantes de lesiones bucales incapacitantes que promueven la desnutrición por inanición (Di Cosola M, *et al* 2021). En

este contexto la candidiasis oral como infección recurrente en pacientes con cáncer, el microambiente tumoral y la inmunosupresión constituyen un escenario importante de analizar.

Tomando en conjunto esta evidencia y sumando el hecho de que, en Colombia, no se incluye la atención odontológica dentro del Plan Nacional de Salud como parte integral del tratamiento del cáncer, surge la necesidad de realizar una evaluación en conjunto donde se contemplen las variables descritas previamente y su cambio en el tiempo.

En concordancia con estos argumentos se plantea el siguiente interrogante: *¿Cuál es el perfil microbiológico de Candida albicans colonizante de cavidad bucal y el comportamiento de los niveles de citoquinas en los pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia de la región caribe colombiana?*

Se plantea la hipótesis: Los niveles de citoquinas de los pacientes con cáncer sólido colonizados con *C. albicans* cambian en el tiempo durante la quimioterapia.

1.2 Justificación

A medida que aumenta el número de supervivientes de cáncer, se reconoce cada vez más que se necesita un mejor entendimiento de las toxicidades orales que ellos podrían presentar, con el fin de garantizarles una salud bucal y un bienestar general óptimo a largo plazo. El tumor y el tratamiento antineoplásico desencadenan una respuesta inmune alterada que puede contribuir al sobre crecimiento de *Candida albicans*, haciendo que su condición de colonizante cambie a patógeno oportunista, lo que da inicio a la candidiasis oral. En consecuencia, analizar los cambios en el perfil microbiológico de *Candida albicans*, los niveles de citoquinas específicos, y el efecto del tratamiento quimioterapéutico en diferentes tiempos en este tipo de pacientes nos permitirá tener una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, establecer una línea base que

a mediano plazo permita orientar otros estudios que profundicen en los cambios identificados de manera individual y colectiva asociados al desarrollo de candidiasis oral en pacientes con cáncer.

Candida albicans es el patógeno fúngico oral más común en humanos; sin embargo, los mecanismos tanto del hospedero como del microorganismo que desencadenan su persistencia y posterior invasión dentro de la mucosa bucal no están del todo claros. De esta manera, la colonización por *Candida albicans* en cavidad bucal, frecuente en el paciente bajo condiciones de inmunosupresión como el cáncer, proporciona un escenario de estudio para explorar los posibles cambios en el hospedero y en el patógeno, que pueden estar asociados a la dinámica de la aparición y desarrollo de la infección. En este sentido, esta investigación busca identificar cambios en *Candida albicans* en una muestra de pacientes diagnosticados con cáncer que reciben quimioterapia, reconociendo esta población como vulnerable y susceptible, que requiere atención multidisciplinaria, seguimiento e intervención que no solo implica el suministro de terapias oncológicas, sino también el control de los efectos adversos que estas terapias puedan generar a nivel de la cavidad bucal. Con esta investigación la ciencia odontológica se articula con las ciencias básicas biomédicas para profundizar en la caracterización de los cambios de *C. albicans* colonizante y sus variantes en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia a partir de una evaluación longitudinal y prospectiva en tres tiempos, así como establecer las modificaciones locales y sistémicas de las citoquinas proinflamatorias y las asociadas a la respuesta inmune Th17. Esto ayuda a comprender la dinámica de la interacción patógeno – hospedero teniendo como punto de partida la condición previa al inicio del tratamiento quimioterapéutico que reciben los pacientes en los centros oncológicos incluidos en el estudio. Esta investigación permite avanzar en la construcción de nuevo conocimiento, consolidando información valiosa al construir una línea base de la interacción hospedero-patógeno y su relación con la candidiasis oral. Finalmente, a mediano

plazo, estos estudios apuntan al fortalecimiento de protocolos preventivos que sirvan como herramientas clínica-odontológica que contribuyan al control de infecciones fúngicas en pacientes con cáncer, impactando su calidad de vida y disminuyendo significativamente los problemas subyacentes asociados a esta enfermedad crónica no transmisible.

1.3 Objetivos

1.3.1 *Objetivo general*

Evaluar *Candida albicans* colonizante en cavidad bucal y los niveles de citoquinas de pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia de la región caribe colombiana.

1.3.2 *Objetivos específicos*

Describir las características demográficas y el estado de salud oral de los pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia colonizados por *C. albicans* en cavidad bucal.

Determinar el perfil microbiológico de *C. albicans* en la población de estudio, durante el seguimiento a través de la identificación, el perfil enzimático y la susceptibilidad antifúngicas.

Establecer el comportamiento del nivel de citoquinas reguladora IL-10, proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-12p70, TNF α) y las relacionadas con la respuesta inmune adaptativa (IL17A, IL-21, IL-22, IL-23) contra *C. albicans* durante el seguimiento.

Explorar la relación entre el perfil microbiológico de *C. albicans* y el nivel de las citoquinas evaluadas en la población de estudio.

2 Marco referencia

2.1 Marco teórico

El nombre *Cándida* viene del latín *candidus* que significa “blanco brillante”, es una levadura que se aloja como microorganismo comensal en el ser humano y otros mamíferos; presenta manifestaciones clínicas que pueden ser localizadas o sistémicas y puede afectar cualquier superficie del cuerpo, desde piel y mucosas hasta órganos internos. La piel húmeda y las mucosas oral y vaginal son los sitios de presentación más frecuentes de la candidiasis superficial, no obstante, cuando hay diseminación hematógena, cualquier estructura orgánica puede verse afectada (Patel, 2022).

Cándida albicans es el principal agente etiológico de la candidiasis. La candidiasis es la infección fúngica invasiva más común, cursa con un alto índice de mortalidad y puede encontrarse en pacientes inmunosuprimidos o con otras condiciones sistémicas que los predisponen (Cottier & Hall, 2020). Fue hasta el siglo XX d.c. que se logró determinar la biología de las levaduras causales de esta enfermedad y la clasificación taxonómica que hoy en día se conoce. Las levaduras de *C. albicans* pueden cursar como patógeno primario, pero su rol como oportunista es el más conocido. Desde hace más de 30 años se utiliza la expresión “micosis oportunista”, término que refleja la capacidad que tiene este microorganismo para exhibir cambios bioquímicos y morfológicos al contacto con personas que tienen alteraciones en su sistema inmune y producir la enfermedad (Patel, 2022). La candidiasis es una de las enfermedades oportunistas que con mayor frecuencia se presenta en los seres humanos, tanto en niños como en adultos. La primera fuente de infección para esta enfermedad es el mismo paciente, los tractos digestivo y respiratorio, junto con las mucosas oral y vaginal son los principales reservorios de *C. albicans*; se podría decir que el mayor

número de candidiasis se da por una infección endógena. En algunos casos muy aislados se observa que la enfermedad es adquirida por contacto persona a persona. Según estudios realizados, la temperatura adecuada para su crecimiento es 37 °C, pero puede crecer incluso en temperaturas de hasta 25 °C. La supervivencia de estas levaduras es mayor en zonas cálidas y húmedas del organismo y no tiene predilección por el clima, la condición socioeconómica o la situación geográfica, afectando a cualquier edad, raza o sexo (Patel, 2022).

2.2 Generalidades y Taxonomía de *Candida albicans*

El reino de los hongos tiene aproximadamente 611.000 especies, de las cuales solo 600 especies de hongos pueden causar infecciones en humanos (Ciurea, et al., 2020), (Mora, et al., 2011). Actualmente, las especies de *Cándida* se encuentran entre los principales responsables de infecciones mucosas y sistémicas oportunistas en humanos, afectando con mayor frecuencia a individuos inmunocomprometidos. *Cándida* es un hongo diploide que hace parte del microbiota normal en humanos y en animales (Vila, et al., 2020). Las especies de *Cándida* pueden colonizar varios sitios anatómicos en humanos como la cavidad oral, la piel, los genitales, las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal (Vila, et al., 2020).

El género *Candida* incluye alrededor de 150 especies, entre ellas *Cándida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida tropicalis*, *Cándida Kruseii* y *Cándida dublinense* (Ciurea, et al., 2020), (Pinilla, et al., 2018). Aproximadamente el 80% de las infecciones son causadas por *Cándida albicans* (Ciurea, et al., 2020), (Pinilla, et al., 2018), que es la más relevante en términos de patogenicidad; aunque las infecciones por *Candida* NO *albicans* (NACS) son de gran preocupación, debido al incremento de estas especies en aislados clínicos hospitalarios (Cáceres,

et al., 2019). Algunas de estas NACS se consideran en la actualidad patógenos oportunistas emergentes (Vila, et al., 2020).

C. albicans es una especie ampliamente estudiada por su importancia clínica, es el agente causal más aislado en infecciones micóticas en humanos y es el responsable del 70% de las infecciones por hongos en todo el mundo (Talapko, et al., 2021). *C. albicans* es un ascomiceto que divergió de *S. cerevisiae* 200–800 MYA (Hirakawa, et al., 2017). Los ascomicetos, llamados así por su capacidad para generar ascosporas sexuales, representan el filo más grande del reino fúngico e incluyen la especie modelo *Saccharomyces cerevisiae* (Hirakawa, et al., 2017) (Guarro, 2012) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Taxonómica de *Candida albicans*

Reino	Fungi
División	Ascomycota
Clase	Saccharomycetes
Orden	Saccharomycetales
Familia	Saccharomycetaceae
Género	<i>Candida</i>
Especie	<i>Candida albicans</i>

C. albicans tiene la capacidad de adaptarse a los nichos de hospedador permitiéndole evolucionar a través del tiempo, potencializando su versatilidad al transformarse, expresar moléculas de superficie (adhesinas), formar biopelículas y liberar enzimas hidrolíticas. *C. albicans* forma parte de la microbiota humana como levadura polimórfica diploide de superficies mucosas, es comensal, oportunista y puede causar infecciones en pacientes sanos y con respuesta inmunológica deficiente. Las infecciones provocadas por *C. albicans* se denominan candidiasis,

que pueden ser superficiales: cutánea y mucosa, sistémicas: profunda y generalizada (Vila, et al., 2020). (Villa, et al., 2020). Las candidiasis de tipo superficial generalmente se localizan en la cavidad oral, la piel, los genitales, las vías respiratorias y del tracto gastrointestinal (Vila, et al.,

2020). La candidiasis invasiva es una infección sistémica y profunda caracterizada por condiciones extremadamente graves como candidemia, meningitis y endocarditis (De Rosa, et al., 2009). Los pacientes que sufren candidiasis invasiva a menudo se encuentran en un alto grado de morbilidad y mortalidad (alrededor del 40 %), con altas tasas de incidencia y prevalencia (Pinilla, et al., 2018), (Villa, et al., 2020). La candidiasis se considera a nivel mundial y en los centros de salud en EE. UU. como la tercera a cuarta infección micótica más común (Vila, et al., 2020), (Wisplinghoff, et al., 2014).

2.3 Características Genotípicas de *Candida albicans*

En 1996 el Centro de Tecnología de Stanford, *Genome*, llevó a cabo la secuenciación del genoma de *C. albicans* esta se completó a un nivel de 10,7x en 2004 (Quintana, et al., 2017), Los ensamblajes diploides y haploides están disponibles en la base de datos del Genoma de *Candida* (CGD) <http://www.candidagenome.org/> (Dadar, et al., 2018). *C. albicans* tiene un genoma diploide con aproximadamente 14,4Mb (megabases), un 30% mayor que el de *S. cerevisiae*, organizado en 8 cromosomas llamados históricamente del 1 al 7 y R, el genoma contiene en total 12405 ORF's (Open Reading Frames) y está estratificado en al menos 18 grupos filogenéticos (Butler, et al., 2009), (Braunsdorf, et al., 2018). El genoma es en gran parte heterocigoto y la heterocigosidad es un rasgo importante de virulencia de *C. albicans* (Smith, et al., 2020). Existe una distribución no aleatoria de genes sobre los cromosomas de este microorganismo, la organización de los cromosomas y el número de copias pueden generar rápidamente diversidad y

por tanto permitir al hongo la adaptación a los cambios en el entorno (Braunsdorf, et al., 2018), (Min, et al., 2016). El genoma de *C. albicans* es muy lábil y sufre reordenamientos genómicos a gran escala, como eventos de pérdida de heterocigosidad (LOH) y aneuploidía, con más frecuencia que las mutaciones del ADN a pequeña escala (Smith, et al., 2020). *C. albicans* tiene una diversidad genética y fenotípica significativa (D'enfert, et al., 2017). La variación genética ocurre a través de mutagénesis inducida por estrés o puede generarse a través de su ciclo parasexual, en el que los tetraploides surgen a través del apareamiento diploide o defectos mitóticos inducidos por estrés y experimentan una reducción de ploidía no meiótica (Smith, et al., 2020).

C. albicans es una especie asexual obligada, sin embargo, en la actualidad se establece que puede experimentar un ciclo parasexual inusual, considerado como un mecanismo para generar variación genética (Hirakawa, et al., 2017). Además, exhibe un ciclo parasexual en el que el apareamiento diploide -diploide produce células tetraploides que se someten a un programa no meiótico de pérdida de cromosomas concertada para volver a un estado diploide o aneuploide, este proceso se denomina pérdida de cromosomas concertada y da como resultado un reordenamiento de alelos, pérdida de heterocigosidad (LOH) y aneuploidía (Hirakawa, et al., 2017), (Smith, et al., 2020). La variación genética inducida por el hospedador aumenta la variación fenotípica, incluida la morfología de las colonias, la formación de hifas y la virulencia. Las diferencias intraespecíficas de las especies y la plasticidad del genoma de *C. albicans* pueden contribuir a la interacción con el hospedador, en la evolución adaptativa, mecanismo central que promueve la resistencia al estrés ambiental y a la interacción con fármacos antimicóticos (Braunsdorf, et al., 2018). La plasticidad genómica en *C. albicans* desencadena la adaptación al entorno del anfitrión fluctuante, conduce a la generación de progenie recombinante con mayor aptitud, induce mutaciones naturales que alteran el equilibrio entre comensalismo y patogenicidad, facilita la resistencia a los factores

estresantes, incluidos los agentes antifúngicos y la patogenicidad durante infecciones de las mucosas, desencadena el crecimiento filamentoso polarizado involucrado en la generación / evolución de nuevos patotipos o cepas y mejora la utilización de varios nutrientes (Vila, et al., 2020). Lo anterior indica que la inestabilidad genómica de *C. albicans* juega un papel importante en su patogénesis modulando el comportamiento del microorganismo en la interfaz con el hospedero durante la infección mucosa y sistémica (Satpati, et al., 2017) (Braunsdorf, et al., 2018), (Schönherr, et al., 2017).

2.4 Composición de la pared celular de *Candida albicans*

La pared celular de *C. albicans* representa un objetivo inmunológico importante en la interacción hospedero-patógeno, debido a que patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) fúngicos que activan y modulan las respuestas inmunitarias son componentes de la pared celular (Gow, et al., 2012). La pared celular de *C. albicans* tiene tres componentes principales: esqueleto de quitina, red de β -glucano 1,3 y β -1,6 y proteínas glicosiladas (Manoproteínas). En la pared celular de *C. albicans*, se pueden distinguir dos capas principales: Capa interna:

Polisacáridos (Quitina y β -glucano) y Capa externa: Glicoproteína (Mano proteínas) (Gow, et al., 2012), (Cottier, et al., 2020). La capa interna forma una región relativamente densa en electrones y contiene los polisacáridos esqueléticos quitina y β -1,3 glucano que confieren fuerza y forma a la pared, la capa externa está constituida predominantemente por polímeros de manosa enlazados con *O* y *N* que se asocian covalentemente con proteínas para formar glicoproteínas. Las manoproteínas están compuestas por fibrillas densamente empaquetadas que se extienden lejos del hongo (Chaffin, et al., 1998). Durante la transición de levadura a hifa, los genes implicados en la estructura de la pared se regulan y se adaptan en respuesta a señales ambientales, esto altera la

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

composición de ambas capas de la pared celular. En forma de levadura, la quitina representa el 1-2% del peso seco de la pared celular, el β -1,3-glucano 40%, el β -1,6-glucano 20% y las manoproteínas el 35- 40%. En las cicatrices de la yema de la levadura reside la mayor cantidad de quitina y un grado significativo de exposición del β -1,3-glucano, esto podría ser relevante para la interacción con el sistema inmunológico, ya que la quitina purificada de *C. albicans* bloquea el reconocimiento de las células de levadura de *C. albicans* por los monocitos (Gow, et al., 2012), (Mora, 2011). En respuesta a señales ambientales el grosor de la capa externa de manano en las levaduras depende de la temperatura y la disponibilidad de nutrientes. *In vitro* las células cultivadas en medios ricos a 37 °C muestran fibrillas de manano más cortas que las células cultivadas en medios mínimos a 30 °C (Ene, et al., 2012), (Sherrington, et al., 2017). En la capa interna de levadura altas temperaturas reducen el grosor total de la capa glucano-quitina (Cottier, et al., 2020) (Tabla 2).

Tabla 2. Componentes y reguladores de la pared Celular de *Candida albicans*.

Capas	Componentes	Levadura Peso seco	Reguladores de espesor de la pared celular en levadura	Hifa Peso seco	Reguladores de espesor de la pared celular en Hifa.
Interna	Quitina β - (1,3)	1-2%	Temperatura +37°C	1-2%	Fuente de glucosa
	glucano β - (1,6) - glucano	40% 20%		40% 20%	Fuente de Lactato Hipoxia
Externa	Manoproteínas	36 -40%	Temperatura 30°C - 37 °C Carencia de nutrientes	36 -40%	pH acido – reducción. pH alcalino aumento.

En la hifa el grosor de la pared celular es comparable al de la pared celular de la levadura, pero puede ser mayor en la punta (Knafler, et al., 2019). El pH modula el grosor de la pared celular

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

en hifas, el crecimiento en medios ácidos reduce el 50% en la capa externa de manano, pero no afecta la capa interna (Sherrington, et al., 2017). Sin embargo, el pH alcalino aumenta el grosor de la capa externa de la hifa. Otros cambios reducen el grosor de la capa interna en un 50%, cambio en la fuente de carbono, de glucosa a lactato en un medio mínimo, o la exposición a condiciones hipóxicas (Ballou., et al., 2016). La pared celular de *C. albicans* en forma hifal contiene proteínas de pared celular (CWP) específicas Hwp1, Hyr1 y Als3, los genes que codifican la expresión de estas proteínas son altamente regulados durante la transición de levadura a hifa. Las CWP específicas de hifas son antígenos principales, que además funcionan como adhesinas e invasinas que pueden modular las respuestas inmunes. Los CWP de la capa exterior están unidos a esta estructura, predominantemente por remanentes de glicosilfosfatidilinositol (GPI) que están unidos a los polisacáridos esqueléticos a través de un glucano β -1,6 más flexible, las CWP de las hifas contienen menos manooligosacáridos β -1,2 unidos a fosfodiéster que las CWP de la levadura (Gow, et al., 2012). La proteína de la pared de la hifa 1 (Hwp1p) y las proteínas Als comparten una disposición similar de dominios; un dominio N-terminal plegado responsable de la interacción proteína-proteína / ligando con el hospedero, seguido de un dominio en tándem variable rico en serina / treonina de baja complejidad y una secuencia de péptido C-terminal que se une covalentemente a un ancla lipídica GPI en la célula fúngica (Nikou, et al., 2019), (Willaert, et al., 2018). El dominio N-terminal de Hwp1p exhibe 40-50% de identidad de secuencia de aminoácidos con los dominios central y N-terminal de la familia de proteínas humanas pequeñas ricas en prolina (SPR) que son sustratos de la familia de enzimas TransGlutaminasa (TGasa). En la interfaz entre la pared celular de *C. albicans* y la membrana de la célula epitelial, las TGasas del hospedero entrecruzan Hwp1p con residuos de lisina dentro de las proteínas presentes en la superficie epitelial (Nikou, et al., 2019), (Willaert, et al., 2018).

2.5 Patogenicidad de *Candida albicans*

La coevolución de *C. albicans* con el hospedero humano ha dado como resultado que ambos organismos adquieran los medios para adaptarse entre sí (Nikou, et al., 2019). Sin embargo, *C. albicans* muestra una gran versatilidad al transformarse de un organismo inofensivo a un patógeno oportunista, ante condiciones de susceptibilidad del hospedero (Ciurea, et al., 2020). Los factores predisponentes sistémicos son la edad (los grupos de riesgo son los ancianos y los recién nacidos), embarazo, terapia con antibióticos, terapia sistémica con corticosteroides, enfermedades como tumores y su terapia, enfermedades del sistema digestivo, deficiencias nutricionales (hierro, ácido fólico y deficiencia de vitaminas), endocrinopatías (diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, etc.), enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, etc.) y VIH e inmunodeficiencia primaria (Talapko, et al., 2021). *C. albicans* tiene varias propiedades que contribuyen a su patogenicidad, la adherencia a las células epiteliales y endoteliales del hospedero, la secreción de enzimas que pueden degradar los tejidos del hospedero y la capacidad de sufrir una transición morfológica reversible entre levaduras y filamentos. Los mecanismos de patogenicidad claramente identificados en *C. albicans* son: adherencia, «switch» o cambio fenotípico, formación de biopelículas y adaptación (Mayer, et al., 2017).

2.5.1 Adherencia

La adherencia es un mecanismo multifactorial en el que *C. albicans* expresa moléculas llamadas adhesinas que son proteínas localizadas en la superficie de la célula fúngica, su estado morfológico determina su adherencia a distintas superficies (Ciurea, et al., 2020), (Alburquerque, et al., 2013). La adhesión de *C. albicans* a una superficie mucosa es un requisito esencial para la persistencia en el hospedero, ya sea como comensal o como patógeno (Nikou, et al., 2019). La

máxima expresión de adherencia de esta levadura es la formación de biopelículas en el hospedero, que per se constituye un mecanismo patogénico. Las adhesinas más importantes son la familia ALS (secuencia similar a aglutinina), una familia de ocho proteínas glicosiladas, genéticamente relacionadas, pero de gran variación alélica (Als1 a Als7 y Als9) que están ligadas al glicosilfosfatidilinositol (GPI) a los β -1,6-glucanos de la pared celular de los hongos. De estas proteínas, Als3 es especialmente importante en adherencia. La adherencia de *C. albicans* puede darse en la interacción con las superficies mucosas y con materiales abióticos como catéteres intravenosos, dispositivos protésicos, entre otros.

2.5.1.1 Adhesión a las superficies mucosas. La adhesión es un proceso complejo que resulta de la interacción simultánea de los componentes de la pared celular de los hongos con las biomoléculas presentes en la superficie de la membrana de la célula hospedera (Nikou, et al., 2019). La pared celular de los hongos está compuesta por proteínas y carbohidratos (quitina, glucanos y mananos), la composición de proteínas y azúcares difiere entre las morfologías de levadura e hifas. En las hifas, las adhesinas y proteínas implicadas en la síntesis de la pared celular se regulan al alza, lo que resulta en una adhesión más fuerte en comparación con la levadura (Nikou, et al., 2019).

Las superficies mucosas del cuerpo están cubiertas con una capa protectora de mucosa que debe atravesar *C. albicans* para adherirse a las células epiteliales subyacentes, en las células epiteliales bucales se reduce la adhesión de *C. albicans* en presencia de mucina purificada (Nikou, et al., 2019). Las interacciones iniciales entre *C. albicans* y las células epiteliales se basan en una serie de fuerzas atractivas y repulsivas, incluidas las fuerzas de Van Der Waals y las interacciones hidrofóbicas (Nikou, et al., 2019), (Williams, et al., 2013). Se considera que *C. albicans* y las

células epiteliales poseen una carga negativa neta, lo que implica un grado de repulsión electrostática que se opone a la asociación física (Nikou, et al., 2019), (Hobden, et al., 1996). El contacto exitoso entre *C. albicans* y las células epiteliales depende de que las fuerzas atractivas superen la repulsión celular (Nikou, et al., 2019), (Douglas, 1987). Una vez adherida a la superficie de la mucosa, la adhesión de *C. albicans* se ve reforzada por numerosas interacciones con componentes de la matriz extracelular del hospedero, la levadura puede unirse a fibronectina humana, proteínas salivales ricas en prolina y carbohidratos que facilitan la adhesión (Nikou, et al., 2019). La adhesión inicial se da en forma de levadura, Als 5 p es la adhesina que media esta adhesión a las células epiteliales bucales humanas y a los parches de residuos de treonina, serina y alanina dentro de la fibronectina, el colágeno tipo IV y la laminina. La adhesión a numerosos ligandos epiteliales que promueve la agregación de células de levadura a levadura es dada por una región de repetición en tándem conservada dentro de Als5p. En el proceso de adhesión existe una alta probabilidad que se produzca desprendimiento, las secuencias formadoras de amiloide conservadas de Als5p son importantes para coordinar la agrupación de adhesinas en la pared celular del hongo, lo que facilita la adhesión continua del hongo al hospedero aumentando la probabilidad de que los ligandos de las células epiteliales se vuelvan a unir a las adhesinas cercanas si se produce el desprendimiento (Lipke, et al., 2012). Se han identificado varios factores anti adhesivos como la proteína 1 de la pared de la levadura (Ywp1p / Pga24p) que es una glicoproteína ligada a GPI específica de la levadura y se expresa en gran medida durante el crecimiento de la levadura, pero no de las hifas.

La expresión de los genes de *ALS* difiere según la morfología de los hongos con roles específicos en diferentes sitios de la mucosa y del cuerpo. *ALS1-5* y *ALS9* se regulan positivamente de manera constante en el epitelio bucal humano, *ALS6* y *ALS7* exhiben una expresión variable, y

ALS1, *ALS2*, *ALS3* y *ALS9* se expresan con frecuencia en fluido vaginal (Murciano, et al., 2012). *ALS3* se regula al alza durante la infección de las células epiteliales orales y vaginales. *C. albicans* en forma hifal, incluyendo las adhesinas y proteínas implicadas en la síntesis de la pared celular, se regula al alza, lo que resulta en una adhesión más fuerte en comparación con el proceso de adhesión del hongo en forma de levadura, respecto a la base estructural de la adhesión a las células epiteliales de las hifas, se sabe relativamente poco. Las proteínas que se han identificado que intervienen en el proceso de adhesión son proteínas Als3p, proteína hifal1 (Hyr1p) y la proteína de la pared de la hifa 1 (Hwp1p). Este grupo de proteínas comparten una disposición similar de dominios de la Als; un dominio N-terminal plegado responsable de la interacción proteína-proteína / ligando con el hospedero, seguido de un dominio en tándem variable rico en serina / treonina de baja complejidad y una secuencia de péptido Cterminal que se une covalentemente a un ancla lipídica GPI en la célula fúngica. Sin embargo, no se dispone de información estructural para las adhesinas Hyr1p y Hwp1p en la actualidad (Willaert, et al., 2018).

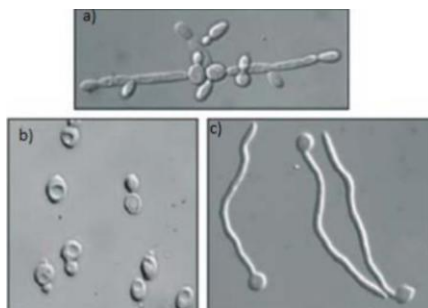
2.5.2 «Swich» Fenotípico

C. albicans es un organismo proteico de naturaleza polimórfica, con diversidad de morfotipos que se han observado clínicamente asociados a procesos infecciosos (Cottier, et al., 2020). *C. albicans* existe en ocho morfotipos diferentes que incluyen cuatro morfologías de blastosporas (levadura): blanco, opaco, gris e intestinal (GUT), dos morfologías de hifas: lineal y sinusoidal, pseudohifas y clamidosporas (Cottier, et al., 2020). Las blastosporas, hifas, pseudohifas y clamidosporas difieren en su morfología celular, función y condiciones de crecimiento. El morfotipo principal de *C. albicans* es una forma de levadura conocida también como glóbulos blancos. Estas células son comunes en estudios *in vitro*, tienen una forma redonda u ovalada y

miden alrededor de 5-6 μm . Esta forma es eficaz para la diseminación y adhesión a superficies, puede participar en la formación de biopelículas y mantiene la simbiosis en la cavidad oral, la piel y vagina. Las Blastosporas se dividen asexualmente por gemación y forman un nuevo material celular en su superficie. El nuevo brote crece de una pequeña blastospora seleccionada, y con mayor frecuencia se encuentra distalmente del sitio de una cicatriz causada por el nacimiento, el brote crece y una vez finalizado la fase de crecimiento se separa de la célula madre (Talapko, et al., 2021).

2.5.2.1 Transición Levadura - Hifa *C. albicans* puede sobrevivir, prosperar y establecer la infección en el hospedero debido a su capacidad para sufrir cambios reversibles entre diferentes conjuntos de morfologías. Los diversos fenotipos morfológicos son fundamentales para la adaptación en condiciones ambientales siempre fluctuantes. El cambio fenotípico influye en gran medida en la virulencia y la patogenia de las infecciones por *C. albicans*, implica la transición de una forma comensal a una patógena. La variación fenotípica de levadura a hifa es la forma patógena de *C. albicans*, la forma hifal es invasiva y permite que las células entran en el tejido del hospedero por penetración activa y endocitosis inducida (Vila, et al., 2020). Las hifas se desarrollan a partir de una célula de levadura no germinada, sin constricción en el cuello de la célula madre y con lados paralelos en toda su longitud, la transición morfológica de *C. albicans* comienza con la gemación de blastosporas y la formación de nuevas células, los núcleos se separan en la unión de las células madre-hija a través del tabique. Los núcleos de las formas hifas se dividen en el tubo germinal pero fuera de la región septum, después de la división, un núcleo regresa a la célula madre y el otro se mueve hacia el centro del tubo germinativo (Chen, et al., 2020), (Talapko, et al., 2021). Las células hifales permanecen firmemente unidas de un extremo a otro después de la citocinesis,

de modo que las rondas iterativas de división celular producen estructuras filamentosas multicelulares, escasamente ramificadas, llamadas micelios, las células hifal tienen formas multicelulares tubulares, la anchura es de aproximadamente 2,0 μm en la mayoría de los medios. (Noble, et al., 2017). El morfotipo hifal pueden ser inducido por una temperatura de 37 °C, N-acetil glucosamina, la incorporación de la matriz, hipoxia e hipercapnia y pH alcalino *in vitro*, la transición se regula principalmente a través de una vía de señalización, la más importante es la proteína quinasa A dependiente de AMPc (adenina cíclica monofosfato de osina PKA) que converge con el regulador transcripcional que se activa mediante el procesamiento proteolítico. (Chen, et al., 2020). Otra variación de *C. albicans* son las células pseudohifales, estas tienen formas multicelulares, elípticas largas, que pueden inducirse a pH 6,0, 35 °C, en medio sólido con nitrógeno limitado y mediante la participación en la formación de biopelículas. En las células pseudohifas hay una constricción en el cuello de la yema y la célula madre, incluso en cada unión septal posterior. Las células pseudohifas pueden variar ampliamente a lo ancho y largo, de modo que en un extremo se parecen a las hifas y en el otro se asemejan a yemas alargadas de células de levadura. Una de las características de las pseudohifas es que el ancho de cada segmento que forma el micelio no es constante, siendo más ancho en el centro que en los dos extremos. Las células pseudohifales tienen una anchura mínima de 2,8 μm . En las pseudohifas, la conexión entre una célula madre y una célula hija se interrumpe fácilmente por agitación mecánica, una forma sencilla de distinguir entre hifas y pseudohifas es medir el ancho del micelio, el ancho de las células pseudohifas siempre es mayor que las células de las hifas (Chen, et al., 2020) (Figura 1).

Figura 1. Variaciones fenotípicas de *Candida albicans*

A) Pseudohifas B) Blastospora. C) Hifa Adaptado de Kim Subery, 2011.

2.5.3 Formación de Biofilm

La biopelícula es uno de los principales factores de virulencia de *C. albicans*. La formación de biopelículas está involucrada en la mayoría de las infecciones asociadas a *C. albicans*, durante la formación de la biopelícula, las células se adhieren tanto a superficies bióticas como abióticas. Las células se unen a la matriz extracelular, esta actúa como material protector, mejora la adhesión, la formación de hifas y la penetración de las células de levadura. La formación de biopelículas aumenta su capacidad de colonización, también, protege a la célula contra el ataque inmunológico de los neutrófilos y previene la formación de ROS, que es extremadamente perjudicial para el organismo debido a la capacidad de las células encapsuladas en la matriz extracelular para resistir el ataque inmunológico y los fármacos antimicóticos, se facilita la persistencia (Vila, et al., 2020), (Panariello, et al., 2017), (Xie, et al., 2012). Las biopelículas de *C. albicans* inducen transportadores de bomba de salida, la disminución de la susceptibilidad a los antimicrobianos durante la formación de biopelículas se debe a la incapacidad del fármaco para atravesar la matriz de polisacárido extracelular de la biopelícula, al antagonismo del fármaco causado por la acumulación de productos de desecho y el agotamiento de nutrientes y alteración fisiológica de los

hongos en superficies como catéteres, dentaduras postizas y otros implantes (Vila, et al., 2020), (Taff, et al., 2012).

2.6 Factores de Virulencia de *Candida albicans*

2.6.1 Proteínas y Enzimas Hidrolíticas Extracelulares

Las proteínas y enzimas se consideran determinantes de virulencia en *C. albicans*, ya que tienen la capacidad de romper polímeros que proporcionan nutrientes accesibles para el crecimiento de los hongos, así como de inactivar las moléculas útiles en la defensa del organismo. Las principales enzimas extracelulares relacionadas con la patogénesis de *C. albicans* son las proteasas, fosfolipasas y lipasas.

2.6.1.1 Familia de Proteínas de Secuencia Tipo Aglutininas (Als) La adhesina se define como una biomolécula que promueve la adherencia de *C. albicans* a las células del hospedero o a sus ligandos específicos. Las adhesinas de *C. albicans* mejor estudiadas son la familia de proteínas de secuencia de tipo aglutinina (Als); esta familia consta de ocho miembros Als1p-Als7p y Als9p, que están ligados al glicosilfosfatidilinositol (GPI) y a los β 1,6-glucanos de la pared celular de los hongos (Hoyer, et al., 2008). Los genes *ALS* tienen tres dominios generales. El dominio 5 'incluye aproximadamente 1300 bp y codifica una región proteica que tiene una falta relativa de glicosilación en los 320 a 330 aminoácidos iniciales. A esta región le siguen aproximadamente 100 aminoácidos que son ricos en serina (Ser) y treonina (Thr), una composición que se predice que está muy glicosilada. El dominio 5 'es un dominio central que consiste enteramente en copias repetidas en tándem de una secuencia de 108 pb. La secuencia repetida en tándem es algo variable,

pero cada una codifica una secuencia de aminoácidos rica en Ser / Thr y muchas copias contienen una secuencia de N-glicosilación consenso (Figura 2) (Hoyer, 2001). Todos los dominios repetidos en tándem de Als parecen codificar una proteína fuertemente N y O-glicosilada que debería tener una conformación extendida (Zhao, et al., 2006). El último dominio Als es el dominio C-terminal, que es el menos conservado en longitud y secuencia, pero en todos los casos, codifica una proteína rica en Ser / Thr con muchos sitios consenso de Nglicosilación. Similar al dominio de repetición en tándem, se espera que esta región de la proteína asuma una conformación extendida. La presencia de una secuencia señal secretora en el extremo N y una secuencia de adición de anclaje de GPI en el extremo C de cada secuencia de proteína predicha es consistente con la localización de las proteínas Als en la pared celular de *C. albicans* (Zhao, et al., 2006), (Hoyer, et al., 1998). Estos genes codifican proteínas de la superficie celular que se prevé que compartan la misma estructura general. La familia de proteínas Als también contiene una región de formación de amiloide (AFR), ubicada en el dominio N-terminal. Las proteínas Als pueden interactuar entre sí a través de sus motivos AFR para formar grupos de proteínas Als de gran peso molecular, denominados nano dominios, que están implicados en la agregación de hifas de *C. albicans*, la formación de biopelículas y la adhesión celular. Además, la interacción entre las regiones solubles de los motivos AFR en Als5p da como resultado la formación de fibras amiloides (Nikou, et al., 2019).

2.6.1.2 Aspartil Proteinasa Secretora (SAP) La proteinasa es una enzima importante que descompone proteínas vitales, hay cuatro categorías de proteinasas: serina proteinasa, aspartil proteinasa, cisteína proteinasa y metaloproteinasa. *C. albicans* secreta aspartil proteinasas secretoras (SAP). La SAP es una de las moléculas multifuncionales implicadas en la patogénesis

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

de *C. albicans*, la producción de SAP aumenta la colonización y la penetración del tejido del hospedero, forman una familia de 10 isoenzimas (SAP1-10) que participan en el proceso de infección degradando varias proteínas de la célula hospedadora, como inmunoglobulinas, proteínas del sistema del complemento y matriz extracelular, contribuyendo al daño tisular y la resultante invasión del microorganismo; estas enzimas juegan diferentes roles dependiendo de los estímulos ambientales y están involucradas en la respuesta inflamatoria del hospedero a los hongos. La activación de estas proteínas es un proceso bien regulado en momentos específicos, lo que aumenta el potencial de infección de *C. albicans*. (Vila, et al., 2020), (Inci, et al., 2012). Las proteínas SAP1 a SAP10 tienen un tamaño de entre 35 y 50 kDa, su actividad varía de acuerdo con el pH, la SAP1 a SAP3 tiene mayor actividad a valores de pH más bajos y Sap4 a Sap6 en pH más altos, con un rango de actividad de pH entre 2.0 y 7.0 (Naglik, et al., 2003). Las proteinasas de *C. albicans* también pueden evadir las defensas del hospedero degradando directamente moléculas como lactoferrina salival, lacto peroxidasa, catepsina D (una enzima lisosomal intracelular de los leucocitos), laminina, colágeno, inmunoglobulinas y el complemento. Las SAP 1, 2 y 3 son secretadas sólo por levaduras y contribuyen al daño tisular e invasión del epitelio oral y la epidermis. SAP 4, 5 y 6, producidas por las hifas, son importantes para la infección sistémica. SAP 9 y 10 están conectadas con la pared celular fúngica al poseer un sitio de unión GPI (De la Calle, et al., 2012). SAP 2 puede degradar la α 2- macroglobulina, un inhibidor de proteinasa natural en el plasma humano y la cistatina A, un inhibidor de cisteína proteinasa que se encuentra en los tejidos y fluidos epidérmicos humanos. Además, la citoquina proinflamatoria interleucina-1 β puede ser activada a partir de su precursor por SAP 2, lo que sugiere un papel de las proteinasas en la activación y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en las superficies epiteliales *in vivo* (Naglik, et al., 2003).

2.6.1.3 Candidalisina. La candidalisina es una toxina peptídica citolítica secretada por la forma invasiva de *C. albicans*, se genera a partir de su proteína madre (Ecelp) mediante el procesamiento enzimático secuencial por las enzimas kexinas fúngicas y se secreta a partir de las hifas (Ho J, et al., 2019), (Richardson, et al., 2018). La proteína es escindida por la proteasa Kex2 en ocho péptidos, de los cuales solo uno permeabiliza las membranas de las células epiteliales, induce daño de las células epiteliales y estimula la secreción de citocinas de las células epiteliales (Patel. 2022), (Swidergall, et al., 2017). En las células epiteliales orales y vaginales, la candidalisina induce la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) (Ho J, et al., 2019), (Moyes, et al., 2016), (Richardson, et al., 2017), indicativa de daño celular y desestabilización de la membrana. Además, activa la inmunidad epitelial a través de moléculas de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), el factor de transcripción c-Fos y la fosfatasa 1 de MAPK (MKP1). La señalización MAPK constituye una vía de “respuesta al peligro” que induce el reclutamiento de neutrófilos y la inmunidad innata de tipo 17, fundamental para la protección contra la candidiasis en mucosa (Ho J, et al., 2019), (Moyes, et al., 2016), (Wilson, et al., 2016), (Naglik, et al., 2014). La importancia de este factor de virulencia identificado quedó claramente establecida cuando se descubrió que las mutantes de *C. albicans* eran incapaces de inducir daño tisular y estaban muy atenuadas en un modelo de ratón de candidiasis orofaríngea (Patel. 2022), (Swidergall, et al., 2017), (Naglik, et al., 2019), (Swidergall, et al., 2019). La candidalisina es fundamental para las infecciones sistémicas y de las mucosas y es un factor clave de la activación de la célula hospedadora, el reclutamiento de neutrófilos y la inmunidad tipo 17.

2.5.1.4. Lipasas. Las lipasas fúngicas son enzimas extracelulares con características hidrolíticas, su actividad máxima se da a un pH 7 a las 24 horas de cultivo y a una temperatura de 37°C.

Estructuralmente presentan el plegamiento típico de las α/β hidrolasas (α / β hydrolase fold), que consiste en una estructura central formada por 8 láminas β interconectadas por α -hélices, el centro activo de estas enzimas está constituido por tres aminoácidos: una serina, un ácido aspártico o un ácido glutámico y una histidina (Castillo, et al., 2019). La lipasa de *Candida albicans* tiene como función facilitar la penetración activa en las células, participar en la digestión y síntesis de ésteres de lípidos para su nutrición y contribuir a la invasión del tejido al hidrolizar los componentes lipídicos de las membranas celulares del hospedador. Otra función descrita de las lipasas es favorecer la adherencia del microorganismo al tejido hospedador o a las células vecinas al degradar las moléculas de la superficie y, por lo tanto, liberar nuevos receptores. Las lipasas disminuyen el pH del medio al liberar ácidos grasos y optimizan el pH de acción de las SAP secretadas. *C. albicans* codifica diez lipasas denominadas Lip1p y Lip2-10p, que se expresan de forma diferencial durante la colonización e infección de la mucosa (Nikou, et al., 2019). Los genes de las lipasas se encuentran en cuatro cromosomas diferentes: 1, 6, 7 y R (cromosoma de mayor tamaño del genoma de *C. albicans*) y según sus homologías en el nivel de aminoácidos, es posible dividir la familia de las lipasas en tres subgrupos. El primer subgrupo está conformado por las lipasas 1, 2, 3, 6 y 10, ya que muestran similitud de al menos un 74%. El segundo grupo lo integran las lipasas 4, 5, 8 y 9 con una similitud de al menos un 68%. Los miembros del primer subgrupo se encuentran codificados en el cromosoma 1, mientras que los del segundo grupo están situados en el cromosoma 7, excepto lipasa 4, codificada en el cromosoma 6. La lipasa 7 forma un grupo propio ya que muestra la mayor divergencia del resto de la familia y es el único gen codificado en

el cromosoma R. Las lipasas no sólo cumplen funciones biológicas de nutrición y digestión, como la obtención de nutrientes y el aprovechamiento de fuentes de carbono, sino que además desempeñan un papel crítico en la invasión del hospedador. Así, las lipasas secretadas por las especies *C. albicans* están asociadas con la adhesión a la célula del hospedador y al daño tisular y a la inducción de respuestas inflamatorias del hospedador (Castillo, et al., 2019). Los 10 genes caracterizados tienen una expresión diferencial durante la colonización, influenciada por la etapa de la infección y por el sitio de colonización. Por lo anterior, algunos genes de lipasa se expresan constitutivamente y otros son regulados por el ambiente. Los genes Lip4 y Lip8 se expresaron tempranamente en muestras de estómago, paladar, esófago y lengua, la expresión de Lip1, Lip3 y Lip9 es observada sólo en tejido gástrico y es indetectables en mucosa bucal al igual que la Lip2 (Castillo, et al., 2019), (Schofield, et al., 2005). La expresión de LIP1-10 es detectable en un modelo de infección del epitelio oral humano reconstituido después de 48 h. En el análisis de aislados de *C. albicans* de la saliva de pacientes con candidiasis oral demuestra que todas las lipasas excepto LIP10 se expresaron en la cohorte de pacientes (Nikou, et al., 2019), (Mba, et al., 2020).

2.6.1.4 Fosfolipasas La expresión de fosfolipasas se correlaciona positivamente con una mayor adherencia epitelial y patogenicidad, son enzimas que hidrolizan enlaces ésteres de glicofosfolípidos y, por lo tanto, contribuyen con la invasividad en el tejido. *C. albicans* expresa cuatro tipos de fosfolipasas: A, B, C y D, siendo la B la más importante, teniendo un rol clave en los procesos infecciosos, todas poseen actividad hidrolasa, pero además también poseen actividad lisofosfolipasa transacilasa capaz de liberar ácidos grasos a partir de fosfolípidos y luego transferir

un ácido graso libre de lisofosfolípidos a otro fosfolípido (Alburquenque, et al., 2013) (Nikou, et al., 2019), (Barrett, et al., 1985), (Ibrahim, et al., 1995). Se han identificado cuatro fosfolipasas

(PLA, PLB, PLC y PLD), de las cuales sólo la PLB1 ha demostrado ser necesaria para la virulencia en modelo animal de candidiasis. La PLB1A es una glucoproteína de 84 kDa, que tiene actividad de hidrolasa y lisofosfolipasa- transacilasa, se secreta y detecta en la punta de las hifas durante la invasión a los tejidos (Rivera, et al., 2005). La secreción de fosfolipasa B1 (Plb1p) contribuye a la penetración epitelial y la translocación gastrointestinal. Las lipasas y fosfolipasas secretadas están asociadas con la virulencia de *C. albicans* (Nikou, et al., 2019).

2.6.1.5 Hemolisinas. *C. albicans* produce proteínas líticas llamadas hemolisinas, las cuales tienen la capacidad de facilitar la supervivencia y la persistencia a través de la adquisición de hierro particularmente, en la invasión de hifas en casos de candidiasis sistémica o candidiasis diseminada. Las hemolisinas se agrupan en tres categorías: beta (completa), alfa (incompleta) y gamma (no hemolítica) (Vila, et al., 2020) (Luo, et al., 2001). *C. albicans* y las especies de *Candida no albicans* son betahemolíticas, la concentración de glucosa en sangre, la presencia de electrolitos y el genotipo de la cepa de la especie *Candida* son algunos de los factores que influyen en la producción de hemolisina. (Chin, et al., 2013), (Jasim, et al., 2016). En las especies de *Candida*, los tres electrolitos, CaCl₂, NaCl y KCl, pueden provocar una disminución de la producción de hemolisina. Un aumento del nivel de glucosa en sangre puede influir positivamente en la producción de hemolisina, la facilidad con la que los microorganismos patógenos adquieren hierro es fundamental para su adaptación y supervivencia. La mayoría de los organismos patógenos obtienen hierro de la hemoglobina. (Vila, et al., 2020).

2.7 Respuesta Inmune frente a *Candida albicans*

La mucosa oral es el primer sitio de encuentro con los elementos ambientales antes de ingresar al tracto gastrointestinal y a las vías respiratorias, sin embargo, mientras que la mucosa oral está constantemente expuesta a una cantidad de estímulos ambientales, el sistema inmunológico en este sitio media la protección a los patógenos, típicamente sin una inflamación manifiesta (Iglesias, et al., 2018). La mucosa oral está compuesta por un epitelio escamoso estratificado con características variables en diferentes localizaciones anatómicas bucales. El epitelio de revestimiento (bucal, labio interno, piso de la boca) es multicapa, no queratinizado y con una rica vascularización en las áreas submucosas. Las células inmunes están presentes dispersas dentro y debajo del epitelio. En el dorso y los bordes laterales de la lengua, la mucosa oral se especializa, con formaciones discretas llamadas papilas, dentro de las papilas se encuentran las papilas gustativas y los quimiorreceptores del gusto, dentro de las amígdalas, el epitelio se invagina, formando criptas (Gaffen, et al., 2020). El epitelio de la cripta a menudo es solo una capa con células M intercaladas, que pueden tomar muestras de antígenos y transferirlos a las células inmunes subyacentes, que forman centros germinales. Otra área de epitelio vulnerable se encuentra en la hendidura gingival. El epitelio crevicular se vuelve muy delgado en la base de la bolsa donde se conecta a la superficie del diente. Esta barrera epitelial está constantemente expuesta a la biopelícula microbiana adherente al diente. Las células inmunes son abundantes en esta región y los neutrófilos transmigran continuamente desde el tejido hasta la hendidura (Gaffen, et al., 2020). La internalización en la mucosa de *C. albicans* requiere una serie de factores derivados del hospedero y del patógeno, hay dos mecanismos principales de internalización de *C. albicans*, la endocitosis inducida y la penetración activa. La endocitosis inducida es un proceso en el que *C. albicans* permanece completamente pasiva durante su captación en las células

hospedadora, el mecanismo depende de la clatrina y requiere remodelación del citoesqueleto de actina, esta puede ser instigada por la unión de los complejos E-cadherina o EGFR / Her2 del hospedero a las invasinas fúngicas Ssa1p o Als3p (Nikou, et al., 2019), (Zhu, et al., 2012), (Moreno, et al., 2009). Otras proteínas con un papel en la endocitosis de *C. albicans* incluyen GTPasa del hospedero y zónula occludens-1 que están asociadas con la remodelación de actina durante la infección (Nikou, et al., 2019), (Atre, et al., 2009), el receptor de Aril hidrocarburo (AhR), que se cree que gobierna la endocitosis inducida por EGFR, y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Nikou, et al., 2019).

La penetración activa de *C. albicans* da como resultado una ruptura directa del epitelio, con hifas que se extienden a través de células epiteliales individuales o entre ellas. A diferencia de la endocitosis inducida, este proceso depende de la morfología de *C. albicans*, donde el mantenimiento de la presión y la extensión continua de las puntas de las hifas juegan un papel importante (Nikou, et al., 2019), (Gouba, et al., 2015). La toxina candidalísina y las enzimas secretadas extracelularmente, las aspartil proteinasas (SAP) y las fosfolipasas secretadas (PL), participan en la invasión del tejido del hospedero y la adquisición de nutrientes (Patel. 2022). (Swidergall, et al., 2017), (Jabra, et al., 2016), (Schaller, et al., 2005), (Naglik, et al., 2003). Es importante destacar que, además de digerir y destruir las membranas celulares, los SAP también permiten que *C. albicans* evade las defensas del hospedero degradando moléculas de su sistema inmunológico, incluidos anticuerpos y péptidos antimicrobianos (Patel. 2022), (Lewis, et al., 2017), degradan la E-cadherina y otras proteínas de unión de las células Inter epiteliales, lo que permite que el organismo penetre entre las células epiteliales (Patel M. (2022), (Swidergall, et al., 2017). El primer paso para desarrollar una respuesta inmune innata contra *C. albicans* es el reconocimiento del hospedero (Nikou, et al., 2019). Las células que comprenden las barreras

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

mucosas expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como los componentes de la pared celular fúngica presentes en las células de levadura e hifas. Hay tres clases principales de PRR expresados en células mieloides innatas asociadas con infecciones fúngicas: los receptores tipo Toll (TLR), los receptores de lectina tipo C (CLR) y los receptores tipo NOD (NLR). De estos, TLR y CLR se expresan en células epiteliales. Los TLR comprenden un dominio extracelular rico en repeticiones de leucina necesarias para el reconocimiento de estructuras microbianas, y un dominio del receptor citoplasmático Toll / IL-1 (TIR) que es responsable de la señalización intracelular. Las células epiteliales interactúan con *C. albicans* a través de TLR1-4 y TLR6 induciéndose TLR4 durante la candidiasis oral y TLR2 durante la candidiasis vulvovaginal (Rosentul, et al., 2014). Los CLR reconocen estructuras de polisacáridos en microbios y son probablemente los receptores más importantes que median en el reconocimiento de hongos en macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. La dectina-1 es un receptor de β -glucano y constituye uno de los principales CLR en las células mieloides que se considera importante en las infecciones sistémicas. La dectina-1 puede unirse al β -glucano presente en la fase de levadura *C. albicans*. El receptor 2 de efrina tipo A

(EphA2) fue identificado como un PRR epitelial no clásico que reconoce los β -glucanos presentes en las hifas y levaduras de *C. albicans* (Swidergall, et al., 2018). Las células epiteliales discriminan entre comensalismo inofensivo e hifas invasivas mediante una activación bifásica de la vía inmunitaria MAPK. El reconocimiento de la levadura comensal comprende la primera fase de la respuesta epitelial bifásica, lo que resulta en una activación débil de NF- κ B, fosfoinosítido

3quinasa (PI3K), quinasa N-terminal c-Jun (JNK), quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1 / 2) y rutas de p38 MAPK. La activación de la vía NF- κ B por los componentes de la pared celular de hongos (p. Ej., Manano, quitina y β -glucano) se mantiene

durante la colonización comensal, mientras que la actividad transitoria de la vía MAPK da como resultado la activación del regulador transcripcional c-Jun en ausencia de cargas hifas (Moyes, et al., 2010). Las cargas elevadas de hifas invasoras desencadenan la segunda fase de la respuesta epitelial bifásica, que se caracteriza por una activación fuerte y sostenida de las vías p38, JNK y ERK1 / 2 MAPK, lo que resulta en la activación de c-Fos a través de p38 y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias (GM-CSF, G-CSF, IL-6, IL-1 α , IL-1 β e IL-36) y el reclutamiento de células inmunes innatas, incluidas las células TCR $\alpha\beta$ (+), macrófagos y neutrófilos (Moyes, et al., 2010). La MAPK fosfatasa-1 (MKP1) también se activa a través de MEK1 / 2-ERK1 / 2 y actúa como un regulador negativo de la señalización de MAPK al desfosforilar p38 y JNK. Juntas, las vías de señalización ERK / MKP1 y p38 / c-Fos alertan a los tejidos circundantes de la presencia de hifas invasoras de *C. albicans*, un proceso que ha llegado a conocerse como la "respuesta al peligro"(Moyes, et al., 2010). Las superficies de las mucosas secretan numerosos péptidos de defensa del hospedero como parte de la respuesta inmune innata a *C. albicans*. Entre las más destacadas se incluyen las defensinas, catelicidina, lactoferrina, histatina-5 y las alarminas S100A8 y S100A9 (Swidergall, et al., 2017). Las defensinas son péptidos ricos en cisteína que pueden dividirse en dos familias: las α -defensinas, que son secretadas principalmente por los neutrófilos, y las β -defensinas, que se producen a partir de las células epiteliales (Diamond, et al., 2011).

2.7.1 Respuestas celulares frente a *Candida albicans*

Las respuestas celulares frente a *C. albicans* difieren en células epiteliales y células mieloides durante la infección, la base molecular de reconocimiento de *C. albicans* y la transducción de señales determinan la expresión y la señalización molecular a factores de transcripción que dan como resultado la liberación de citoquinas / quimiocinas (Pavlova, et

al.2020). En general, la respuesta a *C. albicans* comienza con la activación del receptor tirosina quinasas (RTK), principalmente en epitelios, y PRR predominantemente en células mieloides (Figura 4). Los receptores activados pueden iniciar la secreción de péptidos antimicrobianos, como catelicidina LL-37, histatinas y defensinas, inhibiendo el crecimiento de patógeno (Swidergall.

2019). Las células mieloides, como los macrófagos y las células dendríticas (CD), responden principalmente a *C. albicans* a través del reconocimiento de PRR de los respectivos PAMP. Los miembros de la familia CLR dectin-1 y dectin-2/3 participan en el reconocimiento de *C. albicans* uniéndose a β -glucanos y α -mananos fúngicos, respectivamente. Dectin 1 se expresa principalmente en monocitos y macrófagos, mientras que Dectin 2 se expresa en células dendríticas (DC), macrófagos y neutrófilos (Saijo, et al., 2010). Después de unirse a los ligandos, las dectinas reclutan la tirosina quinasa del bazo (SYK) a través de la tirosina. La proteína del dominio de reclutamiento de caspasa 9 (CARD9) es un transductor clave de la señalización de Dectin-1 para la activación de las células mieloides, la producción de citocinas y la inmunidad antifúngica innata. La señalización descendente conduce a la activación del factor nuclear kappa cadena ligerapotenciador de las células B activadas (NF- κ B), coordinando la inducción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) -1 β , IL-6, e IL-23. Alternativamente, la señalización descendente de dectina-1 a SYK y CARD9 puede activar el factor de respuesta al interferón 5

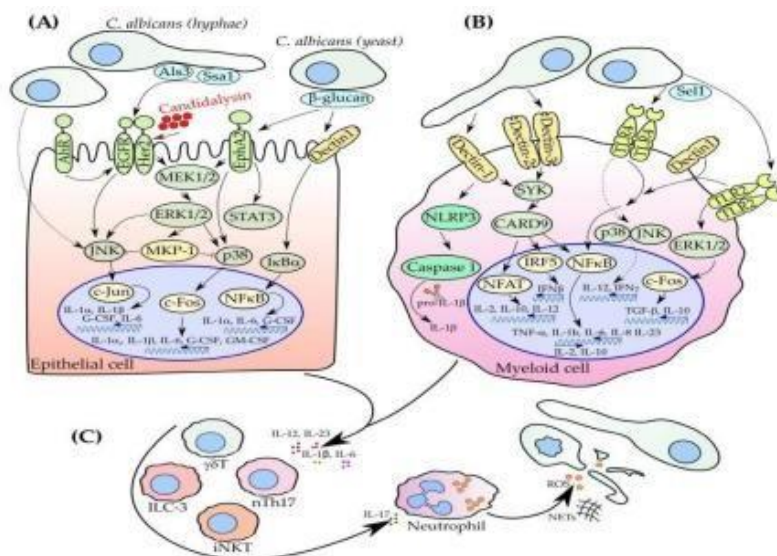
(IRF5), lo que da como resultado la producción de interferón β . La dectina-1 activa el factor nuclear de las células T activadas (NFAT), lo que resulta en la producción de IL-2, IL-10 e IL-12 p70 tanto por macrófagos como por células dendríticas. En la candidiasis de la mucosa, la dectina1 puede inducir una producción robusta de la cadena p19 de IL-23 y una baja inducción de la cadena p35 de IL-12. *C. albicans* puede escapar del reconocimiento de la dectina-1 mediante el

enmascaramiento de los β -glucanos con manoproteínas de la pared celular, lo que provoca el retraso de la captación de hongos por parte de los fagocitos, permitiendo la extensión de las hifas (Hohl, et al., 2005). Otro CLR importantes que reconocen los mananos fúngicos incluyen el receptor de manosa, la no integrina capturadora de ICAM3 específica de DC (DC-SIGN) y la lectina de tipo C inducible por macrófagos (Mincle). En conjunto, los CLR componen un grupo importante de PRR que proporcionan una fuerte respuesta proinflamatoria, dando protección inicial al hospedero. TLR2 y TLR4 pueden reconocer manoproteínas fúngicas unidas a O y fosfolipomananos, respectivamente. Esto conduce a la activación de NF- κ B y proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), como la quinasa N-terminal c-Jun (JNK), la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y la MAPK p38 (p38), que inducen una fuerte respuesta de citocinas proinflamatorias (Archambault, et al., 2019).

En las células epiteliales orales, se ha demostrado que *C. albicans* interactúa con el receptor del factor de crecimiento epidérmico del hospedero (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (Her2) para inducir la activación de la vía NF- κ B, especialmente durante las primeras dos horas posteriores a la infección(hpi) (Moyes, et al.,2016). Las principales invasinas fúngicas Als3 y Ssa1 pueden interactuar con las RTK del hospedero, lo que da como resultado una endocitosis de células epiteliales de *C. albicans*. En este proceso, la toxina candidalisina juega un papel importante en la activación de la respuesta inmune a través de la fosforilación de tirosina EGFR en Y-845 e Y-1068, esto da como resultado la activación de las proteínas ERK1 / 2, JNK y p38 sólo 15 min después de la infección, lo que indica una activación temprana de la respuesta de las células epiteliales. NF- κ B promueve la transcripción de IL-1 α , IL-6 y G-CSF, mientras que JNK estimula la producción de IL-1 α , IL-1 β , G-CSF y en menor medida, IL-6. Por otro lado, la inhibición del eje p38 / c-Fos resultada en una reducción significativa de los niveles de IL-1 α ,

IL1 β , IL-6, G-CSF y GM-CSF (Moyes, et al.,2016). Por lo tanto, c-Fos parece ser un importante regulador de la respuesta inflamatoria en las células epiteliales orales, en particular sobre invasión y liberación de *C. albicans*.

La respuesta a infección mediada por PRR a *C. albicans* ocurre en las células epiteliales orales. La expresión de TLR4 en células epiteliales requirió la adición de leucocitos polimorfonucleares (PML) y aumentó de manera dependiente del tiempo con una regulación al alza de 100 veces después de 24 h. La lectina dectina-1 de tipo C induce la señalización de NF- κ B en las células epiteliales orales, aunque tiene un papel limitado en la respuesta de las células epiteliales a *C. albicans*. Se demostró que tanto TLR4 como dectina-1 desempeñan un papel modesto en la señalización de IL-8, que se sabe que es importante en el reclutamiento de PML como macrófagos y neutrófilos (Figura 4). Investigaciones recientes han demostrado que las células epiteliales expresan el receptor de IL-17 (IL-17R) que se une a la IL-17 secretada por múltiples células linfoides, incluidas $\gamma\delta$ -T, T asesino natural (NKT), células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) y TCR β + células Th17 'naturales' (nTh17) (Wilharm, et al., 2019). De las diversas isoformas de IL-17, sólo IL-17A e IL-17F parecen ser importantes en la mediación de la inmunidad antifúngica. Estas isoformas desencadenan la liberación de la quimiocina activadora de neutrófilos G-CSF y β -defensina-1 y -3 de las células epiteliales en el tejido oral y la liberación de histatinas de las glándulas salivales durante la OPC (Muñoz, et al., 2017).

Figura 2. Respuestas de células epiteliales y células mieloides frente a *Candida albicans*

Tomado de A.Pavlova, et al.2020.

2.8 Citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Asimismo, intervienen como factores de crecimiento de distintas células, entre las cuales y de forma destacada, las células hematopoyéticas. Las citocinas actúan como reguladores sistémicos a concentraciones del orden de nano o picomoles, modulando la actividad de un amplio espectro de tipos celulares que, en general, es bastante superior al de las hormonas. Por otro lado, las citocinas pueden actuar como factores de crecimiento locales, a través de un mecanismo autocrino (sobre la propia célula), paracrino (sobre una célula vecina), yuxtacrino (implicando interacciones intercelulares) o retrocrino (a través de formas solubles de ciertos receptores de membrana). La actuación biológica de las citocinas se produce a través de su interacción con receptores de membrana específicos que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas en

el interior de la célula diana que determina su acción biológica. Las citocinas constituyen una compleja red de interacciones que conecta distintos tipos celulares y en la cual cada una de las citocinas actúa al inducir o suprimir su propia síntesis o la de otras citocinas o sus receptores. A la vez, favorecen de manera sinérgica la acción de otras citocinas o bien actúan como verdaderos antagonistas de sus efectos biológicos y se caracterizan por su efecto redundante, hecho que subraya la importancia de su función reguladora. Por otro lado, las citocinas se caracterizan por su capacidad para actuar pleiotrópicamente sobre diversos tejidos y producir múltiples efectos biológicos, todo ello define una red dotada de gran flexibilidad y capaz de compensar la falta de uno de sus componentes. (Lona., et al, 2013) (XFiella, et al 2002). Por otro lado, debe considerarse que la solubilización de los receptores de las citocinas tras su unión con la correspondiente citocina interviene también en este entramado biológico, y pueden actuar como inhibidores de la correspondiente citocina (como sucede con los receptores solubles de la IL-2 o del TNF, por ejemplo) o como agonistas (como el receptor soluble de la IL-6). Dentro del grupo de las citocinas se incluyen las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), los CSF y las quimocinas. (Lona., et al, 2013)

2.8.1 Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

El TNF es un mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias y otros microbios infecciosos. El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como sustancia (factor) sérica que causaba la necrosis de los tumores, que es el resultado de la inflamación y trombosis de los vasos sanguíneos tumorales. El TNF se llama también TNF-a para distinguirlo del TNF-B. El TNF lo producen los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos celulares (Lona., et al, 2013). En los macrófagos se sintetiza en forma de la proteína de membrana del tipo II no glucosilada y

se expresa como homotrímero, que es capaz de unirse a una forma de receptor para el TNF. Una metaloproteína asociada a la membrana escinde la forma membranaria del TNF, lo que libera un fragmento polipeptídico, y tres de estos polipéptidos polimerizan para formar una proteína TNF circulante en forma de pirámide triangular. Las zonas de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras. Hay dos receptores distintos para el TNF llamados tipo I (TNF-RI) y tipo II (TNF-RII). Las afinidades del TNF por sus receptores son inusualmente bajas para una citocina, es de solo $\sim 1 \times 10^{-9}$ M para la unión al TNF-RI y aproximadamente de 5×10^{-10} M para la unión al TNF-RII. Los dos receptores para el TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores para el TNF son miembros de una gran familia de proteínas llamada superfamilia del receptor para el TNF, muchos de los cuales participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estos receptores existen en forma de trímeros en la membrana plasmática. La unión del ligando a algún miembro de la familia del receptor para el TNF, como TNF-RI, TNF-RII y CD40, lleva al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), en los dominios citoplásmicos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobre todo NF- κ B y AP-1 (Lona., et al, 2013). La unión de la citocina a algunos miembros de la familia, como TNF-RI, lleva al reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. De este modo, diferentes miembros de la familia del receptor para el TNF pueden inducir la expresión génica, la muerte celular o ambas. El TNF se produce principalmente como una proteína transmembrana de tipo II dispuesta en homotrímero estable. A partir de esta forma integrada a membrana, la citoquina homotrimérica soluble (sTNF) se libera a través de la escisión proteolítica por la metaloproteasa TNF alfa (Horiuchi, et al, 2010).

La producción del TNF por los macrófagos la estimulan las PAMP y DAMP. Los TLR, los NLR y los RLR pueden inducir la expresión del gen del TNF, en parte por la activación del factor de transcripción NF- κ B. Muchos productos microbianos diferentes pueden inducir, por tanto, la producción de TNF. Pueden producirse grandes cantidades de esta citocina durante las infecciones por bacterias gramnegativas y grampositivas, que expresan los ligandos para el TLR, el LPS y el ácido lipoteicoico, respectivamente, y pueden liberar estas moléculas de sus paredes celulares. El choque séptico, causado cuando las bacterias entran en el torrente sanguíneo, está mediado en gran parte por el TNF (Horiuchi, et al, 2010).

2.8.2 *Interleucina 1 (IL -1)*

La IL-1 es también un mediador de la respuesta inflamatoria aguda y tiene muchas acciones muy parecidas al TNF. La principal fuente celular de IL-1, como la de TNF, son los fagocitos mononucleares activados. Al contrario que el TNF, la IL -1 también la producen muchos tipos celulares aparte de los macrófagos, como los neutrófilos, las células epiteliales (p. ej., los queratinocitos) y las células endoteliales. Hay dos formas de IL-1, llamadas IL -1a e IL -1p, que tienen una homología menor del 30% entre sí, pero se unen a los mismos receptores de la superficie celular y exhiben las mismas actividades biológicas. La principal forma secretada con actividad biológica es la IL-1p. La producción de IL-1 suele precisar dos señales distintas, una que activa la transcripción génica y la producción de un precursor polipeptídico de 33 kDa pro-IL-1p, y una segunda señal que activa al inflamasoma para que escinda mediante proteólisis al precursor para generar la proteína madura de 17 kDa IL-1p. La transcripción del gen de la IL-1p la inducen el TLR y la vía de transmisión de señales de NLR, que activan NF- κ B, mientras que la escisión de pro-IL-1p está mediada por el inflamasoma NLRP3. La IL-1 se secreta a través de una vía no

clásica, porque, al contrario que la mayoría de las proteínas secretadas, ni la IL-1 α ni la IL-1 β tienen secuencias de señal hidrófobas para dirigir el polipéptido nascente a la membrana del retículo endoplásmico. Una posibilidad es que la IL-1 madura se active, sobre todo, cuando las células infectadas o los macrófagos activados mueran. Algunas bacterias patógenas inducen el procesamiento mediado por el inflamasoma de la IL-1 β y del IL-18 en los macrófagos y la muerte celular dependiente de la caspasa 1 o de la caspasa 11 (piroptosis). El TNF también puede estimular a los fagocitos y otros tipos celulares para producir IL-1. Este es un ejemplo de una cascada de citocinas que tienen actividades biológicas análogas (Dinarello. 2011).

La IL-1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana llamado receptor para la IL-1 del tipo I, que se expresa en muchos tipos celulares, como las células endoteliales, las células epiteliales y los leucocitos. Este receptor es una proteína integral de la membrana que contiene un dominio Ig extracelular que se une al ligando y un dominio transductor de señales foW/receptor para la IL-1 (TIR) en la región citoplásmica. Los acontecimientos transmisores de señales que tienen lugar cuando la IL-1 se une al receptor para la IL-1 del tipo I son similares a los desencadenados por el TLR (Dinarello. 2011).

2.8.3 Interleucina (IL-6)

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica secretada por distintas células, como monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales, que además estimula a las células B para que produzcan anticuerpos (Kang, et al., 2020). La familia IL-6 consta de 10 ligandos y 9 receptores. Los miembros de esta familia de citocinas tienen una estructura central común y comparten un transductor de señales en su complejo receptor, que desempeña funciones muy diversas en el cuerpo. Entre los miembros de la familia, el eje IL-6/IL-

6R contribuye a la progresión de varias enfermedades, y la inhibición de este eje es muy eficaz contra enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Castleman y el síndrome de liberación de citocinas (Kang et al., 2019). Además, también se han identificado varias moléculas que interactúan con los dominios citoplasmáticos de estos receptores: la familia JAK de tirosina quinasas y miembros de la familia STAT. De hecho, los inhibidores que se dirigen a la propia IL-6, a la cadena α de IL-6R (IL-6R α) o a las proteínas de la familia JAK son eficaces contra varios trastornos inmunitarios (Nagasaki y Kishimoto, 2018). La IL-6 es una de las citoquinas más relevantes en las enfermedades inflamatorias (Kang, et al., 2020).

El grupo de Kishimoto reveló un papel crítico de IL-6 en enfermedades inflamatorias (Hirano, et al., 1988; Hirano, et al., 1987) y detectó niveles aumentados de IL-6 en sueros de pacientes con mixoma cardíaco, que desarrollan una amplia gama de síntomas inflamatorios que desaparecen después de que se extirpan sus tumores (Jourdan et al., 1990). El grupo de Kishimoto informó altos niveles de producción de IL-6 en la membrana sinovial de pacientes con AR. Una década después, Kishimoto y Chugai Pharmaceutical Co. desarrollaron el anticuerpo anti-IL-6R humanizado, tocilizumab, que bloquea la unión de IL-6 al IL-6R y, por lo tanto, bloquea la cascada de señalización de IL-6R. Este agente ahora se usa en todo el mundo como terapia para enfermedades inflamatorias crónicas y agudas (Kang et al., 2019). Además, se han establecido importantes líneas de terapias dirigidas a moléculas de señalización de IL-6 o IL-6R para varias enfermedades. En consecuencia, la focalización de IL-6 se considera un enfoque terapéutico prometedor en pacientes con enfermedades inflamatorias y proporciona un ejemplo de un caso en el que la focalización de una citocina individual tiene actividades dominantes o no redundantes (Narazaki y Kishimoto, 2018). Se han encontrado elevados niveles de IL-6 en sangre en infecciones virales y bacterianas, neoplasia, trauma, y enfermedad crónica inflamatoria.

Las citocinas de la familia IL-6 utilizan gp130 para transducir sus señales a través de homodímeros de gp130 o heterodímeros que contienen gp130. IL-6, IL-11, CNTF, CLCF1 y CLCF1/CLF requieren la unión de su receptor no señalizador para transducir señales. Un nuevo grupo de miembros (IL-27, IL-35 e IL-39) son citocinas heterodímeras: IL-27 consta de IL-27/p28 (IL-27 α) y EBI3 (también conocida como IL-27 β); de conformidad con IL-12 que contiene IL-12p40 (IL-12 α) e IL-12p35 (IL-12 β), IL-23 (IL-23p19 [IL-23 α] e IL-23p40 [IL-23 β]), IL-35

(IL23p40 y EBI3) e IL-39 (IL-23p19 y EBI3) (Hunter. 2005); (Ning. 2010); (Wang et al., 2016). Estos nuevos miembros activan heterodímeros de gp130. IL-6R ejerce sus efectos biológicos a través de tres modos de señalización diferentes. La expresión de IL-6R está restringida a los hepatocitos y varios tipos de células inmunes, mientras que gp130 se expresa de forma ubicua, lo que refleja los diversos roles de IL-6. En el modo clásico de señalización de IL-6, la citocina interactúa con mIL6R en células que también expresan gp130 (Hunter y Jones, 2015). IL-6 también se une a IL-6R soluble (sIL-6R), que se desprende de las células después de la escisión por la metaloproteasa ADAM 17 (ADAM17), y también se crea por empalme alternativo de ARNm (Lust, et al., 1992). El complejo IL-6–sIL-6R se une a gp130, formando un dímero que inicia la señalización intracelular, un proceso conocido como transseñalización. Recientemente, se identificó un tercer modo de señalización de IL-6: la transpresentación de IL-6 (Heink, et al., 2017). Este modo es específico de las células dendríticas, en las que el complejo IL-6–mIL-6R se presenta a gp130 expresado en células T para preparar a las células Th17 patógenas. Estos modos alternativos de señalización de IL-6 contribuyen a múltiples procesos celulares.

Las citocinas de la familia IL-6 activan principalmente JAK1 y JAK2 para impulsar la transducción de señales; las proteínas JAK fosforilan residuos de tirosina conservados en los dominios citoplasmáticos de transductores de señales como gp130, OSMR, LIFR e IL-27R α

(Heinrich, et al., 2003). A su vez, se activan las proteínas de la familia STAT, la cascada MAPK, la señalización PI3K-Akt y la vía YAP-NOTCH (Taniguchi, et al., 2015). Aunque la señalización de las citocinas de la familia IL-6 es ampliamente similar, la fuerza de las vías activadas específicas depende del tipo de célula y de las citocinas: OSMR recluta una proteína adaptadora, SHC, que impulsa la activación de las vías MAPK tras la unión de OSM, mientras que IL-6 desencadena la asociación de SHP-2 a gp130 (Heinrich et al., 2003). Además, a diferencia de IL-6, IL-27 activa predominantemente STAT1. Por lo tanto, a pesar de sus muchas similitudes, las citocinas de la familia IL-6 utilizan diferentes receptores, vías de señalización y patrones de expresión para lograr una pleiotropía funcional.

2.8.4 Interleucina IL-10

IL-10 es una citocina inmunoreguladora producida por los linfocitos T ayudadores, principalmente por los del fenotipo Th2, así como también por las células presentadoras de antígeno, cuando son estimuladas por patógenos bacterianos esta ejerce una potente actividad inmunosupresora, debida tanto a una regulación negativa sobre los monocitos, como a una inducción de anergia sobre los linfocitos Th1 (Siachoque, et al., 2005). Sobre las células presentadoras de antígenos, la IL-10 provoca una notoria disminución de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad tipo II (MHC-II), de modo que evita la activación consecuente de los linfocitos (LTh1) y, por tanto, también la secreción de interleucina-2 (IL-2) y de interferón- α (IFN- α). La IL-10 produce además disminución de la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos (LTcx) contra las células tumorales, porque también suprime la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad tipo I (MHC-I) en las CPA. En el marco de la progresión del cáncer, la IL-10 inhibe la respuesta antitumoral, debido a que impide la presentación de antígenos de las células propias transformadas a los linfocitos T citotóxicos (LTcx). No obstante, la IL-10 puede ejercer el efecto antitumoral mediante otros mecanismos tales como la activación de las células asesinas naturales (NK), los linfocitos T, los macrófagos y el óxido nítrico (NO). En los macrófagos activados, el efecto sinérgico de INF γ e TNF- α induce un aumento en su capacidad citotóxica contra tumores y microorganismo (Batista, et al., 2009). La IL-10 es una importante citocina inmunoreguladora que actúa en las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos y células T) mediante la inhibición tanto de la síntesis de citocinas como de moléculas coestimuladoras y moléculas HLA clase II. Asimismo, actúa directamente en la proliferación y diferenciación de las células T responsables de la respuesta inmune tipo Th2 característica de la CUCI y los tipos Th1 y Th17 presentes en la enfermedad de

Crohn (Batista, et al., 2009). Por otra parte, la IL-10 aumenta la susceptibilidad de las células blanco hacia las NK de modo que, por la disminución de la expresión de MHC-II, pueden ser lisadas con mayor facilidad. Diversos estudios efectuados en murinos indican que los niveles bajos de expresión de IL-10 aumentan el riesgo de cáncer y que, por el contrario, el incremento en la expresión de IL-10 ejerce un papel protector y preventivo al menos para algunos tipos de tumores tales como el melanoma maligno cutáneo, el cáncer de mama y el cáncer de próstata, entre otros (Siachoque, et al., 2005).

2.8.5 *Interleucina IL-12*

La familia de la interleucina-12 (IL-12) es única porque comprende las únicas citocinas heterodímeras, que incluyen IL-12, IL-23, IL-27 e IL-35. Esto les otorga un conjunto único de conexiones e interacciones funcionales que no comparten otras familias de citocinas (Nguyen, et al., 2020). A pesar de compartir muchas características estructurales y moleculares, median efectos funcionales diversos. La IL-12 es una citocina proinflamatoria producida por las células dendríticas, los macrófagos y las células B en respuesta a patógenos microbianos. Se establece un ciclo de retroalimentación positiva mediante el cual la IL-12 induce la producción de IFN γ por las células T, lo que prepara a las APC adicionales para la producción de IL-12 y facilita la diferenciación Th1. La IL-12 también puede inducir la producción de IFN γ por las células NK

(Nguyen, et al., 2020). Las citocinas heterodiméricas de la familia IL-12 constan de una cadena α (p19, p28 o p35) y una cadena β (p40 o Ebi3) (Nguyen, et al., 2020). Las cadenas α tienen una estructura de haz de cuatro hélices característica de la superfamilia IL-6, a la que pertenece la familia IL-12. Por el contrario, las cadenas β comparten homología con las cadenas de receptores de citocinas de clase I solubles, como IL-6R α . La cadena p40 puede aparearse con p35 o p19 para

formar IL-12 o IL-23, respectivamente, mientras que Ebi3 puede aparearse con p28 o p35 para formar IL-27 o IL-35, respectivamente. Las cadenas receptoras también son utilizadas por múltiples citocinas. IL-12 envía señales a través de IL12R β 1 e IL12R β 2, mientras que IL-23 envía señales a través de IL12R β 1 e IL23R. Por el contrario, IL-27 utiliza gp130 y WSX-1, mientras que IL-35 envía señales a través de gp130 e IL12R β 2. IL-35 es inusual en el sentido de que también puede enviar señales a través de dos composiciones de cadena receptora adicionales; homodímeros gp130-gp130 e IL12R β 2-IL12R β 2. La señalización a través de todos estos receptores está mediada por miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción de la cinasa Janus (JAK-STAT). JAK2 y JAK1 o TYK2 parecen mediar la fosforilación de los STAT asociados a la familia de receptores de citocinas IL-12. IL-12 media la señalización a través de pSTAT4, IL-23 a través de pSTAT3 y pSTAT4, IL-27 a través de pSTAT1 y pSTAT3, e IL-35 a través de pSTAT1 y pSTAT4 (Nguyen, et al., 2020).

2.8.6 Interleucina IL-17A

IL-17A es una molécula proinflamatoria que participa en diversos procesos biológicos, como la defensa del organismo contra infecciones, el desarrollo de la autoinmunidad y la inflamación (Flores, et al., 2012). También ayuda a defender el organismo contra infecciones bacterianas y fúngicas y favorece los procesos inflamatorios en células mieloides y mesenquimales; también es producida por las células Th17. IL-17A y otras citocinas de la familia IL-17 tienen múltiples fuentes que van desde células inmunes hasta células no inmunes. La familia IL-17 envía señales a través de sus receptores correspondientes y activa vías descendentes que incluyen NF κ B, MAPK y C/EBP para inducir la expresión de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas. El adaptador proximal Act1 es un mediador común durante la señalización de todas

las citocinas IL-17, por lo tanto, está involucrado en la defensa del hospedero mediada por IL-17 y las condiciones autoinmunes impulsadas por IL-17 (Gu, et al., 2013).

La IL-17 es una citocina pro-inflamatoria identificada hace aproximadamente dos décadas. El gen que codifica para la IL-17 fue descrito y clonado por primera vez por Rouvier y colaboradores en 1993 a partir de una biblioteca de cDNA de hibridomas de linfocitos T citotóxicos al realizar la búsqueda de CTLA-8. Posteriormente se identificaron homólogos virales y, homólogos en rata y humanos se identificaron más tarde. Ambos presentaron actividad de tipo citocina, pero no mostraron homología con alguna familia de citocinas conocidas. Al mismo tiempo, se clonó el receptor de unión a CTLA-8 y se mostró que era único comparado con otros receptores para citocinas conocidos. Por lo tanto, estos factores representaron una nueva familia de citocinas, y fueron designadas como IL-17. Los receptores para la IL-17 también constituyen una familia diferente de receptores de citocinas; la familia incluye a: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, los cuales son proteínas transmembrana de tipo I. El IL-17RA fue el primer receptor descrito y éste se une con más afinidad a la IL-17A que a la IL-17F en humanos (Gu, et al., 2013). Las funciones biológicas de la IL-17 han sido estudiadas ampliamente desde su descubrimiento. Se ha descrito que sus principales blancos son las células mesenquimales y las células mieloides. Sus genes blancos incluyen aquéllos que codifican para citocinas proinflamatorias, citocinas hematopoyéticas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y moléculas útiles en la remodelación de tejido, dependiendo del tipo celular y enfermedad. Sus efectos sobre la expansión de los neutrófilos (a través del G-CSF) y quimiotaxis (regulada por quimiocinas CXCL) son consideradas sus funciones características, aunque poco se sabe acerca de la función sobre los linfocitos T. Muchos experimentos sugieren que la IL-17 induce inflamación del tejido, principalmente al estimular la expresión de varias citocinas proinflamatorias tales como la IL-6,

TNF- α , G-CSF, GM-CSF, entre otras. La IL-6 fue el primer gen blanco de la IL-17 identificado. La IL-6 también es esencial para la diferenciación de novo de las células Th17 lo cual sugiere un circuito de retroalimentación positiva inducida por la IL-17. Además de IL-6 e IL-17 también induce la producción de otras citocinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL-1 β , y, al ejercer su acción sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) puede producir el incremento en la producción de la PGE2 y de NO por varios tipos celulares. La estimulación con IL-17 también induce la producción o liberación de al menos dos diferentes CSFs, G-CSF y GM-CSF. La expresión ectópica de la IL-17 induce una expansión fuerte de neutrófilos o neutrofilia a través del G-CSF, y la neutralización de la IL-17 se asocia con granulopenia y susceptibilidad a infecciones (Gu, et al., 2013).

2.8.7 Interleucina 21 (IL-21)

La IL-21 es una citoquina producida por las células T CD4⁺ activadas y por las células NK. La IL-21 tiene una estructura similar a la de la IL-2 y a la de la IL-15, modifica la proliferación y la función de las células NK y de los linfocitos B y T. Además, ejerce efectos importantes sobre otras células mieloides, sobre el epitelio, en las células sinoviales y sobre las células malignas. También se comprobó que la IL-21 recombinante (IL-21r) tiene propiedades antitumorales (Davis, et al., 2015). Por su parte, los inhibidores de la IL-21 podrían ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. La IL-21 interviene en la diferenciación de las células Th: las Th1 están involucradas en las funciones mediadas por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos y en la producción de IFN-gamma, las Th2 promueven la síntesis de anticuerpos (IL4 e IL-5) y las Th17 inducen respuestas inflamatorias y cumplen un papel crucial en la autoinmunidad. Las Th17 producen IL-17 e IL-21. La IL-21 participa en la diferenciación de las

células Th nativas en Th17, con mayor producción de IL-17 y con aumento de la expresión del receptor de la IL-23. Por su parte, la IL-21 ejerce efectos opuestos sobre las Th1 y las Th2; en conjunto, su acción podría asociarse con respuestas autoinmunitarias y antitumorales (Davis, et al., 2015). El cáncer es una de las enfermedades más mortales en el mundo, en la actualidad se realizan diversos tratamientos para la cura de este, teniendo en cuenta las funciones inmunoestimulantes de las citocinas, la IL-21 como citocina puede tener nuevas posibilidades para manipular el sistema inmunológico en condiciones patológicas, ya que estimula las funciones de las células NK y CTL e impulsa la producción de anticuerpos IgG. De hecho, se ha demostrado que la IL-21 provoca respuestas inmunológicas antitumorales en varios modelos tumorales. La combinación de IL-21 con otros agentes, que se dirigen a las células tumorales, los circuitos inmunoreguladora u otras moléculas inmunoestimulantes, mejora esta actividad. El emocionante avance en los resultados obtenidos en situaciones preclínicas ha llevado al inicio temprano de los actuales ensayos clínicos en desarrollo en pacientes con cáncer (Davis, et al., 2015).

2.8.8 Interleucina 22 (IL-22)

La IL-22, descubierta en el año 2000, es una citocina pleiotrópica Th17 de la familia de citocinas IL-10. La IL-22 envía señales a través del complejo receptor de citocinas tipo 2 IL-22R y activa predominantemente STAT3. Esta vía conduce a la transcripción de varios tipos diferentes de genes, lo que le otorga a la IL-22 funciones específicas del contexto que van desde la inducción de la expresión de péptidos antimicrobianos hasta la proliferación de células diana. En los últimos años se ha demostrado que la IL-22 está involucrada en la patogénesis de la neoplasia en algunos cánceres a través de sus efectos proproliferativos y anti apoptóticos. IL-22 es un regulador crítico de la homeostasis epitelial. Se la ha implicado en múltiples aspectos de la función de la barrera

epitelial, incluida la regulación del crecimiento y la permeabilidad de las células epiteliales, la producción de moco y proteínas antimicrobianas (AMP) y la producción del complemento (Yang, et al., 2014). En un principio se pensaba que la IL-22 era una citocina asociada a Th1. Con el descubrimiento de nuevas células T colaboradoras, se ha determinado que poblaciones específicas de células T tienen la capacidad de expresar IL-22, varias de las cuales se acumulan en superficies de barrera. Se demostró que las células Th17 y Th22 son importantes productoras. En las células Th17, la expresión de IL-22 difiere de la de IL-17 y otras citocinas asociadas a Th17. La presencia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y de IL-6, que se requiere principalmente para generar IL-17A, no conduce a una expresión óptima de IL-22; esto se debe a que el TGF- β inhibe la expresión de IL-22. Además, IL-17A depende en gran medida de los factores de transcripción del receptor de hormonas nucleares receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico γ t (ROR γ t) y ROR α , mientras que la expresión de IL-22 requiere el factor de transcripción dependiente de ligando receptor de hidrocarburos acrílicos. En humanos, se ha informado de una población de células T CD4⁺ que se localiza en la piel y puede expresar IL-22, TNF- α e IL-13, pero no IL-17A. Dada la expresión predominante de IL-22, estas células se han denominado células Th22. Si se cultivan en condiciones de polarización de Th1, Th2, Th17 o Treg, los clones Th22 continúan expresando IL-22 y no las otras citocinas asociadas con estos subconjuntos Th. Además, las células Th22 parecen ser importantes para la homeostasis de la piel y en la inflamación (Yang, et al., 2014).

En la literatura podemos encontrar que la IL-22 ejerce un efecto de bloqueo en las enfermedades autoinmune, por ejemplo, en la hepatitis encontramos los hepatocitos que son células importantes de IL-22, IL-22 fue capaz de inducir la expresión de ARNm de proteínas de fase aguda como amiloide sérico A (SAA), α 1-antiquimotripsina y haptoglobina en la línea celular

de hepatoma humano HepG2 y concordantemente, un aumento de la expresión de ARNm de SAA en el hígado de ratones tratados con IL-22. La administración de anticuerpo anti-IL-22 resultó en necrosis hepática incipiente durante ratones deficientes en p35 infectados con *Salmonella enteritidis*. Aunque los mecanismos moleculares de la acción de IL-22 en diferentes modelos de lesión hepática aún deben dilucidarse, IL-22 generalmente se considera que es protectora en enfermedades hepáticas (Yang, et al., 2014).

2.9 Candidiasis Oral

La candidiasis oral es una infección micótica oportunista que comúnmente afecta la mucosa oral. El principal agente causal es *C. albicans*, un organismo comensal ubicuo que comúnmente coloniza la mucosa oral y se aísla fácilmente de las cavidades bucales de individuos sanos, es además muy versátil debido a su capacidad de adaptación a su hospedero humano. En consecuencia, a cambios en el microambiente del hospedero, *C. albicans* puede sufrir una transición de comensalismo a patógeno, su condición de patógeno oportunista le permite proliferar e invadir cualquier sitio. Esta transición depende en gran medida de la expresión de sus factores de virulencia, adhesinas de la superficie celular, enzimas proteolíticas, cambios morfológicos y desarrollo de resistencia a fármacos (Patel. 2022). La candidiasis puede manifestarse desde infecciones superficiales de la mucosa hasta enfermedad diseminada invasiva con afectación de múltiples órganos (Lewis, et al., 2017).

2.9.1 Fisiopatología de la Candidiasis Oral

C. albicans pueda causar infección, debe colonizar la superficie mucosa. *C. albicans* se adhiere reversiblemente a las células epiteliales orales a través de interacciones electrostáticas, la

unión a las superficies epiteliales orales está mediada por receptores de la pared celular como la familia de glicoproteínas de secuencia similar a aglutinina (ALS) (Murciano, et al., 2012). La adhesina específica de hifas Als3p actúa como un receptor para la adherencia bacteriana a las hifas de *C. albicans* al igual que la proteína de la pared de la hifa (Hwp1), otra adhesina importante. Una vez adherida a las superficies del hospedero, *C. albicans* puede cambiar la morfología a la forma filamentosa invasiva que facilita la penetración epitelial (Desai, 2018).

Cuando *C. albicans* invade el tejido del hospedero expresa sus factores de virulencia asociados a hifas que ayudan en la adhesión e invasión de las células hospedadoras. Las células hifas desarrollan su capacidad de crecimiento direccional en respuesta al contacto con una superficie (tigmotropismo), lo que permite que el hongo invada específicamente las uniones intercelulares (Höfs, et al., 2016).

La penetración activa impulsada por hongos y la endocitosis impulsada por las células del hospedero son procesos que se dan durante la infección, donde también la liberación de las enzimas hidrolíticas secretadas extracelularmente, las SAP y las fosfolipasas secretadas (PL), digieren, destruyen las membranas epiteliales y adquieren nutrientes. Las invasinas expresadas en hifas degradan la E-cadherina y otras proteínas de unión de las células interepiteliales, lo que permite al organismo penetrar entre las células epiteliales (Höfs, et al., 2016). Es importante destacar que, además de digerir y destruir las membranas celulares, los SAP también permiten que *C. albicans* evada las defensas del hospedero degradando moléculas del sistema inmunológico del hospedero, incluidos anticuerpos y péptidos antimicrobianos (Lewis, et al., 2017).

La principal característica biológica de *C. albicans* con importantes implicaciones clínicas reside en su capacidad para formar biopelículas en una variedad de superficies, y la transición de *C. albicans* de una levadura en gemación a una hifa filamentosa es fundamental para su capacidad

para formar biopelículas patógenas (Tsui, et al., 2019). Las biopelículas son comunidades estructuradas de poblaciones microbianas asociadas a la superficie incrustadas en una matriz extracelular que tiene un papel multifacético, está compuesta en gran parte por los polisacáridos β -1,3-glucano, β -1,6-glucano y mananos que forman el complejo manano-glúcano (MGCx) (Patel. 2022). En la cavidad bucal, la formación de hifas y la adherencia a las células epiteliales orales y otras superficies abióticas como las dentaduras postizas promueve el desarrollo de biopelículas monomicrobianas y polimicrobianas (Jabra-Rizk. 2011). Una vez que se establece una biopelícula, la expresión de los factores de virulencia de *Candida* aumenta y la susceptibilidad a los antimicrobianos y la fagocitosis disminuye drásticamente (Taff, et al., 2013). Es importante destacar que, además de los factores patógenos de *C. albicans* y las interacciones con el sistema inmunológico del hospedero, ahora se reconoce que el componente bacteriano del microbioma oral juega un papel importante en el desarrollo y exacerbación de la candidiasis oral (Tabla 3) (Sultan, et al., 2018).

Tabla 3. Factores de virulencia de *Candida albicans* relevante para la infección oral.

Adherencia a la superficie epitelial oral	Hidrofobicidad de la superficie celular (adherencia reversible).
	Expresión de adhesinas de la superficie celular (Als3, Hwp1, etc.).
Formación de biopelículas	Desarrollo de estomatitis protésica.
	Fracaso de la terapia antifúngica.
Evasión de las defensas del anfitrión	Cambio fenotípico.
	Resistencia al estrés fagocítico (respuesta al estrés oxidativo).
	Degradación proteolítica de factores inmunes del hospedero (anticuerpos, péptidos antimicrobianos, etc.)
Invasión y destrucción del tejido huésped	Desarrollo hifal y tigmotropismo (penetración tisular).
	Secreción de enzimas hidrolíticas: aspartil proteinasas (SAP) secretadas, fosfolipasas, lipasas (degradación tisular).
	Secreción de la toxina candidalisina específica de hifas.
	Degradación de E-cadherina.
	Endocitosis inducida.

2.9.2 Factores predisponentes a la Candidiasis Ora

La transición de *C. albicans* de un estado comensal inofensivo a un estado patogénico con capacidad de desarrollar candidiasis oral depende en gran medida de muchos factores predisponentes. Se han determinado factores o condiciones locales y sistémicos predisponentes que están involucradas en el desarrollo de muchas de las formas clínicas de candidiasis oral. Como factores locales podemos identificar la hipofunción salival, prótesis bucal, terapia tópica con corticosteroide y hábitos (fumar).

Factores Locales

Hipofunción Salival: la saliva está enriquecida con proteínas antimicrobianas que ayudan a limitar la adhesión de *C. albicans* al epitelio oral, este biofluido es en gran parte responsable del mantenimiento de *C. albicans* en su estado comensal (Salvatori, et al., 2016). Por lo tanto, las reducciones cuantitativas y cualitativas de la saliva son factores comunes implicados en el desarrollo de candidiasis oral (Vila, et al., 2019). La incidencia de hipofunción salival está aumentando debido al envejecimiento de la población y al aumento de la polifarmacia. Además, los estados inmunes debilitados (VIH) y otras terapias como la quimioterapia y la radioterapia de cabeza y cuello provocan un daño profundo a las glándulas salivales y contribuyen al desarrollo de candidiasis oral (Sroussi, et al., 2017).

Prótesis dentales: el uso prolongado de prótesis dentales, la mala higiene y el trauma de la mucosa son factores locales importantes que contribuyen al desarrollo de la candidiasis oral, esto debido a que cualquiera lesión (herida) en el epitelio oral crea una puerta de entrada para *C. albicans*. El microambiente de la mucosa palatina en contacto con la prótesis tiene poco oxígeno, disminución del flujo salival y un pH bajo, esto promueve la actividad de la SAP y crea un

ambiente ideal para las infecciones por *C. albicans* (Scully. 2021). Es importante destacar que el tipo de material de la prótesis influye fuertemente en el desarrollo de la biopelícula, por ejemplo, las prótesis en acrílico tienen un riesgo cinco veces mayor en comparación con las dentaduras metálicas (Tejani, et al., 2016).

Terapia tópica con corticosteroides: el uso prolongado de esteroides puede predisponer al desarrollo de candidiasis oral como consecuencia de la supresión de la inmunidad celular y la fagocitosis, las alteraciones locales del entorno oral se deben a los efectos inmunosupresores de estas terapias y, en consecuencia, dan lugar a candidiasis oral (Mun, et al., 2016).

Factores sistémicos

Immunosenescencia relacionada con la edad: La immunosenescencia se relaciona con el estado de desregulación de la función inmune que contribuye a un aumento de susceptibilidad de los ancianos a la infección. Estudios han demostrado que los pacientes ancianos tienen niveles de actividad significativamente más bajos de las defensas protectoras innatas salivales (Farah, et al., 2010). En el otro extremo de la edad están los lactantes que también tienen un mayor riesgo de desarrollar candidiasis oral.

Antibióticos de amplio espectro: Los antibióticos de amplio espectro son responsables de la inmensa mayoría de los casos agudos de candidiasis oral, la disbiosis por agotamiento bacteriano debido al uso de antibióticos de amplio espectro puede alterar la microbiota oral local, creando un ambiente favorable para la proliferación de *Candida albicans* (Khan, et al., 2013).

Immunodepresión sistémica: cualquier enfermedad sistémica que produzca

immunodepresión sistémica, ya sea que la etiología subyacente sea del desarrollo, iatrogénica, inmunomediada, autoinmune, endocrina o asociada con un estado de malignidad, puede dar lugar a candidiasis oral. La immunodepresión sistémica se da como resultado de aplasia

tímica, síndromes de candidiasis mucocutánea crónica, quimio radiación, terapias citotóxicas, agentes inmunomoduladores, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren, agranulocitosis, leucemia, diabetes mellitus, enfermedad de Addison e hipotiroidismo (Patel M. 2022).

Deficiencias nutricionales: los estados de desnutrición, malabsorción y trastornos alimentarios predisponen a la candidiasis oral. Específicamente, se dice que las deficiencias hematínicas y una dieta rica en carbohidratos contribuyen al desarrollo de candidiasis oral, se atribuyen las siguientes deficiencias aumento del riesgo por hierro, zinc, magnesio, selenio, ácido fólico y vitaminas (A, B6, B12 y C) (Scully, et al., 2021).

2.9.3 Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral

El dorso de la lengua es el reservorio primario y es el punto de inicio de la infección para la mayoría de las formas clínicas de candidiasis oral incluyendo candidiasis orofaríngea que se caracteriza por la invasión del revestimiento de células epiteliales de la orofaringe, que a menudo ocurre como una extensión de la candidiasis oral. Se clasifica en tres categorías principales: manifestaciones agudas, manifestaciones crónicas y síndromes de candidiasis mucocutánea crónica (Hellstein, et al., 2019).

a. Manifestaciones agudas de candidiasis oral: se denominan manifestaciones agudas a la candidiasis pseudomembranosa aguda y candidiasis eritematosa aguda. La candidiasis pseudomembranosa aguda se considera la principal infección oportunista en pacientes con SIDA, cáncer y en pacientes que reciben terapias inmunosupresoras. Clínicamente, se presenta como placas multifocales de color amarillo-blanco cuajado en toda la mucosa oral (Figura 5A, B). Una característica diagnóstica de esta infección es que estas placas, que contienen células epiteliales e

inmunes descamadas junto con levaduras e hifas, pueden eliminarse raspando suavemente, dejando una base erosiva roja subyacente (Jabra, et al., 2016). El diagnóstico es esencialmente clínico basado en la presencia de características clínicas distintivas. La forma de candidiasis pseudomembranosa es común en neonatos y la gran mayoría de los casos se debe al uso de esteroides inhalados y tien una relación directa con la inmunodeficiencia.

La candidiasis eritematosa aguda se presenta como lesiones dolorosas enrojecidas en toda la cavidad bucal; las lesiones pueden surgir de Novo o como consecuencia del desprendimiento de la pseudomembrana de una candidiasis pseudomembranosa aguda (Jabra, et al., 2016). Se conoce históricamente como "dolor de boca por antibióticos", ya que ocurre con frecuencia como consecuencia de la reducción de los niveles de la microflora oral bacteriana después de antibióticos de amplio espectro que facilitan el crecimiento excesivo de *Candida*.

b. Manifestaciones crónicas de candidiasis oral: se denominan manifestaciones crónicas a candidiasis atrófica eritematosa crónica, queilitis angular, queilocandidiasis, candidiasis hiperplásica crónica, glositis romboide media y síndromes de candidiasis mucocutánea crónica.

La candidiasis atrófica eritematosa crónica se presenta de manera similar a la forma aguda y generalmente ocurre como una extensión de esta. La forma más prevalente de candidiasis crónica eritematosa / atrófica es la estomatitis protésica asociada a *C. albicans*, que se presenta con mayor frecuencia como eritema de la mucosa palatina que lleva la prótesis. El flujo limitado de saliva en esta ubicación, el área estancada debajo de la dentadura, la irritación por fricción por dentaduras postizas mal ajustadas puede dañar la barrera de la mucosa, permitiendo la infiltración de *Candida* colonizadora en el tejido causando infección (Lewis, et al., 2017). Además, el material acrílico abiótico actúa como un reservorio crónico que permite la siembra continua de *Candida* en el tejido

palatino; esto, a su vez, provoca una sólida respuesta inflamatoria local que se manifiesta clínicamente como eritema e hiperplasia tisular (Neville, et al., 2016). Dada la propensión de

Candida a adherirse y colonizar la dentadura, esta condición se considera una infección clásica asociada a la biopelícula de *C. albicans*. El tratamiento clínico se centra en la erradicación de la biopelícula formada en la dentadura para prevenir la recolonización y la recaída.

La queilitis angular afecta los ángulos o comisuras de la boca y se presenta con eritema, maceración, fisuras, costras o una combinación de estos. La presentación puede ser unilateral, pero más a menudo bilateral. La queilitis angular se asocia comúnmente con estomatitis protésica u otra forma primaria preexistente de candidiasis oral, en la que el número elevado de *Candida* en la cavidad oral da como resultado una diseminación directa y autoinoculación de los ángulos de la boca (Jabra, et al., 2016). Estas lesiones pueden estar coinfectadas con *Staphylococcus aureus* y, por tanto, el papel exacto que desempeña *Cándida* en la infección es difícil de determinar. Un factor predisponente importante es la dimensión oclusal vertical reducida en pacientes ancianos edéntulos, lo que predispone a los individuos a pliegues redundantes exuberantes y maceración (Neville, et al., 2016).

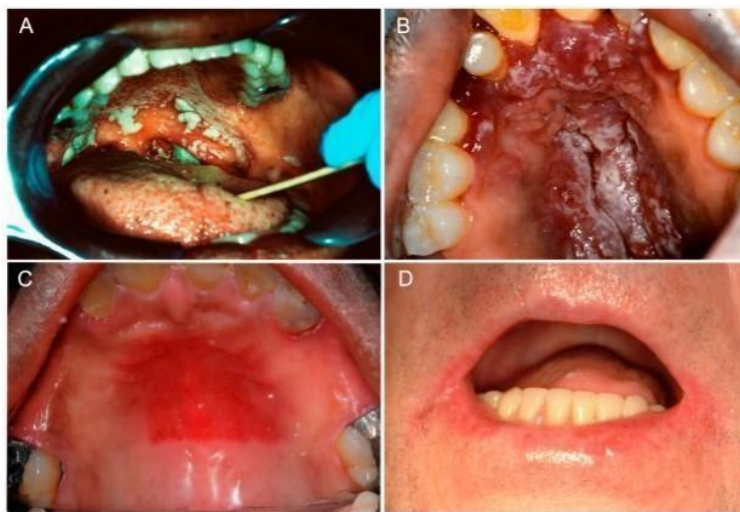
La queilocandidiasis es una forma de candidiasis crónica reconocida recientemente que presenta costras y ulceraciones en los labios. *Candida* prospera en ambientes húmedos y, por lo tanto, la queilocandidiasis ocurre como consecuencia de aplicaciones continuas de productos a base de vaselina, lamerse los labios de forma crónica o chuparse el dedo. Estos y otros factores que promueven ambientes húmedos pueden hacer que la queilitis angular preexistente se extienda a la piel perioral (Samaranayake, et al., 2014).

La candidiasis hiperplásica crónica, también denominada leucoplasia candidiásica, suele surgir en la mucosa bucal anterior proximal a las comisuras anteriores (área retrocomisural), pero

también puede aparecer en la lengua lateral, que es el segundo lugar más común de aparición. Los pacientes se presentan con leucoplasia bien delimitadas o placas blancas fisuradas elevadas que no pueden eliminarse raspando suavemente (Humbert, et al., 2018).

La glositis romboide media, también conocida como glositis atrófica o atrofia papilar central, se presenta como un área central elíptica o romboide de atrofia y eritema de la línea media posterior del dorso de la lengua, anterior a las papilas circunvaladas. Esta condición se asocia a menudo con el uso frecuente de inhaladores de esteroides o con el tabaquismo (Neville, et al., 2016).

Los síndromes de candidiasis mucocutánea crónica representan un grupo de varios trastornos inmunológicos heterogéneos muy raros que se caracterizan por inmunodeficiencias subyacentes. Clínicamente, los pacientes afectados padecen candidiasis mucocutánea crónica que, a veces, persiste o recurre de por vida. Esta enfermedad afecta la piel, las uñas y la mucosa genital; sin embargo, más del 90% de los pacientes presentan afectación oral (Manfredi, et al., 2018). Se cree que la gravedad de la manifestación clínica se correlaciona con la gravedad del defecto inmunitario subyacente. Existen muchos tipos de síndromes de candidiasis mucocutánea crónica que incluyen la forma esporádica, formas secundarias a terapias inmunosupresoras, diabetes, deficiencia de células T o infección por VIH, formas genéticas familiares heredadas y distrofia ectodérmica de candidiasis por poliendocrinopatía autoinmune (Manfredi, et al., 2018). Estos pacientes a menudo son refractarios a las terapias antimicóticas estándar y tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar carcinoma oral de células escamosas (Pico, et al., 1998).

Figura 3. Manifestaciones clínicas de la candidiasis oral

A) Candidiasis orofaríngea. B) Candidiasis pseudomembranosa aguda. C) Estomatitis protésica. D) Queilitis angular.

Imágenes tomadas Oral candidiasis: A Disease of opportunity. Villa et al, 2020.

2.10 Cáncer y Candidiasis Oral

La quimioterapia y la radioterapia empleadas en el tratamiento del cáncer tienen efectos citotóxicos. Estas terapias pueden reducir el flujo de saliva y debilitar las mucosas, lo que lleva al desarrollo de mucositis. Como consecuencia, los pacientes se vuelven más susceptibles a la colonización y las infecciones orales causadas por *Candida*. Estos pacientes suelen portar grandes cantidades de *C. albicans* y otras especies de *Candida* en la boca, lo cual se debe principalmente a la disminución de la saliva, especialmente en aquellos que reciben radioterapia para cánceres de cabeza y cuello. En estos casos, el cambio en la flora oral con un aumento de *Candida* puede persistir incluso hasta dos años después de haber finalizado el tratamiento. Por lo tanto, durante la terapia contra el cáncer, es fundamental un adecuado cuidado bucal para prevenir infecciones orales (Patel. 2022).

Los pacientes con cáncer mantienen un riesgo sustancial de desarrollar infecciones graves, a pesar de los avances significativos en la terapia del cáncer y en la atención. El tratamiento con quimioterapia citotóxica y radioterapia se ha vuelto cada vez más eficaz, pero se asocia con efectos adversos significativos, incluidas toxicidades para los tejidos blancos como piel, mucosas y algunos tejidos conectivos. Clásicamente, se ha estimado que los pacientes sometidos a terapia para el cáncer (radio o quimioterapia) presentan mucositis oral como una complicación importante, al respecto cerca del 60 a 90% de las lesiones están colonizadas por *C. albicans*, siendo este un posible factor iniciador de la candidiasis oral (Kirkpatrick y Charles. 2001). De manera similar, la neutropenia que resulta al cáncer y sus tratamientos sigue siendo el factor de predisposición más común, que a menudo está acompañando a otros déficits inmunológicos en la inmunidad celular o humoral, cada uno de los cuales está asociado con un espectro específico (Schönherr, et al., 2017; Bensadoun, et al., 2011). La condición de inmunosupresión a la que se encuentran expuestos este tipo de pacientes constituye una condición de vulnerabilidad, ya que suelen ser más graves los efectos adversos en boca, secundarios al tratamiento antineoplásico que la propia enfermedad oncológica (Kirchner, et al., 2019). Es así como los efectos se manifiestan a los pocos días de iniciar terapias para el control del cáncer, y no siempre están asociados a candidiasis desde el primer momento, si no, que inician con otros cuadros clínicos como; mucositis oral, gingivitis agudas necrotizantes, celulitis, necrosis, ulceraciones, hiposalivación, entre otras, que son aprovechadas por *C. albicans* para colonizar y expresar sus factores de virulencia, de allí el termino oportunista (Bensadoun, et al., 2011), (Lalla, et al., 2010).

El modelo de respuesta inmune para contrarrestar la infecciones por *C. albicans* en pacientes con cáncer es poco claro en la interacción patógeno- hospedero; la literatura actual ha evidenciado que la diversidad inter e intraespecie es una variable importante en el proceso

infeccioso debido a la respuesta de cepas virulentas y persistentes que se correlacionan directamente con la presencia de la infección, afirmando que la respuesta activada del individuo afectado por diferentes cepas sigue sin estar clara (Bensadoun, et al., 2011). *C. albicans* muestra una importante diversidad intraespecífica tanto a nivel filogenómico como fenotípico, con variaciones morfológicas que incluyen diferencias en la adherencia, las respuestas al estrés, la expresión génica, la plasticidad morfológica y la capacidad de formar biopelículas (Bensadoun, et al., 2011). La base de esta variación y su impacto en la respuesta del hospedador sigue siendo poco clara. Por lo tanto, la variabilidad funcional de los aislamientos naturales de *C. albicans* determina un equilibrio fino entre comensalismo, patogenicidad y da como resultado a largo plazo la interacción con el hospedador.

2.11 Estado del arte

La frecuencia de especies de *Candida* de cavidad oral en pacientes con cáncer, estudios previos reportan que *C. albicans* es la especie predominante seguida por *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* (Schelenz, et al., 2011). La evidencia científica da cuenta de los posibles factores asociados al desarrollo de candidiasis oral (Bensadoun et al 2011). Lalla y colaboradores establecieron en pacientes con cáncer de cabeza y cuello factores relevantes tales como: tumores orales, comorbilidades, uso de tabaco, higiene oral, prótesis orales, xerostomía, inmunosupresión, mielosupresión e hiposalivación (Lalla, et al., 2010). También se ha reportado aumento del riesgo clínico en quienes son fumadores activos y que usan antibióticos y esteroides sistémicos. Por otra parte, se ha evidenciado alta frecuencia de colonización (56,8%) por *Candida* en la cavidad bucal de los pacientes, mientras que la incidencia de la infección ocurrió entre 17 a

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

29% según el tipo de cáncer (Shelennz *et al* 2011; Hernández, et al., 2014). Respecto a la distribución de especies, *C. albicans* (74%) fue la más frecuente, seguida por *C. glabrata* (11,5%),

C. tropicalis (2,6%), *Candida krusei* (2,6%) y *Candida parapsilosis* (1,9%). Además, se encontró un alto perfil de resistencia a los azoles en 28,2% de los aislamientos y específicamente al fluconazole (4,5%), itraconazole (11,7%), ketoconazole (11,3%) y voriconazole (0,75%).

Por otra parte, se ha identificado actividad proteinasa en cepas de *C. albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes inmunodeprimidos con cáncer, diabetes y VIH y con candidiasis oral, así como en sujetos sanos. Adicionalmente, se ha reportado que *C. albicans* fue la especie más prevalente en pacientes con cáncer orogástrico (OGC) (51,6%), con presencia de proteinasas en el 41,9% de los aislados, y diferencias significativas para IL-2, IL-10, TNF- α , IFN- γ e IL-17 en el suero de pacientes con OGC en comparación con el grupo de pacientes sanos (De sousa l. *et al* 2016; Vila, et al., 2020).

También evaluó la asociación clínico-micológica y la susceptibilidad a los fármacos antifúngicos en 180 pacientes con cáncer en quimioterapia o radioterapia con signos o síntomas sugestivos de candidiasis oral. En estos pacientes, *C. albicans* fue la especie predominante aislada (58%) seguida de *C. tropicalis* (20,9%). El fluconazol y el itraconazol mostraron una tasa de resistencia general del 14% y 14,8%, respectivamente, y se determinó una asociación significativa entre la presencia de boca seca y el aislamiento de *C. albicans* ($p < 0,001$) (Jayachandran *et al*, 2016; Sun, et al., 2016).

Manish Jain *et al* 2016, (Sun, et al., 2016), realizaron estudios en pacientes con cáncer oral, sometidos a RT y / o CT para determinar la incidencia de colonización oral de especies de *Candida* con diferenciación entre portador y estado infeccioso del organismo y el efecto de la modalidad de tratamiento radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) sobre la incidencia de *Candida*. Sus hallazgos

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

mostraron un aumento significativo en la colonización por *Candida* oral, siendo de 20% en controles sanos y 70% en pacientes con cáncer oral ($p = 0,001$, $<0,05$). Se observó un aumento significativo en el estado infeccioso de *Candida* (71,4%) ($p = 0,001$, $<0,05$) con predominio de especies de *Candida no albicans*, principalmente *C. tropicalis* (42,8%). A partir de estos datos se pudo determinar que RT y CT conducen a un aumento de la colonización oral y la infección por

Candida con un cambio hacia el crecimiento de especies no *albicans*. Shilpa Ramla et al, 2016 (Mba, et al., 2020) realizó análisis de los atributos de virulencia y la susceptibilidad antifúngica de *C. albicans* aislada de 47 pacientes con cáncer sometidos terapia contra el cáncer, y determinó una correlación entre la duración del tratamiento, los recuentos de hongos y sus factores de virulencia. Identificaron que *C. albicans* tuvo una actividad enzimática aumentada de fosfolipasa en pacientes con quimioterapia, lo que sugirió un mayor riesgo de infección oral y sistémica.

Haiyan Sun et al, 2016 (Aslani, et al., 2018), describió la aparición y los factores de riesgo de la colonización por *Candida* oral en pacientes con neoplasias malignas, incluyendo 78 pacientes con cáncer de pulmón, 101 pacientes con tumor del tracto gastrointestinal y 79 pacientes con tumor maligno del sistema hematopoyético, y 101 controles sanos en un hospital en Beijing, China. A partir de muestras de enjuague bucal, identificaron especies de *Candida* y probaron las actividades de las enzimas. Identificaron una tasa de colonización oral con *C. albicans* en el grupo de cáncer hematopoyético del 12,7%, en cáncer de pulmón del 30,8% y en tumor gastrointestinal del 33,7%. Las tasas de colonización oral con especies de *Candida no albicans* en los diferentes tipos de cáncer estuvo entre 10,9% y 15,4 %. Respecto a las diferencias de factores de riesgo de colonización oral por *Candida* en varios tipos cánceres estos datos orientan a estrategias distintas para la prevención y el control de la infección por *Candida*.

Desde otra perspectiva más reciente, se ha evidenciado un cambio importante en la distribución de especies de *Candida* de cavidad oral de pacientes con cáncer. Aslani y colaboradores establecieron la colonización por *Candida* en 79,6% de la población de estudio y 20,4% de prevalencia. En cuanto a la distribución de especies, 59,6% correspondía a *C. albicans*, seguida por *C. glabrata* (27,7%), *C. krusei* (11,1 %) y *C. dubliniensis* (4,16%) como especies relevantes (Kawashita, et al., 2018). Respecto a los factores asociados, se estableció que la xerostomía y la pobre higiene oral fueron factores de riesgo para la colonización por *Candida*. De igual forma se realizó seguimiento al tratamiento de quienes desarrollaron candidiasis oral, los cuales fueron tratados con Fluconazol 200 mg/ml por 14 días, luego de los cuales se evidenció la persistencia de las lesiones y se procedió a aumentar la dosis a 400 mg. En este estudio se reportó que no se generó cura micológica dado que luego de 14 y 28 días los aislamientos de *Candida* persistían a partir de las lesiones. En este mismo trabajo se estableció la resistencia al flucozanol de *C. albicans* en 15,9% y en 12,5% para *C. glabrata*. Kawashita Y., et al, 2018 (Díaz, et al., 2019) determinó la incidencia y los factores de riesgo de la candidiasis oral en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, así como la influencia de la terapia con esteroides tópicos en el desarrollo de la candidiasis oral en un estudio retrospectivo de 300 pacientes. Encontraron que la candidiasis oral ocurrió en 25,0% de los pacientes y se asoció con la supresión de la inmunidad y una mucositis oral grave, pero no con la terapia con esteroides tópicos.

Díaz et al, 2019 (Tarapan, et al., 2019) estudiaron una cohorte de 45 pacientes, incluyendo exámenes clínicos intraorales y microbiológicos previo al inicio de la quimioterapia y en tres sesiones posteriores al tratamiento. A partir de ello determinaron una incidencia de 20% de candidiasis oral. Adicionalmente, identificaron factores asociados al desarrollo de la infección

tales como el hábito de fumar (historia de fumadores y fumadores actuales), altos Índices de placa, amplia diversidad en el microbioma oral conformado principalmente por *Lactobacillus*,

Streptococcus parasanguinis II, *Veillonella dispar/párvula* y *Streptococcus mutans*.

También, reportaron un micobioma con predominio de *Candida albicans* y *Candida dubliniensis*.

Con relación al tiempo para el desarrollo de candidiasis oral, este se presentó con alta frecuencia cerca de nueve días posterior al inicio de la quimioterapia del estudio. Adicionalmente, se estableció que una baja tasa de flujo salival podría ser un signo clínico predictivo de candidiasis oral.

Tarapan et al 2019, (Bertolini, et al., 2019) evaluó la colonización oral de especies de

Candida, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello postradioterapia. Se observó colonización por *Candida* en el 87,5%, el 80,6% colonizados por *C. albicans* y 48,6% colonizados por especies de *Candida no albicans*. Las especies de *Candida* se asociaron con puntuaciones objetivas de boca seca y la cantidad de colonización por *Candida* se correlacionó positivamente con las puntuaciones objetivas de boca seca ($r = 0,599$, $p < 0,001$) y negativamente con las tasas de flujo salival ($r = 0,258$, $p = 0,041$) y el pH ($r = -0,290$, $p = 0,022$). Recientemente, Bertolini et al 2019 (Nishii, et al., 2020), publicó el primer modelo de quimioterapia intravenosa en modelo murino con mucositis oral e intestinal utilizando 5 Fluoracilo para estudiar la influencia de *C. albicans* en el microbioma bacteriano de la mucosa. Los ratones que reciben tanto 5Fu como *C. albicans* tenían un sobrecrecimiento bacteriano endógeno en la mucosa oral pero no en la del intestino delgado. Además, la infección por *C. albicans* se asoció con la pérdida de la diversidad bacteriana de la mucosa en ambos sitios, con especies autóctonas de *Stenotrophomonas*, *Alphaproteobacteria* y *Enterococcus* que dominan el intestino delgado y especies de *Enterococcus* que dominan la mucosa oral. Tanto la inmunosupresión como la infección por *Candida*

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

contribuyeron a cambios en la microbiota oral. Los *enterococos* aislados de ratones con candidiasis orofaríngea estuvieron implicados en la degradación de la proteína de unión epitelial E-cadherina y en el aumento de la permeabilidad de la barrera epitelial oral *in vitro*, demostrando una interacción compleja entre *C. albicans*, la microbiota bacteriana mucosa residente y el entorno del hospedero en la patogénesis.

Otro estudio retrospectivo multicéntrico tuvo como objetivo investigar los factores asociados con la mucositis oral grave y la candidiasis en pacientes sometidos a radioterapia por carcinomas orales y orofaríngeos. La candidiasis oral ocurrió en 31,0% de los pacientes. Se encontró que el cáncer de orofaringe, el recuento bajo de leucocitos y la mucositis oral de grado 2 o superior se asociaron significativamente con una mayor incidencia de candidiasis oral, mientras que el uso de esteroides tópicos no resultó ser un factor de riesgo para la candidiasis oral. Martínez, *et al*, realizó un estudio transversal y observacional para determinar la prevalencia de complicaciones orales tardías en 55 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, mediante análisis clínicos y de laboratorio. El tiempo medio post-radioterapia fue de 32 meses. Las complicaciones orales encontradas fueron xerostomía (81,8%), hiposalivación (80%) y candidiasis oral (27,2%). La xerostomía y la hiposalivación fue estadísticamente mayor en el grupo de estudio en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$). La presencia de levadura ocurrió en 70,9% de los pacientes, y *C. albicans* fue el agente etiológico más prevalente (64,1%) ($p < 0,05$).

La literatura a partir de pacientes colombianos es limitada. Estudios realizados con cepas de *Candida* de pacientes colombianos con diagnóstico de cáncer, refieren porcentajes de resistencia superiores respecto a reportes internacionales. Rivas Pilar determinó la distribución de especies de *Candida* en pacientes con cáncer y su perfil de susceptibilidad, encontrando *C.*

albicans en 51,6% de los aislamientos, seguido por *C. tropicalis* (34,2%) y *C. guilliermondii*; respecto a la resistencia a los antifúngicos se estableció que para Fluconazol fue de 19,3%, y de forma alarmante 34,8% de resistencia al itraconazol y 14,9% a Anfotericina B. Recientemente, Rebolledos M y colaboradores determinaron el estado de salud bucal antes, durante y después al tratamiento antineoplásico de 131 pacientes con cáncer. En la valoración estomatológica inicial se identificó alta frecuencia de lesiones como gingivitis asociada a biofilm generalizada en un 69%, seguida de candidiasis oral en un 61%. La prevalencia puntual de lesiones fue de 10,65%. En el segundo examen estomatológico, durante el tratamiento, se observó mayor frecuencia de abscesos periodontales en un 31% y mucositis oral tipo II en un 18%, entre otras. En la tercera valoración clínica, al terminar el tratamiento, mostró cambios significativos en la salud bucal, aumentando la frecuencia de gingivitis en un 9,9% ($p < 0,001$) a diferencia del antes y el durante. Igualmente, la caries dental se encontró aumentada en un 26,73% ($p < 0,00000$), los restos radiculares aumentaron en un 39,53% ($p < 0,00000$) y la xerostomía en un 45%.

2.12 Marco legal

Para esta el desarrollo de esta investigación fue fundamental tener en cuenta un marco legal donde se garantizó la validez y la integridad ética del estudio, teniendo cuenta que la condición de tratamiento oncológico implica el manejo de datos personales sensibles y la recolección de muestras biológicas, lo que exige el cumplimiento de diversas normativas nacionales e internacionales. Por esta esta razón, las siguientes normativas aseguran la protección de los derechos de los pacientes, el cumplimiento de principios éticos y la correcta ejecución de los procedimientos clínicos, además de garantizar que los datos y resultados sean confiables y que la investigación se desarrolle en un entorno seguro y responsable.

Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 y revisada en múltiples ocasiones, se considera un pilar fundamental de la ética en la investigación médica. Este documento, emitido por la Asociación Médica Mundial, establece los principios éticos que deben guiar las investigaciones en seres humanos, especialmente en aquellos estudios que involucren a poblaciones vulnerables como los pacientes oncológicos. En el contexto de los estudios médicos, la autonomía de los pacientes es fundamental, ya que permite que cada persona tome decisiones informadas sobre su participación en investigaciones que pueden tener riesgos para su salud (Asociación Médica Mundial, 2013). La Declaración de Helsinki subraya la importancia de que el consentimiento informado sea un proceso continuo y no un mero trámite inicial. Esto significa que, en investigaciones prolongadas, el paciente debe ser informado regularmente sobre cualquier cambio en los procedimientos, riesgos o beneficios que pudiera afectar su decisión de continuar participando en el estudio (Asociación Médica Mundial, 2013).

Las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), promovidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), constituyen una serie de normas y directrices ampliamente adoptadas en el ámbito de la investigación clínica, cuyo objetivo es asegurar que los estudios clínicos se desarrollen bajo condiciones rigurosas de calidad, ética y seguridad. La aplicación de las BPC es particularmente relevante en estudios con pacientes oncológicos, donde la integridad de los datos y la protección de los participantes deben ser prioritarios. Estas directrices requieren que los investigadores, patrocinadores y comités de ética trabajen de manera coordinada para cumplir con altos estándares de seguridad y responsabilidad, logrando que los resultados sean confiables y útiles para la comunidad científica y para futuras aplicaciones médicas (OMS, 2015). Las BPC también establecen la obligación de proteger la confidencialidad de los datos personales de los participantes, aspecto que cobra especial importancia en el contexto de estudios oncológicos.

Esto significa que la información recogida no puede ser divulgada a terceros sin el consentimiento del paciente y que deben implementarse medidas de seguridad adecuadas para proteger los datos contra accesos no autorizados (Conferencia Internacional de Armonización (ICH) 2016); (OMS, (2021).

A nivel nacional, la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia es clave para definir los parámetros bajo los cuales debe desarrollarse la investigación en salud. Esta resolución clasifica los estudios en diferentes niveles de riesgo y establece los procedimientos para asegurar la protección de los sujetos, siendo de especial relevancia para investigaciones con pacientes oncológicos, que requieren un alto grado de cuidado y control válidos (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 1993). Congreso de la República de Colombia. (2010). La clasificación de riesgo que establece la resolución es fundamental para que los investigadores adapten sus protocolos y procedimientos a las necesidades de seguridad y ética que cada nivel demanda (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 1993; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2021. Además, la Resolución 8430 enfatiza la necesidad del consentimiento informado para cualquier investigación que implique riesgos para los participantes, un requisito fundamental en el contexto de la oncología, siendo especialmente importante que el consentimiento informe aspectos relacionados con el impacto en su tratamiento y salud, brindando un conocimiento claro y transparente (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 1993). La normativa también establece criterios estrictos para la recolección, almacenamiento y confidencialidad de datos, aspectos críticos en estudios médicos. En investigaciones que involucran muestras biológicas y datos sensibles, como las realizadas con pacientes oncológicos, se requiere que estos procedimientos se lleven a cabo bajo estándares altos de seguridad. (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 1993). En lo que respecta al manejo de los

datos personales de los pacientes, la Ley 1581 de 2012 (Ley de Protección de Datos Personales) y su decreto reglamentario 1377 de 2013, garantizan la protección de la información sensible. Estas normativas son esenciales para el tratamiento ético y legal de los datos recolectados, ya que los pacientes deben tener la seguridad de que su información será manejada de forma confidencial y solo con los fines establecidos en el estudio (Presidencia de la República de Colombia, 2013)

En este contexto esta investigación cuenta con el aval del Comité de Ética CEBICUSTA, el cual estableció que el proyecto tiene una calidad técnica y científica de los aspectos metodológicos y éticos lo que le permitió otorgar aprobación sin restricción y en consecuencia se entrega CONCEPTO ÉTICO 01742021-2217112021 como consta en acta No. 22 del 17 de noviembre de 2021.

3 Método

El presente estudio está dentro del paradigma cuantitativo.

3.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio descriptivo observacional, longitudinal y prospectivo. Se realizó una descripción de los cambios de *C. albicans* colonizante y de los niveles de citoquinas en pacientes tratados con quimioterapia en tres tiempos de seguimiento diferentes: Tiempo 0 (T0), denominado línea base de colonización, Tiempo 1 (T1), primer seguimiento, y finalmente Tiempo 2 (T2), tiempo final de seguimiento y evaluación.

3.2 Selección y descripción de participantes

3.2.1 Población

La población de estudio estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer sólido que recibieron tratamiento quimioterapéutico en la Organización Clínica Bonnadona Prevenir (OCBP) de la ciudad de Barranquilla durante el 2022 y 2023.

3.2.2 Criterios de Selección

3.2.2.1 Criterios de inclusión

- Paciente mayor de edad (mayor o igual a 18 años).
- Paciente con diagnóstico de cáncer sólido.
- Paciente con ausencia de mucositis y candidiasis oral.

3.2.2.2 Criterios de exclusión

- Paciente con metástasis.
- Paciente con diagnóstico de cáncer hematológico.
- Paciente con antecedentes de hospitalización en los últimos 6 meses.
- Paciente con prótesis removible desadaptada.
- Paciente fumador.

3.2.2.3 Criterios de eliminación. Pacientes no colonizados por *Candida albicans*.

3.3 Muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta el nivel de cada citoquina previamente reportada en la literatura (Tabla 4). A partir de estos datos referenciados, se aplicó el método de comparación de promedios de dos muestras pareadas, con una confiabilidad de 95% y un poder de 80%. Se estimó que entre los tiempos T0 y T1 de seguimiento del estudio, un aumento de niveles de citoquinas de un 50% y una desviación estándar igual al nivel inicial de la citoquina evaluada en el tiempo cero (T0). El supuesto que la desviación estándar de la diferencia sea igual al valor de la citoquina en T0 se tomó con base en la observación de la dispersión del valor de las citoquinas reportadas. Considerando en conjunto estos supuestos, el tamaño de muestra fue de 34 pacientes y asumiendo una pérdida del 10%, se planeó incluir 37 pacientes en el estudio. Se utilizó el programa Stata versión 16.1. para este cálculo.

Tabla 4. Revisión de medidas de tendencia central (Media y desviación estándar) de los niveles de citoquinas en pacientes con cáncer, reportados en cuatro estudios.

Citoquina	Media $\pm$ DE	Variación en tiempos de medición	Referencia
TNF α	40,23 $\pm$ 27,98	NO	Masaki Yamaguchi <i>et al</i> , 2019
	102,8-171,4	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
	9.71 $\pm$ 19.06	No	L. De Sousa <i>et al</i> , 2016.
IL 1	255,2–455,4	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
	57,80 $\pm$ 58,37	NO	Masaki Yamaguchi <i>et al</i> , 2019
IL6	20,8–53,8	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
	4,98 $\pm$ 8,03	NO	Masaki Yamaguchi <i>et al</i> , 2019
	16.97 $\pm$ 43.99	NO	L. De Sousa <i>et al</i> , 2016.
IL12	21,8–47,2	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
IL 17 A	237,9–476,5	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
	36,43 $\pm$ 32,34	NO	Masaki Yamaguchi <i>et al</i> , 2019
IL 17	33.36 $\pm$ 68.29	NO	L. De Sousa <i>et al</i> , 2016.
IL21			
	0,10-22,0	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
IL22	0,8–8,9	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
IL23			
	3,01–3,01	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
IL1b	1,80 $\pm$ 1,92	NO	Masaki Yamaguchi <i>et al</i> , 2019
	(5,4–9,8)	NO	Deirdré Kruger <i>et al</i> 2019
IL10	8.66 $\pm$ 15.84	NO	L. De Sousa <i>et al</i> , 2016.

3.3.1 Tipo de Muestreo

Se realizó un muestreo consecutivo por conveniencia, a partir de una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer suministrada por la Organización Clínica Bonnadona Prevenir (OCBP) de la ciudad de Barranquilla durante el periodo 2022-2023.

3.4 Procedimientos

3.4.1 Protocolo de seguimiento

El seguimiento de los pacientes con cáncer se realizó en tres tiempos (T0, T1, T2) que se describen a continuación:

Tiempo de seguimiento 0 (T0): Este tiempo se consideró la línea base del estudio. Se realizó el reclutamiento de los pacientes y se estableció la población colonizada por *C. albicans*. Previa firma del consentimiento informado, se hizo valoración odontológica que incluyó historia clínica odontoestomatológica, toma de una muestra bucal con hisopo, una muestra de Saliva No Estimulada (SNE) y una muestra de sangre periférica. Al finalizar este tiempo T0, los pacientes se clasificaron en dos grupos, con colonización por *C. albicans* y sin colonización.

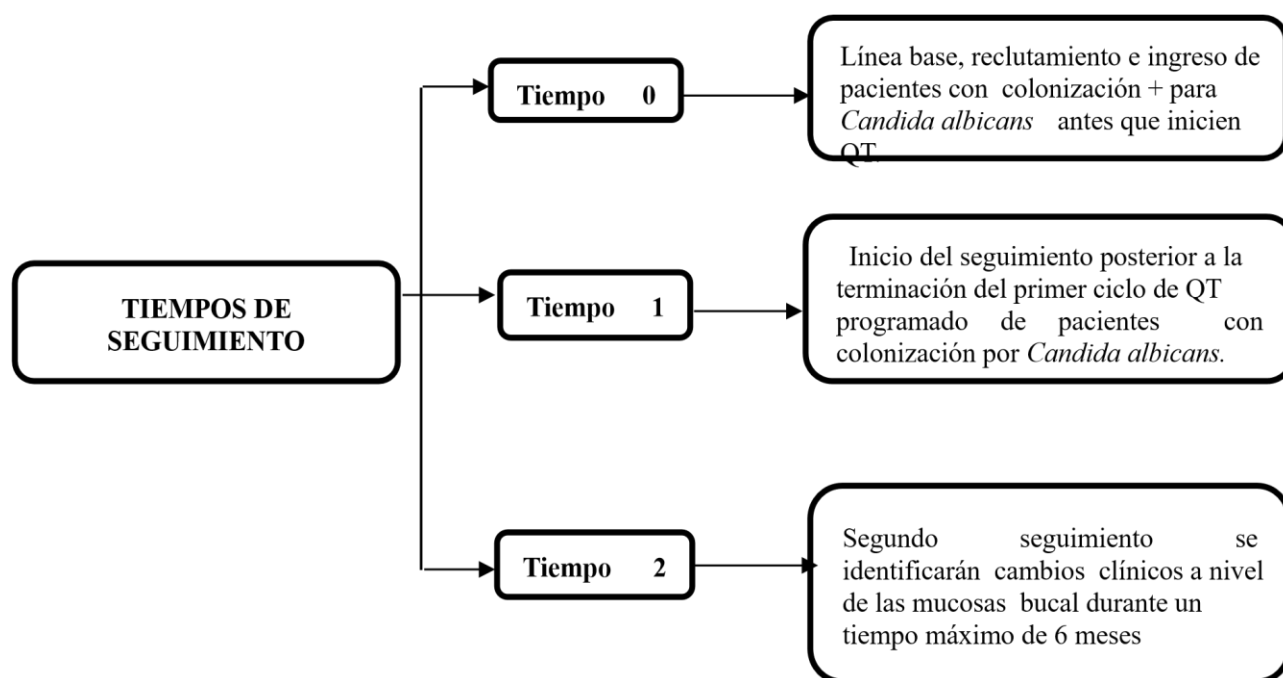
Los pacientes colonizados fueron incluidos en la cohorte de seguimiento en los tiempos T1 y T2, mientras que los pacientes sin colonización fueron eliminados del estudio.

Tiempo de seguimiento 1 (T1): Se realizó el primer seguimiento a los pacientes colonizados por *C. albicans* posterior a la terminación del ciclo de quimioterapia establecido por el protocolo clínico de tratamiento oncológico. Se hizo valoración odontológica y se tomaron tres muestras, hisopado bucal, SNE y sangre periférica. Al finalizar este tiempo T1, los pacientes se clasificaron en dos grupos, los que mantuvieron la colonización por *C. albicans* y los que resolvieron la colonización. A su vez los pacientes que mantuvieron la colonización se subclasificaron en pacientes con candidiasis oral o sin esta. Los pacientes que NO presentaron lesiones asociadas a candidiasis oral continuaron en el seguimiento de la cohorte de acuerdo con los criterios del estudio.

Tiempo de seguimiento 2 (T2): Se realizó el segundo y último seguimiento para identificar la presencia de signos clínicos asociados a candidiasis oral durante una ventana de observación

máximo de 5- 6 meses con variaciones por la duración del tratamiento oncológico para cada paciente. Se realizaron los mismos procedimientos descritos en T0 y T1. Una vez finalizado este tiempo, todos los datos recolectados durante los tres seguimientos (T0, T1, T2) fueron consolidados en la matriz de datos.

Figura 4. Características de tiempos de seguimiento (T0, T1, T2)



3.4.2 Protocolo de procedimientos clínicos

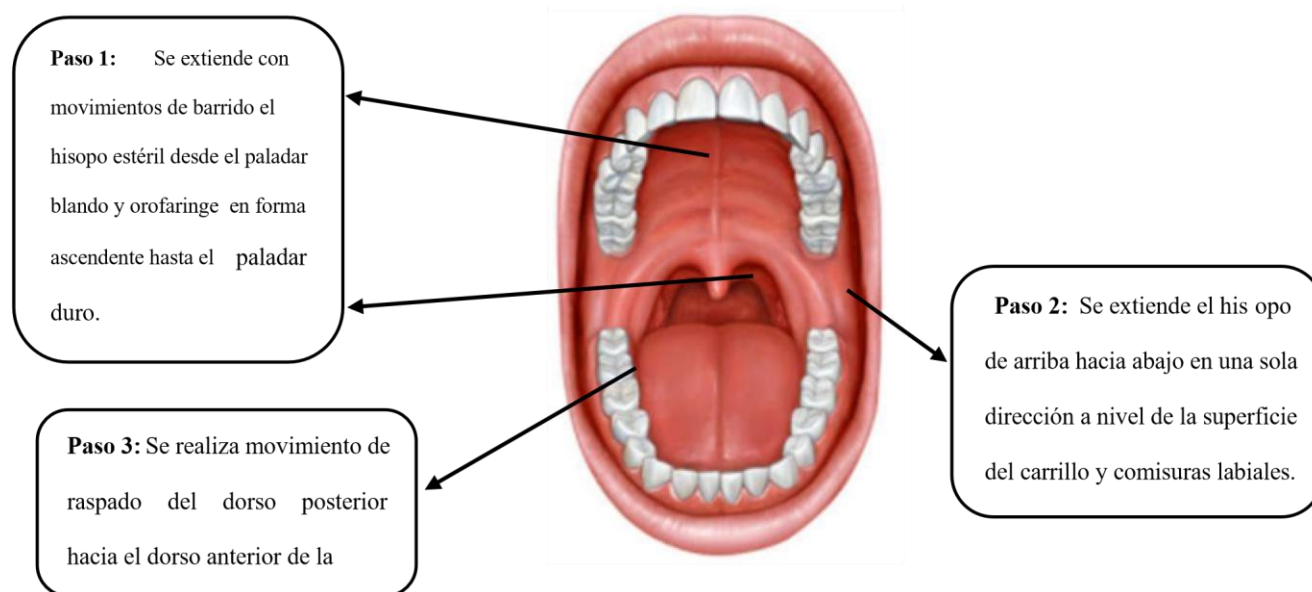
3.4.2.1 Historia clínica Odontoestomatológica y consentimiento informado. Se inició el protocolo de procedimientos clínicos con el diligenciamiento del consentimiento informado el cual fue avalado con concepto ético 01742021-2217112021, se presentó este documento de acuerdo a la normativa, dando tiempo para la lectura y comprensión del mismo a los participantes. Posteriormente, se procedió al diligenciamiento de la Historia Clínica odontoestomatológica que incluyó los siguientes aspectos: (I) Identificación: nombre completo, edad, sexo, dirección,

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

teléfono, ocupación, tipo de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud (SGSSS), lugar de residencia, lugar de nacimiento, nivel educativo, diagnóstico oncológico, fecha de diagnóstico oncológico, institución oncológica, médico tratante (oncólogo), plan de tratamiento oncológico, duración, frecuencia e intensidad de ciclos quimioterapéuticos y medicamentos. (II) Historia de la enfermedad actual (cavidad bucal y sistémica diferente al cáncer), antecedentes familiares, antecedentes médicos personales, alergias, enfermedades respiratorias, cardiopatías, diabetes, hipertensión, embarazo. (III). Examen clínico extraoral e intraoral: revisión a nivel peribucal, hallazgos clínico-patológicos, adenopatías y descripción de los siguientes tejidos a nivel intraoral: labio superior e inferior, comisuras labiales, mucosa labial superior e inferior, mucosa yugal, paladar duro y blando, úvula, pilares anteriores, amígdalas, lengua, piso de boca, frenillo lingual y labial, glándulas salivales, fracturas dentarias, trauma dentoalveolar, trauma oclusal, malformaciones y malposición dentaria. Se registraron los datos en el odontograma clínico, se realizó el índice de placa bacteriana Silness & Loe y estado periodontal. La historia clínica tuvo anexos por cada tiempo de seguimiento que incluyó examen clínico extraoral e intraoral y odontograma. Una vez se realizó la historia clínica se procedió a tomar los tres tipos de muestras.

3.4.2.2 Muestra de hisopado bucal. El procedimiento se inició con movimientos de barrido con el hisopo estéril desde la orofaringe y paladar blando en forma ascendente hasta el paladar duro, luego se extendió el hisopo de arriba hacia abajo en una sola dirección a nivel de la superficie de los carrillos y comisuras labiales, posteriormente, se realizó movimiento de raspado del dorso posterior de la lengua hacia el dorso anterior de la lengua (figura 4). Finalmente, se conservó la muestra en el medio de transporte Stuart y se procedió al cultivo microbiológico en el laboratorio de Investigación y Ciencias Básicas de la Universidad Metropolitana de Barranquilla.

Figura 5. Esquema de toma de muestra con un hisopo a nivel de la cavidad bucal.



3.4.2.3 Muestra de Saliva No Estimulada (SNE). Para la recolección de esta muestra, el paciente depositó la saliva en un vial estéril, se recolectó un volumen aproximado de 5 ml. Posteriormente, la muestra fue refrigerada, transportada y conservada a -80°C para su posterior procesamiento y análisis. Este procedimiento se realizó en T0, T1 y T2. Cada paciente recibió instrucciones previas a la toma de muestra tales como: no ingerir bebidas o alimentos durante una hora antes de cada seguimiento. Este protocolo ha sido adaptado de Díaz et al, 2019 (205).

3.4.2.4 Muestra de sangre periférica. Esta muestra se recolectó mediante venopunción en un tubo de extracción sanguínea para bioquímica Vacutainer sin anticoagulante, Becton Dickinson de 5.0 ml, inmediatamente tras la extracción se invirtió suavemente el tubo para

favorecer la coagulación, luego fue transportado al laboratorio para su procesamiento y obtención del suero.

3.5 Métodos de Laboratorio

3.5.1 Detección de *Candida albicans* en cavidad bucal

Se detectó *C. albicans* a partir de procedimientos microbiológicos: cultivo en medio cromogenico CHROMagar Candida® y pruebas bioquímicas de identificación con Kit RapID™ YEAST PLUS.

El procedimiento se realizó a partir del hisopado bucal obtenido en cada uno de los tiempos (T0, T1 y T2). Se procedió a la siembra en medio cromogenico CHROMagar Candida®, se incubó a 35°C entre 48 y 72 horas, posteriormente se realizó identificación macroscópica teniendo como referencia la guía colorimétrica del fabricante. Luego a la identificación, se cultivó en medio Agar Sabouraud Dextrosa (SDA) y se incubó a 35°C durante 48 horas, una vez presentaron aspecto levaduriforme se realizó la prueba con RapID™ YEAST PLUS System Thermo Scientific™, para identificación de especies *C. albicans*. El procedimiento se realizó de la siguiente manera:

1.Preparación del inóculo: con asa de inoculación se suspendieron suficientes colonias del cultivo sembrado en SDA en el líquido de inoculación RapID (2 ml), para conseguir una turbidez visual se añadió incrementalmente colonias al fluido de inoculación RapID para evitar la formación de coágulos y la sobre inoculación. Se mezclaron con vortex y se añadió hasta que la turbidez de la suspensión ocultó completamente las líneas negras de la tarjeta de inoculación.

2. Inoculación de los paneles RapID Yeast Plus: a). Se abrió la tapa del panel sobre el acceso de inoculación, tirando de la pestaña marcada “Peel to Inoculate” hacia arriba y hacia la izquierda.

b). Con una pipeta se transfirió suavemente el contenido de todo el tubo de líquido de inoculación a la esquina superior derecha del panel, se volvió a sellar el acceso de inoculación del panel, presionando la pestaña de apertura para que volviera a su posición original. c) Después de añadir la suspensión y mientras se mantuvo el panel sobre una superficie nivelada, se inclinó el panel hacia el lado contrario a los pocillos de reacción, aproximadamente en un ángulo de 45°, mientras se inclinó, se movió suavemente el panel de lado a lado para distribuir homogéneamente el inóculo a lo largo de las depresiones posteriores, se mantuvo en posición horizontal nivelada, se inclinó lentamente el panel hacia delante, hacia los pocillos de reacción, hasta que el inóculo fluyó a lo largo de las depresiones de los pocillos de reacción. De esta manera, todo el inóculo de la parte posterior del panel fue evacuado. Finalmente se colocó el panel a su posición nivelada.

3. Incubación de paneles: Se incubaron los paneles inoculados a una temperatura ambiente de 30°C durante 4 horas.

4. Puntuación de los paneles RapID Yeast Plus: Los paneles contienen 18 pocillos de reacción que proporcionan 18 puntuaciones de prueba. Las pruebas que requieren un reactivo (pocillos del 7 al 14 y del 16 al 18) aparecen designadas mediante un recuadro que los rodea. El procedimiento se realizó de la siguiente manera: a) Se sujetó firmemente el panel RapID Yeast Plus sobre la mesa, se retiró la tapa que cubre los pocillos de reacción. Para ello, se tiró de la pestaña inferior derecha hacia arriba y hacia la izquierda. b) Se añadieron los siguientes reactivos:

- 1 gota del reactivo RapID Yeast Plus “A” a los pocillos del 7 (NAGA) al 14 (PCHO).
- 1 gota del reactivo RapID Yeast Plus “B” a los pocillos del 16 (PRO) al 18 (LGY).

c) Después de añadir el reactivo RapID Yeast Plus B, se cronometraron 30 segundos de espera para que se desarrolle el color. Finalmente se procedió a la lectura de la siguiente manera: 1. Se Leyó y puntuó los pocillos de prueba de izquierda a derecha usando la guía de interpretación. 2. Se anotó las puntuaciones en los recuadros correspondientes del formulario en blanco de resultados, se obtuvo un microcódigo. 3. Se procedió a consultar el microcódigo o patrón resultante obtenido en la base de datos del compendio de códigos (ERIC) generado por ordenador.

3.5.1.1 Identificación de *Candida albicans* con sistema automatizado

El Sistema Automatizado para Microbiología BD Phoenix está diseñado para la identificación (ID) rápida de microorganismos importantes desde el punto de vista clínico. El sistema Phoenix proporciona resultados rápidos para la mayoría de las levaduras de interés clínico. La parte destinada para ID del panel Phoenix utiliza una serie de pruebas bioquímicas convencionales, cromogenico y fluorogénicos para identificar el organismo. Se utilizan ambos sustratos basados en el crecimiento del microorganismo, así como sustratos enzimáticos para abarcar los diferentes tipos de reactividad dentro del rango taxonómico, además cuenta con un software integrado (BD EpiCenter) para facilitar un flujo de trabajo, la idoneidad de los resultados y el valor de confianza del microorganismo identificado. El Procedimiento para la identificación de *C. albicans* inició con la preparación del inoculación de las galerías, se realizó primero la preparación de una suspensión de la levadura en estudio a partir de la colonia aislada en el Cromoagar Candida en un tubo ID Broth ajustando a 2.0 según escala de McFarland utilizando el nefelómetro BD Phoenix-spec, luego se procedió a inocular toda la suspensión en el panel Yeast-ID, una vez inoculado se colocó en el instrumento y se incubó a una temperatura constante de 35

°C. El instrumento analizó los paneles cada 20 minutos hasta un máximo de 16 a 24 horas en caso necesario.

3.5.2 Perfil de Susceptibilidad Antifúngica

Se determinó el perfil de susceptibilidad antifúngica de todas las cepas de *C. albicans* obtenidas de los pacientes durante los tres tiempos. La prueba se realizó con el método FUNGIFAST® AFG que permitió la determinación de la susceptibilidad antifúngica de las levaduras aisladas, utilizando un método colorimétrico de microdilución en caldo. La determinación de la susceptibilidad se basó en el crecimiento o ausencia de crecimiento de la levadura en presencia de cinco agentes antifúngicos deshidratados principales: Anfotericina B, Flucitosina, Fluconazol, Itraconazol y Voriconazol. En el primer paso del procedimiento se atemperó la galería entre 18-25°C (T° ambiente) antes de usar. Luego se preparó el inóculo tomando de 2 a 3 colonias aisladas en el medio Chromo-Candida que se colocaron en tubo Id-Broth, se estandarizó el inóculo con un densitómetro a 2.0 (Mc- farland). Luego se inoculó en la Galería cumpliendo el siguiente protocolo: a) Al control Negativo se retiró etiqueta adhesiva y agregó en el pocillo 10 (control -) 100 ul del medio mes

Fungí no sembrado, seguidamente se agregaron dos gotas de parafina, se inoculó el medio Mes Fungí con 10 ul del inóculo estandarizado y se mezcló, luego se inoculó en la galería, se distribuyó en cada pocillo 100 ul del medio mes fungí inoculado, se agregaron dos gotas de aceite de parafina, se colocó la etiqueta adhesiva sobre la galería y se incubó a 37°C por 24 horas. Se interpretaron los resultados por cambio de color Violeta oscuro inicialmente a Rosa o Incoloro, lo que indica la capacidad de la cepa para desarrollarse o no frente a la concentración del antifúngico en prueba.

3.5.3 *Determinación del perfil enzimático de Candida albicans*

La capacidad de la actividad enzimática de *C. albicans* colonizante de los pacientes durante cada tiempo (T0, T1 y T2) se determinó a partir de ensayos microbiológicos que permitieron determinar la actividad de las proteínas hidrolíticas fosfolipasa y hemolisina secretadas por *C.*

albicans.

3.5.3.1 Ensayo de Fosfolipasa. Se utilizó medio fosfolipasa (MDM Científica) medio a base Agar Sabouraud Dextrosa (SDA) suplementado con glucosa al 3 %, NaCl 1M y CaCl 25 mM y 8 % de emulsión estéril de yema de huevo (Oxoid Limited, Cheshire, UK). La actividad de la fosfolipasa de cada ensayo se realizó bajo el siguiente protocolo: primero se realizó una siembra en medio SDA de las cepas de *C. albicans* conservadas por cada tiempo (T0, T1 y T2), se incubaron a 37°C entre 48 y 72 horas. Una vez se dio el crecimiento de cada cepa, se procedió a realizar la estandarización de la técnica para determinar el halo de precipitación por cada colonia. Primero se tomaron colonias directas del medio y se realizó una dilución a escala Macflandlar 0, 5 y 1.0, se tomaron 10 ul de cada suspensión e inocularon sobre el medio de fosfolipasa, luego se hizo un extendido sobre todo el medio y se llevó a incubación por 48 horas. De la observación posterior al crecimiento de las levaduras en la escala de 0,5 y 1.0 de McFarland se determinó que el crecimiento obtenido con la suspensión de 1,0 de McFarland permitía medir claramente los diámetros de las colonias y las zonas de precipitación generadas por la actividad enzimática a las 72 horas de incubación. Una vez concluida la estandarización se llevaron todas las cepas a dilución 1.0 y se procedió al cultivo en medio a base de fosfolipasa (MDM), se incubaron por 72 h a 37°C.

Finalmente se determinó la actividad de fosfolipasa al observar macroscópicamente y medir la zona densa de precipitación alrededor de la colonia que expresa esta enzima. De acuerdo con lo descrito por el método de Price et al.

3.5.3.2 Ensayo de la actividad de la Hemolisina. Se utilizó el medio hemolisina (MDM Científica), un medio con SDA suplementado con 3% de glucosa y 7% de sangre. La actividad hemolítica se observó a partir de un halo de hemólisis alrededor de la colonia inoculada en la placa. La actividad de la hemolisina de cada ensayo se realizó bajo el siguiente protocolo: primero se realizó una siembra inicial en medio SDA de las cepas de *C. albicans* conservadas por cada tiempo (T0, T1 y T2), se incubaron a 37°C entre 48 y 72 horas. Una vez se dio el crecimiento de cada cepa se procedió a realizar la estandarización de la técnica para determinar el halo de precipitación por cada colonia. Se tomaron colonias directas del medio de aislamiento y se realizó una dilución a escala Macfandlar 0.5 y 1.0, se tomaron 10 µl de la suspensión y procedió a depositarlo sobre los medios de hemolisina, luego se hizo una extensión sobre todo el medio y se llevó a incubación por 48 horas. La estandarización permitió establecer que la dilución a 1.0 permitía identificar con más precisión el halo de inhibición para determinar la actividad hemolítica. Una vez concluida la estandarización se llevaron todas las cepas a dilución 1.0 y se procedió al cultivo en medio a base de hemolisina, se incubaron por 72 h a 37°C. Finalmente, se observó si el halo se presentó como hemólisis alfa (coloración verdosa en el medio) o hemólisis beta (Zonas claras alrededor de las colonias) y en caso de no presentarse alguno de estos dos fenómenos se le denominó hemólisis gamma (sin actividad hemolítica). De acuerdo con lo descrito por el método de Manns et al, la actividad enzimática expresada de acuerdo con el índice Pz corresponde al diámetro de la colonia dividido por el diámetro del halo más la colonia. Los siguientes rangos fueron los establecidos

para la actividad enzimática: Muy fuerte $P_z < 0,69$, Fuerte $P_z = 0,70 - 0,79$, Media $P_z = 0,80 - 0,89$, Débil $P_z = 0,90 - 0,99$ y Negativa $P_z = 1$.

3.5.4 Identificación de niveles de citoquinas

Los niveles de citoquinas se determinaron a partir de muestras de suero y de SNE en los tres tiempos T0, T1 y T2. En el estudio se identificaron el nivel de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, IL-12, TNF- α IL-10) y las relacionadas con la respuesta inmune adaptativa contra

C. albicans (IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23). Para la identificación se utilizó el Kit MILLIPLEX® Th17 humano, que analizó simultáneamente múltiples biomarcadores de citocinas Th17 con los ensayos multiplex basados en por las utilizando la tecnología Luminex. La identificación se realizó siguiendo el protocolo que tuvo dos fases: Fase I preparación de reactivos y fase II montaje de placas. La preparación de reactivo tuvo 5 pasos: Paso 1. Preparación de perlas de los anticuerpos. Paso 2. Control de calidad (Quality control). Paso 3. Preparación de Wash Buffer. Paso 4. Preparación de Serum matrix. Paso 5. Preparación - Human Th17 Standard. La Fase II correspondiente al montaje de placas el cual se realizó durante 48 seguidas de la siguiente manera, el día 1: a) Ubicación en la placa de los pocillos donde se colocaron: Blanco x duplicado, Estándar 1-7 x duplicado, controles 1 y 2 x duplicado. b) Preparación de Placa: se agregó 200ul Assay buffer en todos los pocillos y se cubrió con aluminio, se agitó x 10 min a temperatura ambiente y decanto suavemente varias veces. C) se agregó en el pozo respectivo 25 ul de: Assay Buffer en Blanco x duplicado, Estándar 1-7 x duplicado y Controles (1 y 2 x duplicado). d) se adicionó 25 ul de Matrix de Suero a: assay buffer blanco x duplicado, estándar 1-7 x duplicado y controles (1 y 2 x duplicado). e) se adicionó 25 ul de las muestras de suero en cada pozo de acuerdo con el diseño.

F) se agregó 25 ul de Mix bottle en todos los pocillos de la placa. Por cada fila vortex y agitación antes de servir la solución. g) se finalizó el día 1 colocando la placa cubierta en aluminio sobre el agitador en nevera a 4°C en overnight de 16 a 18 horas.

Montaje de placas día 2: a) se colocó la placa en el separador magnético, se esperó 1 min y decantó suavemente varias veces sobre servilleta de papel. b) Se realizó lavado 2 veces de acuerdo con el protocolo de lavado: se ajustó la placa sobre imán x 60 seg, decantó con un solo movimiento, suavemente se colocó la placa sobre papel absorbente, se retiró la placa del imán, se agregó 200 ul de Wash buffer en todos los pozos y se colocó la placa sobre el imán x 60 seg y finalmente se decantó suavemente la placa con el imán. Este procedimiento se realizó por duplicado. Luego, se agregó 25 ul de Detection Bodies en cada pocillo incube por 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Se agregó 25 ul de streptavidina a cada pocillo, se cubrió con papel aluminio e incubó en agitación por 30 min exactos. Se realizó 2 lavados de acuerdo con el protocolo y se agregó 150 ul de Sheild fluid- tiempo máximo para hacer lectura 24 horas. Finalmente, se procedió a colocar la placa en el equipo Luminex 200 para hacer lectura.

Para el montaje de placas de saliva se realizó el mismo procedimiento con la siguiente variación: se inició proceso de descongelación de saliva y se realizó una dilución 1:2 de la siguiente manera: se agregó 1 ul de inhibidor de proteasa en 500ul de saliva., luego se centrifugó a 10.000 rpm x 10 min, se tomó el sobrenadante (aprox. 490 ul) y se colocó en un vial, luego agregar en el mismo vial 500ul de assay buffer, de esta manera se obtuvo una dilución 1:2.

3.5.5 Análisis de la información

Se hizo la descripción de las variables sociodemográficas y clínicas cualitativas utilizando frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas, inicialmente se evaluó la

normalidad con la prueba Shapiro-Wilk. Las variables sociodemográficas con distribución normal se describieron con media y desviación estándar (DE), las que no tuvieron esta distribución se describieron con mediana y rango intercuartílico (RIQ). Para resolver el objetivo específico 3 de establecer el comportamiento del nivel de las citoquinas, se utilizó la mediana y el RIQ porque la mayoría de las citoquinas evaluadas no tuvieron distribución normal. En los pacientes colonizados por *C. albicans* en T0, se calculó el delta del nivel de cada citoquina entre T0 y T1 y T0 y T2 y se describió utilizando mediana y RIQ. Después se compararon los niveles de las citoquinas entre T0 y T1 y T0 y T2 utilizando la prueba de Wilcoxon para datos pareados, en la cual la hipótesis nula es que ambas distribuciones son iguales, y la prueba de Snedecor and Cochran en la cual la hipótesis nula es que la mediana de las diferencias es igual a cero, es decir que no hay un cambio significativo del nivel de las citoquinas entre los tiempos T0 y T1, T0 y T2

Como análisis adicional al previsto en los objetivos, se compararon las citoquinas entre tres grupos utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, que evalúa la hipótesis: las medianas de los grupos son iguales. El grupo 1 (G1) fueron los pacientes colonizados con *C. albicans* (n=11), el grupo 2 (G2) los pacientes que no estaban colonizados por ninguna especie de *Candida* (n=5) y el grupo 3 (G3) los pacientes colonizados por especies de *Candida* no *albicans* (n=6). Finalmente, para resolver el objetivo específico 4 que corresponde a un análisis exploratorio se comparó el nivel de las citoquinas entre los pacientes que estaban colonizados por *C. albicans* según la actividad de la fosfolipasa (grupo 1: PZ Muy fuerte vs grupo 2: otro tipo de actividad) utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

El análisis se llevó a cabo con el programa Stata 16.1. En todos los casos se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue $< 0,05$.

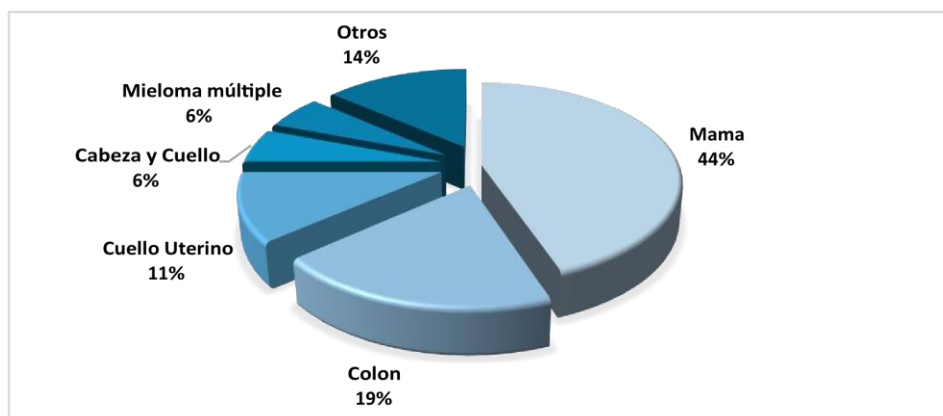
4 Resultados

Durante mayo de 2022 y abril de 2023, se evaluó un total de 43 pacientes, de los cuales 41 aceptaron participar voluntariamente en el estudio. Todos los sujetos fueron sometidos a una valoración clínica odontoestomatológica inicial, la cual identificó a cinco pacientes con diagnóstico clínico de candidiasis oral y mucositis. De estos, cuatro pacientes presentaron candidiasis oral y un paciente presentó ambas condiciones, candidiasis oral y mucositis. Por lo cual se aplicó el criterio de eliminación. En los 36 pacientes restantes se recolectaron tres tipos de muestras: hisopado en la cavidad bucal, una muestra de Saliva No Estimulada (SNE) y una muestra de sangre total durante el tratamiento oncológico desde la evaluación inicial tiempo (T0) hasta los dos seguimientos tiempo (T1 y T2). En total, se obtuvieron 273 muestras distribuidas de la siguiente manera: En tiempo T0, se tomaron 36 muestras de hisopado bucal (100% de la población), 33 muestras de SNE (91,66%) y 36 muestras de sangre para extraer el suero (100%).

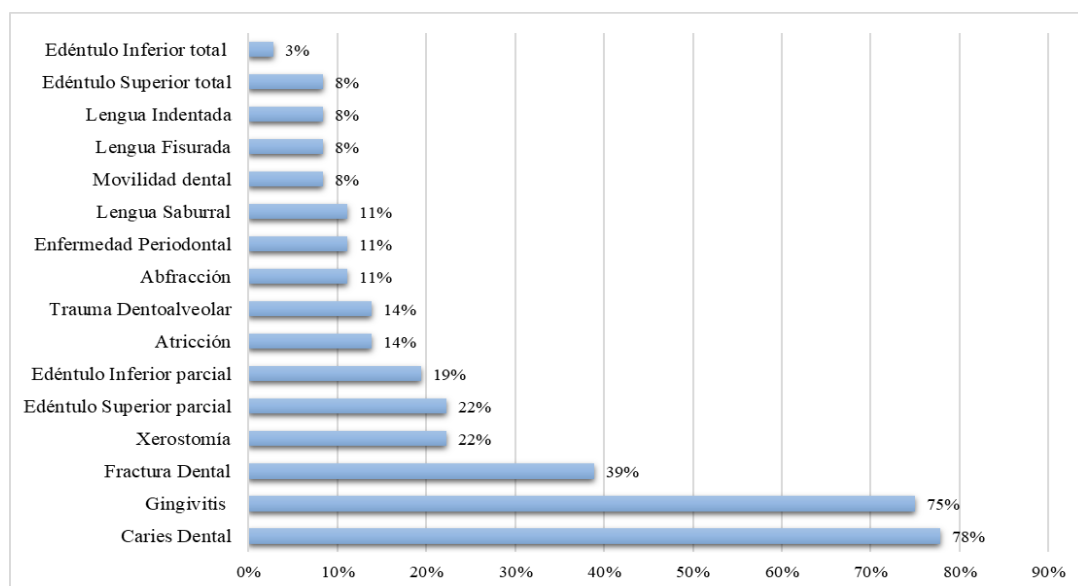
En T1, se tomaron las tres muestras de 29 pacientes, lo que representó el 80,55% de la población. En T2, las tres muestras se tomaron de 27 pacientes, equivalentes al 75% de la población. Se observó una disminución progresiva en el porcentaje de muestras tomadas entre tiempo T0 (91100%) y tiempo T2 (75%), tanto para el hisopado bucal como para el suero. Esta reducción se atribuye a la pérdida de seguimiento de algunos pacientes debido a complicaciones relacionadas con la quimioterapia y al fallecimiento de algunos participantes en T1.

Características sociodemográficas, condiciones clínicas y estado de salud oral en pacientes con cáncer en el tiempo de seguimiento inicial (T0)

Respecto a las características sociodemográficas de la población objeto de estudio (n=36), se identificó que el sexo predominante fue el femenino, con un total de 29 mujeres (80,56%). El rango de edad de los pacientes fue de 30 a 80 años (media de 56, DE 13). En cuanto al nivel educativo, un 80% de la población reportó haber alcanzado el nivel de bachillerato, mientras que solo un 20% indicó tener formación profesional o estar cursando estudios superiores. El nivel socioeconómico predominante fue ubicado en los estratos 1 y 2, el 75% de los pacientes pertenecían a estos niveles, seguido de un 15% en los estratos 2 y 3, y solo un 10% en los estratos 4 y 5. Este hallazgo evidencia que la mayoría de los participantes provienen de entornos socioeconómicos vulnerables. En términos de lugar de residencia, el 80% de los pacientes vivían en municipios del departamento del Atlántico como: Soledad, Sabanalarga, Malambo, Suan, Baranoa y Candelaria, mientras que solo el 20% reside en la ciudad de Barranquilla. Respecto a la afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud en Colombia, el 100% de los pacientes estaban afiliados, el 83,33% pertenecía al régimen subsidiado y solo el 16,67% al régimen contributivo. Con relación al diagnóstico oncológico, el cáncer de mama fue el más frecuente, afectando al 44% de la población estudiada, el cáncer de colon con 19% y el cáncer de cuello uterino con 11%. Los tipos de cáncer menos frecuentes, como pulmón, estómago, riñón, hígado y Sarcoma de Kaposi afectaron a un 14 % de la población estudiada (Figura 6).

Figura 6. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el tipo de cáncer (n=36).*Estado de salud oral de los pacientes incluidos en T0.*

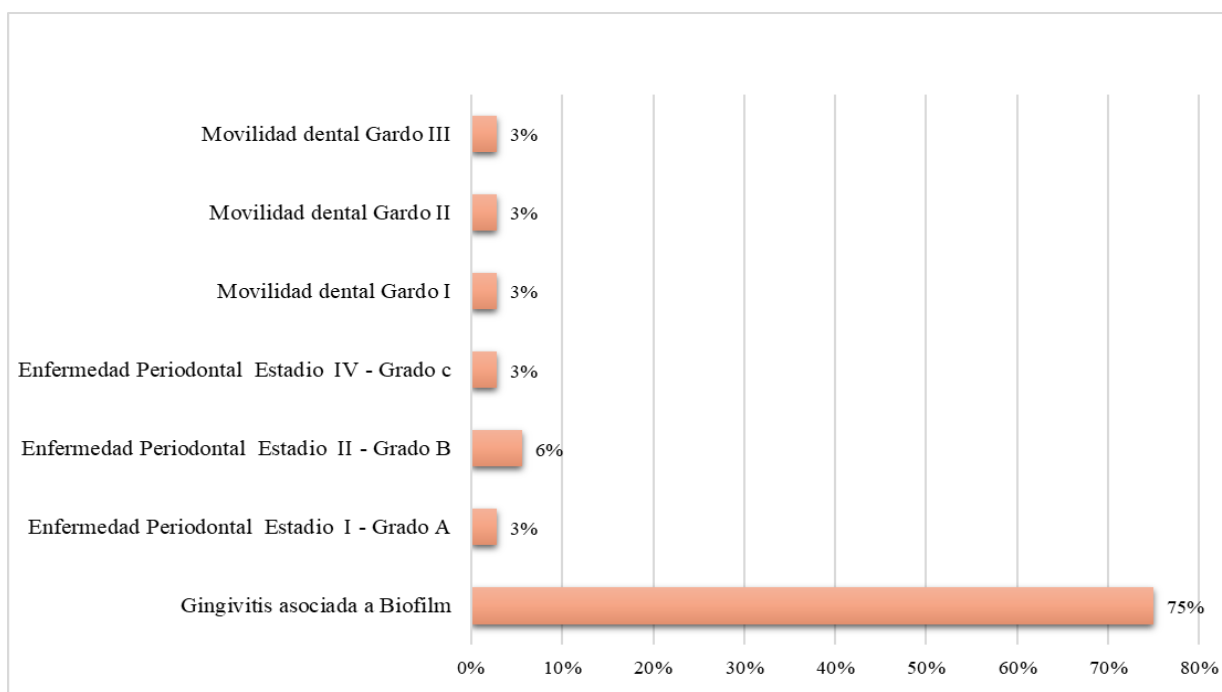
Se evaluó el estado de salud oral de los 36 pacientes incluidos, se identificó diversidad de patologías en cavidad oral lo cual reflejó un estado de salud oral comprometido al inicio del estudio. Se observó una alta prevalencia de caries dental (77,78%), gingivitis asociada a biopelículas (75%), fracturas dentales (38,89%) y edentulismo parcial (inferior: 19,4%; superior: 22,2%), que indican un manejo inadecuado de la salud oral en esta población de estudio (Figura 7).

Figura 7. Estado de salud oral de la población de estudio en tiempo T0.

A nivel de tejido de soporte del diente, la gingivitis asociada a biopelículas estuvo presente en el 75% de los pacientes. En relación con la presencia de enfermedad periodontal y siguiendo la clasificación por estadios y grados de la Academia Americana de Periodoncia (AAP, 2018), los datos evidenciaron una progresión de la enfermedad periodontal y grados de movilidad dental en los pacientes evaluados. En estadio I (2,78%), se identificó una enfermedad periodontal inicial caracterizada por una pérdida de inserción (1-2 mm). En Estadio II (5,56%), los pacientes presentaron una enfermedad periodontal moderada con pérdida ósea de 3-4 mm. Finalmente, en Estadio IV (2,78%), se detectó una enfermedad periodontal grave con pérdida ósea avanzada (>5 mm), asociada a movilidad dental grave (Grado III) y riesgo de pérdida funcional del diente (Figura

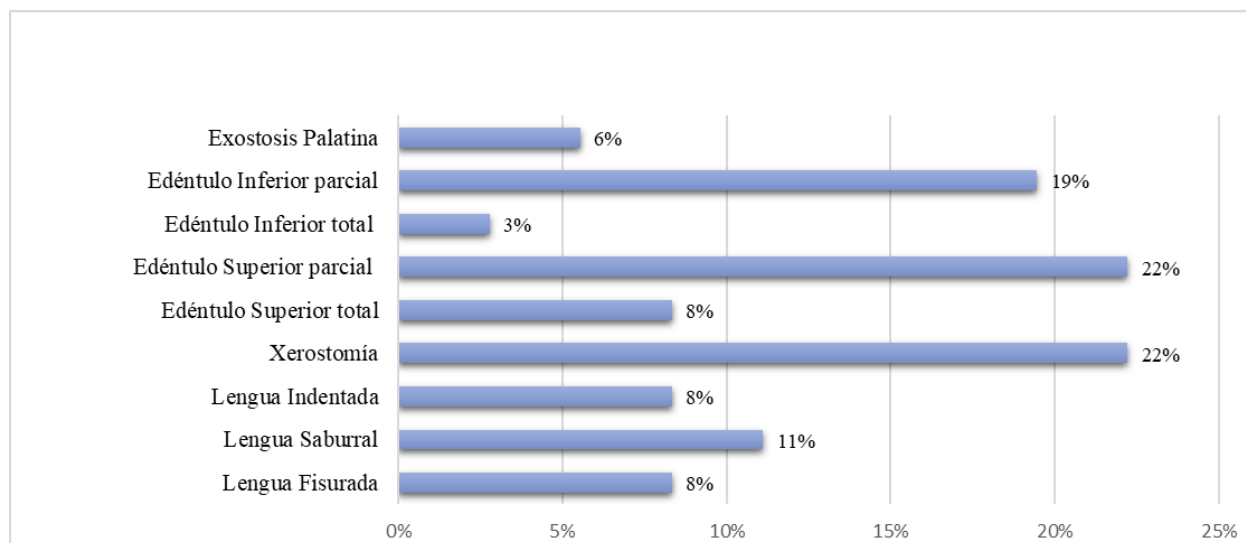
8). Esto refleja enfermedad periodontal en un porcentaje reducido de la población objeto de estudio, aunque con implicaciones clínicas importantes. Respecto a la clasificación por grados de progresión, se encontró el Grado A en 2,78% de los pacientes, que está asociado a una progresión lenta de la enfermedad periodontal. En el Grado B se encontró al 5,56%, que representa una progresión moderada de la enfermedad. En el Grado C estaba el 2,78%, condición que muestra una progresión rápida, con una alta actividad destructiva del periodonto y un riesgo significativo de complicaciones adicionales. En cuanto a los grados de movilidad dental, se observó movilidad leve (<1 mm) en dirección horizontal, clasificada como Grado I, en el 2,78% de los pacientes, que se asocia a inflamación y pérdida inicial del soporte periodontal. Por otro lado, se identificó Grado III, también en el 2,78%, indicando una movilidad grave (>2 mm en dirección horizontal y/o vertical), que se asocia a pérdida extensa de soporte periodontal y un alto riesgo de pérdida del diente. En conjunto, estos hallazgos indican que el 8,34% de la población estudiada presenta enfermedad periodontal en estadios iniciales (I y II) y la enfermedad periodontal grave (Estadio IV y Grado C) afecta solo a un pequeño porcentaje de los pacientes (2,78%) (Figura 8).

Figura 8. Distribución de enfermedades de tejido de soporte dental de la población de estudio en tiempo T0.



Con relación a las alteraciones funcionales y estructurales, se identificó xerostomía en ocho pacientes (22,2%), edentulismo superior parcial en ocho (22,2%) e inferior parcial en siete pacientes (19,4%), edentulismo total superior en tres pacientes (8,3%) y solo 1 paciente (2,8%) era edéntulo total inferior. La pérdida parcial de dientes reflejó un estado avanzado de daño dental acumulado y destacó la necesidad de rehabilitación protésica para mejorar la función masticatoria y la calidad de vida. Otras alteraciones como atricción (n=5, 13,9%) y abfracción (n=4, 11,1%) son patologías que indican daño estructural por fuerzas mecánicas excesivas, asociadas a bruxismo o tensión masticatoria. Respecto a patologías relacionadas con la lengua, se identificó lengua saburral en cuatro pacientes (11,1%), lengua fisurada y lengua indentada en el 8,3% respectivamente. Estos hallazgos se asocian a acumulación de placa bacteriana en la superficie lingual y a una higiene oral deficiente (Figura 9).

Figura 9. Distribución de alteraciones funcionales y estructurales a nivel dental en la población de estudio en tiempo T0.



Índice COP y Silness & Loe en tiempo T0

Se evaluó el riesgo y la experiencia acumulada de caries dental mediante el índice COP (Cariados, Obturados y Perdidos). El promedio del índice COP en esta población fue de 18,47, lo que indicó un riesgo muy alto de caries dental. Para determinar la higiene oral se utilizó el índice de Silness & Loe, que mide la acumulación de placa dental a nivel de la superficie dental. Solo el 5,26% (n=2) presentó en tiempo T0 una higiene bucal buena de acuerdo con el índice. El 60,53% de la población estudiada tuvo una higiene oral deficiente, con índice regular el 23,68% (n=9 pacientes) (Tabla 5).

Tabla 5. Índices de salud oral en la población de estudio en tiempo T0.

Índice de salud oral - Tiempo de seguimiento		T0
Índice COP		18,47
Silnees & Loe modificado	Bueno	5,26%
	Regular	23,68%
	Deficiente	60,53%
	No aplica	1(9,09)

Estado de salud oral pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T1 y T2

El seguimiento del estado de salud oral en tiempo T1 y T2 se realizó a los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0 (n=11). Con respecto a la prevalencia de caries dental fue de 6/11 correspondiente a un 54,55% en T1, resultado que se mantuvo constante en T2. La Atricción también se mantuvo sin cambios entre tiempo T1 y T2, afectando a un porcentaje bajo de pacientes (1/11; 9,09%). La abfracción estuvo presente en T1 (9,09%), pero no en tiempo T2, y en la fractura dental hubo una reducción en la prevalencia (18,18% en T1 vs 9,09% en T2). Respecto al estado periodontal, se identificó una disminución de la gingivitis asociada a biofilm, pasando de 81,82% en T1 a 63,64% en T2. Aunque sigue siendo prevalente, hubo una reducción en el porcentaje de pacientes afectados por gingivitis entre T1 y T2. Con relación a las alteraciones funcionales y estructurales se encontró que la lengua fisurada (18,18%) y lengua saburral (9,09%) se mantuvieron constantes entre T1 y T2, lo que indicó una persistencia en alteraciones linguales. La xerostomía se presentó en 9,09% en T1 y 0% en T2, la desaparición de casos de xerostomía en

T2. El edentulismo superior total estuvo en el 9,09% y parcial en el 27,27% de los pacientes, los porcentajes de pacientes con pérdida total o parcial de dientes superiores permanecieron constantes, indicando que no se realizaron intervenciones significativas en

términos de rehabilitación protésica durante el seguimiento, de igual forma el edentulismo inferior parcial (18,18%) no cambió entre T1 y T2 (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de patologías relacionadas con el estado de salud bucal en T1 y T2 de los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0.

Patología	T1	T2
Caries Dental	6 (54,55)	6 (54,55)
Atricción	1 (9,09)	1 (9,09)
Abfracción	1 (9,09)	-
Fractura Dental	2 (18,18)	1 (9,09)
Gingivitis asociada a Biofilm	9 (81,82)	7 (63,64)
Lengua Fisurada	2 (18,18)	2 (18,18)
Lengua Saburral	1 (9,09)	1 (9,09)
Xerostomía	1(9,09)	-

Índice COP y Silness & Loe en tiempo T1 y T2

Con relación a los índices aplicados, se pudo observar un COP para la población seguida en tiempo T1 de 21,9 y en T2 de 21,7. Los valores del índice COP en tiempo T1 y T2 son altos y reflejan una experiencia acumulada de caries muy alta, indicando que la mayoría de los pacientes tiene múltiples dientes cariados, obturados o perdidos. Aunque el índice COP muestra una ligera reducción de 0,2 puntos. Este cambio mínimo no es clínicamente significativo, lo que indica que no hubo mejoras en la experiencia acumulada de caries dental durante los tiempos de seguimiento.

Con relación al Índice de higiene oral (Silness & Loe modificado), solo un paciente mostró una higiene bucal adecuada en ambos tiempos (estado Bueno: 9,09%), mientras que el 36,36% estaban en estado Regular y el 45,45% en estado Deficiente. Las categorías de higiene oral regular

y deficiente se mantuvieron sin cambios entre tiempo T1 y T2. La opción No aplica (9,09%) representa pacientes donde el índice de higiene oral no se evaluó debido a edentulismo parcial o total. El Índice de Silness & Loe modificado no tuvo cambios significativos entre T1 y T2, esto indica que las condiciones orales de los pacientes permanecieron iguales durante los tiempos de seguimiento (Tabla 7).

Tabla 7. Índices de salud oral en tiempo T1 y T2 en los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0

Índice de salud oral - Tiempo de seguimiento		T1		T2	
Índice COP		21.9		21.7	
Silness & Loe modificado	Bueno	1(9,09)		1(9,09)	
	Regular	4	(36,36)	4	(36,36)
	Deficiente	5	(45,45)	5	(45,45)
	No determinado	1(9,09)		1(9,09)	

Perfil microbiológico de especies de Candida en tiempo T0.

En tiempo T0 se obtuvieron muestras de cavidad bucal de 36 pacientes las cuales fueron procesadas en medio cromogenico CHROMagar Candida® y confirmadas por sistema automatizado BD Phoenix. En tiempo T0 se identificaron distintas especies de *Candida* en cavidad bucal, la especie predominante fue *C. albicans* presente en 36,11% (13 pacientes). Otras especies no *albicans* identificadas fueron *C. tropicalis* 11,11% (4 pacientes), *C. parapsilosis* el 8,33% (3 pacientes) y con 2,78% *C. apícola*, *C. glabrata*, *C. Guillermondii*, *C. krusei* y *C. Saccharomyces*. El 30,55% (11 pacientes) presentaron cultivos negativos para *candida spp* (Tabla 8).

Tabla 8. Frecuencia de especies de *Candida* en los pacientes incluidos en el estudio en tiempo T0.

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	13	36,1
<i>C. apícolas</i>	1	2,78
<i>C. glabrata</i>	1	2,78
<i>C. guilliermondii</i>	1	2,78
<i>C. krusei</i>	1	2,78
<i>C. parapsilosis</i>	3	8,33
<i>C. saccharomyce</i>	1	2,78
<i>C. tropicali</i>	4	11,11
	25	

Con relación a la colonización y la exposición a quimioterapia en T0, se observó que 7 casos positivos, correspondiente al 53,8%, no habían recibido quimioterapia, mientras que 6 casos (46,2%) de pacientes colonizados estuvieron expuestos a quimioterapia. De estos, hubo un (1) caso en cada uno de los ciclos de quimioterapia: 1, 2, 3, 4, 6 y 8. Respecto a la distribución de pacientes colonizados con *C. albicans* en T0 según el ciclo de quimioterapia y el tipo de cáncer, se pudo observar que el mayor número de casos que no habían estado expuestos a quimioterapia (53,85%) fueron pacientes con cáncer de mama (4 casos) y colon (3 casos). La distribución por tipos de cáncer: cáncer de mama en los ciclos 6 y 8, cáncer de colon en los ciclos 2 y 4, cáncer de pulmón en el ciclo 1 y cáncer de cuello uterino en el ciclo 3. De esta forma, el tipo de cáncer donde predominó la colonización de *C. albicans* en T0 fue cáncer de mama seguido del cáncer de colon (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de pacientes colonizados($n=13$) con *C. albicans* en tiempo T0 de acuerdo*Ciclo Qt y tipo cáncer*

Quimioterapia - cáncer	<i>C. albicans</i> T0	Ca. Mama	Ca. Colon	Ca. Pulmón	Cuello Uterino
No expuestos	7 (53,85)	4	3		-
ciclo 1	1 (7,69)	-	-	1	-
ciclo 2	1 (7,69)	-	1	-	1
ciclo 3	1 (7,69)	-	1	-	-
ciclo 4	1 (7,69)		-	-	-
ciclo 6	1 (7,69)	1	-	-	-
ciclo 8	1 (7,69)	1		-	
13					

Perfil enzimático de aislados de C. albicans en tiempo T0.

El perfil enzimático de los aislados de *C. albicans* fue determinado a partir de la producción de fosfolipasa y hemolisina. La producción de fosfolipasa es un factor de virulencia en *C. albicans* que facilita la invasión y daño a las membranas celulares del hospedador, la hemolisina facilita la adquisición de hierro del hospedero, un elemento necesario para la supervivencia y proliferación del hongo. Los rangos para determinar la actividad enzimática fueron Muy fuerte $P_z \leq 0,69$, Fuerte $P_z = 0,70 - 0,79$, Media $P_z = 0,80 - 0,89$, Débil, $P_z = 0,90 - 0,99$, Negativa $P_z = 1$.

La actividad de las cepas de *C. albicans* aisladas en T0 fue muy fuerte en 7 de 13 cepas correspondiente al 53,85%, fuerte en 2 (15,38%), media en 1 (7,69%) y negativo en 3 (23,08%). Los resultados indicaron que la mayoría de los aislados mostraron una alta actividad de fosfolipasa, lo que representa un elevado potencial patogénico (Tabla 10). Con relación a la hemolisina todos los aislados (13/13) presentaron hemolisina alfa. Los datos arrojan que la virulencia enzimática para ambas enzimas estuvo en un alto porcentaje con actividad "Muy Fuerte" en fosfolipasa y la hemolisina alfa, lo cual capacidad patogénica de *C. albicans* en la población objeto de estudio (Tabla 10).

Tabla 10. Perfil enzimático en aislados de *C. albicans* en tiempo T0.

Cepa- <i>C. albicans</i>	Fosfolipasa	Perfil enzimático (Pz)	Hemolisina
C-P012	1	Negativo	Alfa
C-P015	0,61	Muy Fuerte	Alfa
C-P016	0,61	Muy Fuerte	Alfa
C-P018	0,78	Fuerte	Alfa
C-P021	0,62	Muy fuerte	Alfa
C-P023	0,87	Media	Alfa
C-P024	0,58	Muy fuerte	Alfa
C-P025	1	Negativo	Alfa
C-P031	0,55	Muy Fuerte	Alfa
C-P034	0,57	Muy Fuerte	Alfa
C-P038	0,76	Fuerte	Alfa
C-P041	1	Negativo	Alfa
C-P042	0,5	Muy Fuerte	Alfa

Perfil de sensibilidad antifúngica de aislados de C. albicans en tiempo T0.

Se evaluó el perfil de sensibilidad antifúngica de las cepas aisladas en los tres tiempos de seguimiento (T0, T1 y T2), los antifúngicos utilizados en los 13 aislados de *C. albicans* fueron: Anfotericina B, Itraconazol, Voriconazol, 5-Flucitosina y Fluconazol. Con relación a la Anfotericina B (0,5–2,0 µg/mL), 11 aislados (84,62%) presentaron sensibilidad en el rango más bajo (0,5 µg/mL), 2 aislados (15,38%) requirieron concentraciones de 1 µg/mL. Estos resultados indican que hay una alta eficacia de Anfotericina B contra estos aislados.

Para el Itraconazol (0,125–1,0 µg/mL) la sensibilidad observada fue a concentraciones bajas (0,125 µg/mL) en 11 (84,62%) aislados y 2 aislados fueron resistentes (0 µg/mL). Con respecto al voriconazol (1–4 µg/mL), las 13 cepas fueron sensibles a concentraciones de 1 µg/mL. Con la 5-Flucitosina (4–32 µg/mL) se observó que todos los aislados presentaron sensibilidad dentro del rango de 4 µg/mL, al igual que para al fluconazol (8–64 µg/mL), para el cual todos los aislados fueron sensibles a concentraciones de 8 µg/mL (Tabla 11).

Tabla 11. Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de *C. albicans* en tiempo T0.

Antifúngico	Anfo B	Itraconazol	Voriconazol	5-Flucytosina	Fluconazol
Cepa	0.5-2.0 ug/ml	0.125-1.0ug/ml	1-4 ug/ml	4-32 ug/ml	8-64 ug/ml
C-P012	1	0	1	4	8
C-P015	1	0	1	4	8
C-P016	0,5	0,125	1	4	8
C-P018	0,5	0,125	1	4	8
C-P021	0,5	0,125	1	4	8
C-P023	0,5	0,125	1	4	8
C-P024	0,5	0,125	1	4	8
C-P025	0,5	0,125	1	4	8
C-P031	0,5	0,125	1	4	8
C-P034	0,5	0,125	1	4	8
C-P038	0,5	0,125	1	4	8
C-P041	0,5	0,125	1	4	8
C-P042	0,5	0,125	1	4	8

Perfil microbiológico de especies de Candida en tiempo T1.

En tiempo T1 se obtuvo muestras de cavidad bucal de 29 pacientes las cuales fueron procesadas en medio cromogenico CHROMagar Candida® y confirmadas por sistema

automatizado BD Phoenix, se identificaron diferentes especies de Candida en cavidad bucal, la especie predominante fue *C. albicans* presente en 41.38% , se encontraron especies no albicans como *C. parapsilosis* en 20.69%, *C. tropicalis* en 6.9% y otras especies menos frecuentes en un 3,45% fueron *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, y *C. haemulonii*. (Tabla 12).

En tiempo T1 se obtuvieron cultivos negativos en 5 pacientes (17,23%). Como hallazgo de importancia clinica, se encontró un (1) aislamiento del género *Cryptococcus* (1/9.09%), el cual es poco frecuente en cavidad oral.

Tabla 12. Frecuencia de especies de *Candida* en la población en tiempo T1 (n=23).

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	12	41,38
<i>C. glabrata</i>	1	3,45
<i>C. guilliermondii</i>	1	3,45
<i>C. parapsilosis</i>	6	20,69
<i>C. tropicalis</i>	2	6,90
<i>C. haemulonii</i>	1	3,45
	23	

Con relación a los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0 (n=13), se obtuvo muestra microbiológica de 12 pacientes, de los cuales 9 (81,82%) continuaron colonizados en T1, 2 pacientes fueron colonizados por otras especies *no albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* en un 9,09% en ambas especies (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de especies de *Candida* en tiempo T1 de pacientes colonizados por *C. albicans* en T0 (n=11).

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	9	81,82
<i>C. glabrata</i>	1	9,09
<i>C. parapsilosis</i>	1	9,09
	11	

Perfil enzimático de aislados de C. albicans en tiempo T1.

En tiempo T1 se determinó la actividad enzimática de 12 cepas de *C. albicans*, de las cuales 9 son de pacientes colonizados en tiempo T0 que continuaron colonizados en tiempo T1, mas 3 aislamientos nuevos de *C. albicans* en tiempo T1. El perfil enzimático de los aislamientos de los pacientes colonizados en tiempo T0 que continuaron en T1 estuvo muy fuerte en 2 de 9 aislados, lo cual corresponde al 22,22%; en 3 aislados estuvo fuerte en un 33,33%. Se observó un perfil enzimático medio en 2 aislamientos (22,22%) y no hubo actividad enzimática de la

fosfolipasa en 2/9 (22,22%). Con respecto a los 3 aislamientos nuevos de *C. albicans* identificados en tiempo T1, no presentaron actividad enzimática de la fosfolipasa. (Tabla 14).

Con relación a la actividad de la hemolisina los aislados presentaron hemolisis alfa, excepto una cepa que resulto sin actividad de hemolisina. De esta forma se mantuvo el comportamiento observado en tiempo T0.

Tabla 14. Perfil enzimático de aislados de *C. albicans* en tiempo T1.

Cepa- <i>C. albicans</i>	Fosfolipasa	Perfil enzimático (Pz)	Hemolisina
C- P007*	1	Negativo	Alfa
C-P008*	1	Negativo	Alfa
C-P016 **	0,67	Muy fuerte	Alfa
C-P018**	0,84	Media	Alfa
C-P019*	1	Negativo	Negativo
C-P021**	1	Negativo	Alfa
C-P023**	0,77	Fuerte	Alfa
C-P024**	0,75	Fuerte	Alfa
C-P031**	0,76	Fuerte	Alfa
C-P034**	0,6	Muy fuerte	Alfa
C-P038**	0,8	Media	Alfa
C-P041**	1	Negativo	Alfa

* Cepa aislada solo en T1

** Cepa aislada en T0 y T1

Perfil de sensibilidad antifúngica de aislados de C. albicans en tiempo T1.

En tiempo T1 se realizó prueba de sensibilidad a las 12 cepas de *C. albicans*, de la cuales 9 son de pacientes colonizados en tiempo T0 que continuaron colonizados en tiempo T1, mas 3 aislamientos nuevos de *C. albicans* de tiempo T1. Con relación a la Anfotericina B (0.5–2.0 µg/mL) la sensibilidad observada 9 aislados (100%) presentan sensibilidad en el rango más bajo (0.5 µg/mL). En el Itraconazol (0.125–1.0 µg/mL) 7 (77.78%) cepas son sensibles a la

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

concentración mínima de 0.125 µg/mL, 2 (22.22%) requieren concentraciones de 1.0 µg/mL. Con respecto al voriconazol (1–4 µg/mL) 9 de 9 cepas son sensibles al voriconazol a concentraciones de 1 µg/mL. Con relación a 5-Flucitosina (4–32 µg/mL) se observó que todos los aislados (9/19) presentaron sensibilidad dentro del rango de 4 µg/mL. Y finalmente al fluconazol (8–64 µg/mL) se identificó que todos los aislados (9/9) fueron sensibles a concentraciones de 8 µg/mL. (Tabla 15). Estos resultados muestran que los asilamientos son sensibles a concentraciones mínimas de los antifúngicos: Anfotericina B, voriconazol, 5-flucitosina, sin embargo, algunas cepas mostraron sensibilidad a la rango máximo de concentración del antifúngico, como fue el caso del Itraconazol.

Con relación a las 3 cepas de *C. albicans* aisladas (C- P007 C-P008 C-P019) en T1 de pacientes negativos para *C. albicans* en tiempo T0, se obtuvo una sensibilidad antifúngica a la Anfotericina B (0,5–2,0 µg/mL) de los 3 aislados en el rango más bajo (0,5 µg/mL). Para Itraconazol (0,125–1,0 µg/mL), las 3 cepas fueron sensibles a la concentración mínima de 0,125 µg/mL. Con respecto al voriconazol (1–4 µg/mL), las 3 cepas fueron sensibles a concentraciones de 1 µg/mL. Para la 5-Flucitosina (4–32 µg/mL) se observó que los 3 aislados presentaron sensibilidad dentro del rango de 4 µg/mL. Al fluconazol (8–64 µg/mL) las 3 cepas fueron sensibles a concentraciones de 8 µg/mL. (Tabla 15).

Tabla 15. Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de *C. albicans* en T1 (n=9)

Anfo B Antifúngico ug/ml	Cepa 0.5-2.0	Itraconazol 0.125-1.0ug/ml	5- Voriconazol ug/ml	14 Flucytosina 4-32 ug/ml	Fluconazol 8-64 ug/ml
C-P016	0,5	1	1	4	8
C-P018	0,5	0,125	1	4	8
C-P021	0,5	0,125	1	4	8
C-P023	0,5	1	1	4	8
C-P024	0,5	0,125	1	4	8
C-P031	0,5	0,125	1	4	8
C-P034	0,5	0,125	1	4	8
C-P038	0,5	0,125	1	4	8
C-P041	0,5	0,125	1	4	8

Perfil microbiológico de especies de C. albicans en tiempo T2

En tiempo T2 se obtuvo muestras de cavidad bucal de 27 pacientes, la especie *C. albicans* fue la especie más frecuente, representando el 42,86%. En conjunto, las especies *no albicans* representaron el 57,14% de los casos, distribuidos en las especies *C. parapsilosis* con 25% siendo la más prevalente del grupo *no albicans*, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis*, y *C. dublinense* estuvieron en 7,14% y en menor porcentaje la *C. saccharomyces* y *C. Utilis* que representaron un 3,57% (Tabla 16).

Tabla 16 Distribución de especies de *Candida* en tiempo T2 (n=27).

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	12	42,86
<i>C. glabrata</i>	2	7,14
<i>C. parapsilosis</i>	7	25,00
<i>C. saccharomyces</i>	1	3,57
<i>C. tropicalis</i>	2	7,14
<i>C. dublinense</i>	2	7,14
<i>C. Utilis</i>	1	3,57

Con relación a los pacientes colonizados por *C. albicans* en T0 (n=13), se obtuvo en T2 muestra microbiológica de 8 pacientes, los cuales se mantuvieron positivos para *C. albicans* en T2. Se identificaron 3 especies *no albicans* en 3/12 pacientes (27,27%) correspondiente a *C. glabrata* (9,09%), *C. parapsilosis* (18,18%) y *C. saccharomyces* (9,09%) (Tabla 17).

Tabla 17. Distribución de especies de *Candida* en tiempo T2 de pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0 (n=12).

Especie	n	%
<i>C. albicans</i>	8	72,73
<i>C. glabrata</i>	1	9,09
<i>C. parapsilosis</i>	2	18,18
<i>C. saccharomyces</i>	1	9,09
	12	

Perfil enzimático de aislados de C. albicans en tiempo T2.

En tiempo T2 se determinó la actividad enzimática de las cepas de *C. albicans* de 8 pacientes, colonizados en tiempo T0 y que mantuvieron la colonización en T1 y T2. El perfil enzimático fue muy fuerte, 6 cepas mostraron alta actividad enzimática, con índices entre 0,55 y 0,66. Se observaron cepas con $P_z < 0.69$ (C- P018, C- P023, C- P025, C- P031, C- P024, C- P016), lo cual indica que tienen una actividad de la enzima fosfolipasa muy fuerte, mostrando una mayor expresión del factor de virulencia. Una cepa fue negativa, la cepa P041 mostró un valor de 1 es decir que carece de actividad enzimática (Tabla 18).

Tabla 18. Perfil enzimático de cepas aislados de *C. albicans* en tiempo T1 (n = 8).

Cepa- <i>C. albicans</i>	Fosfolipasa	Perfil enzimático (Pz)	Hemolisina
C-P023	0,66	Muy fuerte	Alfa
C-P041	1	Negativo	Alfa
C-P025	0,62	Muy fuerte	Alfa
C-P018	0,55	Muy fuerte	Negativo
C-P031	0,62	Muy fuerte	Alfa
C-P021	0,75	Fuerte	Alfa
C-P024	0,65	Muy fuerte	Alfa
C-P016	0,66	Muy fuerte	Alfa

Con relación a las 4 cepas de *C. albicans* aisladas en T2 de pacientes negativos para *C. albicans* en T0, se obtuvo un perfil enzimático donde las cepas P007, P009 y P036 mostraron actividad fosfolipásica con valores entre 0,56–0,61, valores que indican actividad muy fuerte de la enzima. La cepa P008 presentó un valor de 0,72, clasificado como fuerte.

Con relación a la actividad de la hemolisina todos los aislados presentaron hemólisis alfa, de esta forma se mantuvo el comportamiento observado en tiempo T0 y T1.

Perfil de sensibilidad antifúngica de aislados de C. albicans en tiempo T2

Con respecto a cepas aisladas de *C. albicans* en tiempo T2, 7 de las 8 cepas presentaron sensibilidad a una concentración de 0,5 µg/mL y una cepa (C-P023) fue sensible a una concentración más baja de 0,2 µg/mL. Al Itraconazol (0,125–1,0 µg/mL) todas las cepas (8/8) fueron sensibles a la concentración mínima de 0,125 µg/mL. Con relación al Voriconazol (1–4 µg/mL), todas las cepas fueron sensibles a la concentración mínima de 1 µg/mL. Para 5-Flucitosina (4–32 µg/mL) todas las cepas fueron sensibles a la concentración mínima de 4 µg/mL y para

Fluconazol (8–64 $\mu\text{g/mL}$) el comportamiento fue igual, las cepas mostraron sensibilidad a la concentración mínima de 8 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 19). Los datos muestran sensibilidad de las cepas aisladas en tiempo T2 a las concentraciones mínimas requeridas para cada antifúngico.

Tabla 19. Sensibilidad antifúngica de cepas aisladas de *C. albicans* en tiempo T2 ($n=8$).

Antifúngico Cepa	Anfo B 0.5-2.0 ug/ml	Itraconazol 0.125-1.0ug/ml	Voriconazol 4 ug/ml	1- 5-Flucytosina 32 ug/ml	4-Fluconazol 8-64 ug/ml
C-P016	0,5	0,125	1	4	8
C-P018	0,5	0,125	1	4	8
C-P021	0,5	0,125	1	4	.8
C-P023	0,2	0,125	1	4	8
C-P024	0,5	0,125	1	4	8
C-P031	0,5	0,125	1	4	8
C- P025	0,5	0,125	1	4	8
C-P041	0,5	0,125	1	4	8

Con relación a las 4 cepas de *C. albicans* aisladas (C- P007, C-P008, C-P009, P036) en T2 de pacientes negativos para *C. albicans* en T0, se obtuvo una sensibilidad antifúngica a la

Anfotericina B (0,5–2,0 $\mu\text{g/mL}$) de los 4 aislados en el rango más bajo (0,5 $\mu\text{g/mL}$). Para Itraconazol (0,125–1,0 $\mu\text{g/mL}$), las 4 cepas fueron sensibles a la concentración mínima de 0,125 $\mu\text{g/mL}$. Con respecto al voriconazol (1–4 $\mu\text{g/mL}$), también las 4 cepas fueron sensibles a concentraciones de 1 $\mu\text{g/mL}$. Para 5-Flucitosina (4–32 $\mu\text{g/mL}$) se observó que todos los aislados presentaron sensibilidad dentro del rango de 4 $\mu\text{g/mL}$. Y finalmente para fluconazol (8–64 $\mu\text{g/mL}$) se identificó que los 4 fueron sensibles a concentraciones de 8 $\mu\text{g/mL}$.

Con relación al comportamiento en el tiempo del índice de actividad enzimática, se pudo observar un comportamiento heterogéneo entre tiempos, con mayor predominio de un perfil moderado en tiempo T2 (Tabla 20).

Tabla 20. Índice de actividad enzimática de *C. albicans* en los tiempos de seguimiento.

Cepa- <i>albicans</i>	Índice de C. enzimática (Pz) T0	Índice de actividad enzimática (Pz) T1	Índice de actividad enzimática (Pz) T2	Interpretación actividad enzimática (Pz)
C-P016	0,61	0,67	0,66	Moderado
C-P018	0,78	0,84	0,55	Bajo - moderado
C-P021	0,62	1	0,75	Moderado
C-P023	0,87	0,77	0,66	Bajo - moderado
C-P024	0,58	0,75	0,65	Moderado
C-P031	0,55	0,76	0,62	Alto - bajo
C-P041	1	1	1	Negativo
C-P034	0,57	0,6	-	Moderado
C-P038	0,76	0,8	-	Bajo
C-P012	1	-	-	Negativo
C-P015	0,61	-	-	Moderado
C-P042	0,5	-	-	Alto
C-P025	1	-	0,62	Negativo -moderado

Comportamiento de los Niveles de Citoquinas

A partir de las muestras de Suero (S) y Saliva No Estimulada (SNE) se realizó la cuantificación de los niveles de las siguientes citoquinas: IL-10, de tipo regulatoria, las citoquinas proinflamatorias: IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α y las relacionadas con la respuesta inmune adaptativa frente a *C. albicans* IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, en 22 pacientes incluidos en el estudio.

Con relación a IL-10 medida en suero durante el tiempo T0 se encontraron niveles medianos de 2,215 pg./mL, mientras que en la SNE-T0 alcanzaron niveles de 0,415 pg./mL. Evidenciando que los niveles detectados de esta citoquina fueron 5.3 veces más altos en suero que

en saliva de las muestras analizados (Tabla 21). Respecto a los niveles de las citoquinas proinflamatorias, la IL-6 y la IL-12p70 presentaron baja variabilidad en sus rangos de detección. Se obtuvo para la IL-6 en T0, en suero una mediana de 0,41 pg./mL y para SNE de 0,4 pg./mL. Así mismo, para la IL-12p70 en T0, la mediana fue de 0,75 pg./mL en suero, y para SNE fue de 1,09 pg./mL. Para ambas citoquinas, el promedio de la diferencia entre saliva y suero fue de 1.2 veces, lo que indico valores estables independientemente el tipo de muestra procesada. Para el caso de las otras dos citoquinas proinflamatorias, la IL-1 β y TNF- α en T0, se observó una variación alta en sus niveles de detección tanto para suero como para saliva. En el primer caso lo niveles alcanzados en suero fueron 0,535 pg./mL y en SNE una mediana de 5,315 pg./mL con un rango entre 0,23 y 380,27. En cuanto a TNF- α en T0, la mediana fue de 3,07 pg./mL en suero, y en SNE la mediana de esta citocina fue de 0,855 pg./mL. Con estos datos se pudo observar que la IL-1 β estuvo 9,8 veces más elevada en saliva que en suero, mientras que la TNF- α estuvo 3,6 veces más elevada en suero respecto a la saliva.

Finalmente, podemos afirmar que la citoquina reguladora IL-10 se pudo detectar en mayor concentración en el suero que en la saliva, mientras que las citoquinas proinflamatorias tienen una mayor variabilidad en saliva, especialmente IL-1 β , que muestra niveles extremos en algunos pacientes.

Con relación a IL-10 en suero medida en el tiempo T0 se encontraron niveles medianos de 2,215 pg./mL, mientras que en la saliva (SNE-T0) alcanzaron niveles de 0,415 pg./mL. Evidenciando que los niveles detectados de esta citoquina permanecieron más altos. La IL10 en suero fueron más elevada que a nivel local (saliva) de las muestras analizados (Tabla 21). Respecto a la citoquina proinflamatoria IL-1 β en T0, en suero tuvo una mediana 0,535 pg./mL. Se, se pudo observar que los niveles detectados en suero fueron bajos, lo que pudo relacionarse con

una actividad inflamatoria moderada en la mayoría de los pacientes. En SNE IL-1 β tuvo una mediana de 5,315 pg./mL con un rango entre 0,232,64 y 380,27, 25,53, este rango indica valores variables a nivel local de esta citoquina (Tabla 21).

Con relación a IL-6 en T0, en suero se obtuvo una mediana de 0,41 pg./mL (RIQ: 0,04 – 3,82), esto indica que los niveles son bajos en la mayoría de los pacientes, pero el nivel máximo elevado indica un subgrupo con niveles más detectables. Asimismo, la mediana de IL-6 en SNE fue de 0,40 pg./mL (RIQ: 0,21 – 0,98). De esta forma, los niveles de esta citocina fueron bajos y más homogéneos entre saliva y suero. Para IL-12p70 en T0 la mediana fue de 0,75 pg./mL en suero, observándose niveles bajos, con una ligera variabilidad entre pacientes. Asimismo, la mediana de esta citocina en SNE fue de 1,09 pg./mL, siendo los niveles en saliva comparables a los de suero, lo que indica que IL-12p70 tiene un rol tanto local como sistémico. En cuanto a TNF α en T0, la mediana fue de 3,07 pg./mL en suero, estos niveles son consistentes con inflamación sistémica moderada en la mayoría de los pacientes. En SNE la mediana de esta citocina fue de 0,855 pg./mL, con niveles más bajos en saliva que en suero, indicando una respuesta proinflamatoria predominantemente sistémica (Tabla 21).

Tabla 21. *Niveles de citoquinas en Suero y Saliva No Estimulada en tiempo T0*

Citoquinas Reguladora	Mediana (pg./mL)	RIQ	Min	Max
IL10 S-T0	2,215	0,61- 4,56	0	70,59
IL-10-SNE-T0	0,415	0,10 - 0,68	0	4,59
Citoquinas Proinflamatoria	Mediana	RIQ	Min	Max
IL-1 β -S-T0	0,535	0,15-1,28	0	4,88
IL-1 β -SNE-T0	5,315	2,64-25,53	0,23	380,27
IL6-S-T0	0,41	0,04-3,82	0	86,41

Citoquinas Reguladora	Mediana (pg./mL)	RIQ	Min	Max
IL6-SNE-T0	0,40	0,21-0,98	0,03	6,21
IL12P70-S-T0	0,75	0,19 -2,81	0	5,82
IL12P70-SNE-T0	1,09	0,35-2,27	0	6,89
TNF -S-T0	3,07	2,12-4,24	1,06	8,28
TNF α -SNE -T0	0,85	0,47-2,15	0,06	4,78

RIQ: rango Inter cuartil. Min: valores mínimos. Max: valores máximos

Comportamiento de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a C. albicans

Se midieron las citoquinas IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 relacionadas con la respuesta inmune frente a C. albicans en 22 pacientes con cáncer en tiempo T0. La detección del IL17A fue baja tanto en saliva como en suero, y no hubo diferencia en el nivel de detección en saliva respecto al suero, a pesar de que hubo 42% de esta citoquina en la saliva de los pacientes analizados, respecto al 20% de detección en suero de estos. Para el caso de la IL21, fue similar, la diferencia en los niveles detectados en saliva respecto al suero, no fueron significativos en sus cuantificaciones, describiendo un comportamiento estable en ambos tipos de muestras analizadas (Tabla 22). La variación significativa se presentó en los niveles de las citoquinas IL22 y IL23, siendo detectada ambas citoquinas 100 y 2,6 veces más elevadas en suero que en saliva-. Sin embargo, llamo la atención que un paciente presento niveles por fuera del rango de detección de la prueba, que para el caso de la IL22 fue de 16910 g/ mL y para la IL23 fue de 622.280 pg./mL que luego se determinó que dicho paciente presento una infección crónica por la levadura *Cryptococcus neoformans* tal como fue confirmado por cultivos microbiológicos.

En suero en tiempo T0, la mediana para IL-17A fue de 0 pg./mL (RIQ: 0 – 0), indicando, niveles bajos e indetectables en la mayoría de los pacientes. De igual manera, la IL-17A en SNE

fue baja (mediana: 0,0 pg./mL), lo que indicó que no fue detectada a nivel sérico y en Saliva (Tabla 22).

Con relación a la IL-21 en tiempo T0, esta tuvo una baja detección en suero, con algunos valores detectables en ciertos pacientes (mediana: 0,3 pg./mL). Sin embargo, los niveles en saliva de IL-21 estuvieron ligeramente más elevados que en suero, mostrando una actividad más local que sistémico en la respuesta inmune (mediana: 0,49 pg./mL) (Tabla 22).

La IL-22 en tiempo T0 presentó niveles sistémicos muy variables, con niveles extremadamente altos (mediana 100 pg./mL; máximo de 16.190) en algunos pacientes lo que podría indicar una inflamación asociada a *C. albicans* o el microambiente tumoral. En contraste, la IL-22 presentó niveles bajos o indetectables en saliva, lo que indica que su actividad es más sistémica que local (mediana 0,0 pg./mL) (Tabla 22).

La IL-23 en T0 en suero presentó niveles altos, con una mediana de 325 pg./mL y un valor máximo de 622.280 pg./mL, indicando una activación de la vía Th17 sistémica en algunos casos. En saliva se observaron niveles moderados de esta citocina (mediana: 13 5 pg./mL), indicando una activación local de IL-23 en las mucosas orales, aunque en menor intensidad que en suero (Tabla 22).

Tabla 22. Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a *C. albicans* en Suero y Saliva No Estimulada en tiempo T0.

Citoquinas RI - <i>C. albicans</i>	Mediana (pg./mL)	RIQ	Min	Max
IL17A-S-T0	0	0-0	0	7,18
IL17A-SNE-T0	0	0-0,23	0	1,8
IL 21-S-T0	0,30	0-1,28	0	5,33
IL 21-SNE-T0	0,49	0-1,18	0	3,09
IL 22-S-T0	100	0-140	0	16.190
IL 22-SNE-T0	0	0-10	0	30
IL 23-S-T0	325	0-1020	0	622.280
IL 23-SNE-T0	135	30-270	0	860

Comportamiento de citoquinas en pacientes colonizados por C. albicans en tiempo T0.

Se identificaron microbiológicamente 11 pacientes colonizados por *C. albicans* en el tiempo T0, en los cuales se detectaron todas las citoquinas evaluadas en diferentes niveles tanto en saliva como en suero. Para el caso de citoquinas séricas reguladora y proinflamatoria se observó que los niveles oscilaron entre 0,28 y 2,56 pg./ml. Siendo la más baja la IL1 β en suero (mediana: 0,28 pg./ml) y la más alta TNF-a en suero (mediana: 2,56 pg./ml). (Tabla 23). En el caso de las citoquinas cuantificadas en SNE, los valores de detección oscilaron entre 0,19 y 3,17 pg./mL.

Siendo la más baja la IL10 (mediana: 0,19 pg./ml) y la más alta IL1 β (mediana: 3,17 pg./ml) (Tabla 23). No hubo diferencias en cuanto al número de veces que se encontraron elevadas o disminuidas las citoquinas evaluadas, tanto en saliva como en suero. Indicando que hubo un perfil homogéneo dentro del grupo de pacientes colonizados.

La IL-6 presentó niveles variables en suero (mediana: 0,66 pg./mL; RIQ: 0,08–5,41), con una máximo de 86,41 pg./mL. En saliva la IL6 tuvo niveles con una mediana: 0,32 pg./mL; RIQ: 0,18–0,94. La IL-12p70 en tiempo T0, en suero esta presentó niveles bajos con una ligera variabilidad (mediana: 0,56 pg./mL; RIQ: 0,19–3,75), lo que refleja una moderada activación de la respuesta Th1 sistémica. En saliva el comportamiento fue similar, con una mediana de 0,52 pg./mL.

Tabla 23. Niveles de citoquinas reguladoras y proinflamatorias en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0

Citoquina Reguladora	Mediana	RIQ	Min	Max
IL10 S-T0	2,29	0,15 -7,09	0	70,59
IL-10-SNE-T0	0, 19	0-0 ,53	0	4,59
Citoquinas Proinflamatoria	Mediana	RIQ	Min	Max
IL-1B-S-T0	0,28	0-1,64	0	4,88
IL-1B-SNE-T0	3,17	1,48-5,87	0,23	59,39
IL6-S-T0	0,66	0,08-5,41	0	86,41
IL6-SNE-T0	0,32	0,18-0,94	0,03	1,38
IL12P70-S-T0	0,56	0,19-3,75	0	5,82
IL12P70-SNE-T0	0,52	0,09-1,83	0	6,89
TNFa-S-T0	2,56	1,54-3,62	1,06	5,48
TNFa-SNE-T0	0,91	0,33 -1,6	0,06	3,78

Con respecto a las citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a la *C. albicans*, se detectaron niveles por debajo de los niveles de detección de la prueba aplicada. En el caso de la IL- 17A en tiempo T0, los niveles en suero fueron muy bajos en la mayoría de los pacientes (mediana: 0,0 pg./mL), con una variabilidad con valores máximo de 7,18. En saliva los valores fueron similares con variación en valores máximo 0,13 para la IL17A (Tabla 24).

En términos generales se observó niveles bajos de SNE para todas las citoquinas IL17 y la IL22. Con respecto a los niveles de suero se observaron valores elevados para la IL22 y la IL23 con valores máximos de 16,190 y 622,280 respectivamente. Niveles que se registran elevados en un paciente con aislamiento de *Cryptococcus neoformans*.

Tabla 24. Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a *C. albicans* en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes colonizados en tiempo T0.

Citoquinas	Mediana	RIQ	Min	Max
IL17A-S-T0	0,0	0-0,06	0	7,18
IL17A-SNE-T0	0,0	0-0,9	0	0,13
IL 21-S-T0	0,26	0-2,06	0	5,33
IL 21-SNE-T0	0,32	0-1,22	0	3,09
IL 22-S-T0	110	0-1.450	0	16.190
IL 22-SNE-T0	0,0	0-10	0	30
IL 23-S-T0	650	0-1390	0	622.280
IL 23-SNE-T0	110	0-270	0	860

Comportamiento de citoquinas en pacientes NO colonizados por C. albicans en tiempo T0. Se identificaron microbiológicamente 11 pacientes no colonizados por *C. albicans* en el tiempo T0; de estos, se tomaron 5 pacientes a los cuales se les midieron todas las citoquinas en saliva y en suero. Para el caso de citoquinas séricas reguladora y proinflamatoria se observó que los niveles oscilaron entre 1,28 y 4,45 pg./ml. Siendo la más baja la IL1 en suero (mediana: 1,28 pg./ml) y la más alta TNF- α en suero (mediana: 4,45 pg./ml). (Tabla 25). En el caso de las citoquinas cuantificadas en SNE, los valores de detección oscilaron entre 0,45 y 17,31 pg./mL.

Siendo la más baja la IL10 (mediana: 0,45 pg./ml) y la más alta IL1 β (mediana: 17,31 pg./ml) (Tabla 25). Hubo diferencias en cuanto al número de veces que se expresaron las citoquinas en suero respecto a la saliva. Se observó mayor diferencia con la IL10, la cual se expresó 6,75 veces más en suero que en saliva. Para la citoquina TNF- α se expresó 5,56 veces más en suero que en saliva y para la IL6 se expresó 3,6 veces más en suero. Indicando que hubo un perfil de niveles heterogéneo dentro del grupo de pacientes no colonizados.

La IL10 tuvo niveles variables en saliva con una mediana 0,45 pg./mL; RQ :0,38-0,53, en suero los niveles detectados de la IL10 estuvieron en valores superiores (mediana: 3,04 pg./mL, RQ 2,36-4,56). Con relación a los niveles de las citoquinas proinflamatorias, la IL-1 β en saliva presentó niveles elevados con una mediana: 17,31 pg./mL, en suero presentó la IL-1 β una ligera variabilidad en los niveles detectados con una mediana: 1,28 pg./mL; RIQ: 0,51-1,54), La IL-6 en suero presentó niveles variables (mediana: 1,74 pg./mL) y en saliva el comportamiento de la IL6 presentó niveles bajos (mediana: 0,48 pg./mL; RIQ: 0,31-0,94).

Al respecto de la IL-12P70, se observó un comportamiento homogéneo en suero y saliva los niveles detectados estuvieron en una mediana: 2,06 y 2,09 pg./mL. Siendo la más bajo el

comportamiento en suero de la IL12P70 (mediana: 2,06 pg./mL RQ: 0,75-2,81). Los niveles de TNF- α presentaron niveles variables en suero con una mediana: 4,45 pg./mL, en saliva los niveles estuvieron en un rango de detección bajos (RQ: 0,78-0,98 pg./mL) (Tabla 25).

Tabla 25. Niveles de citoquinas reguladoras y proinflamatorias en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes NO colonizados por *C. albicans* en tiempo T0.

Citoquina Reguladora	Mediana	RIQ	Min	Max
IL10 S-T0	3,04	2,36-4,56	1,27	17,24
IL-10-SNE-T0	0,45	0,38-0,53	0,15	0,91
Citoquinas Proinflamatoria	Mediana	RIQ	Min	Max
IL-1B-S-T0	1,28	0,51-1,54	0,15	3,59
IL-1B-SNE-T0	17,31	8,09-56,76	4,25	251,99
IL6-S-T0	1,74	0,55-3,82	0,03	14,41
IL6-SNE-T0	0,48	0,31 -0,8	0,18	5,65
IL12P70-S-T0	2,06	0,75-2,81	0,19	5,82
IL12P70-SNET0	2,09	0,96-2,27	0	3,59
TNF α -S-T0	4,45	3,83-7,31	2,46	8,28
TNF α -SNE-T0	0,8	0,78-0,98	0,76	2,15

Con respecto a las citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a la *C. albicans*, se detectaron niveles por debajo de los niveles de detección de la prueba aplicada. En el caso de la IL- 17A en T0, los niveles en suero fueron muy bajos en la mayoría de los pacientes (mediana: 0,0 pg./mL), el comportamiento en los niveles de esta citoquina en saliva fue bajo con una mediana: 0,23 pg./mL. y RQ ; 0,08-1,39 (Tabla 26).

La IL-21, presentó niveles heterogéneos en suero y saliva con medianas 1,28 y 0,59 pg./mL respectivamente. Se observaron valores máximos de variabilidad en saliva para la IL21 de 1,8. La IL-22 presentó un comportamiento similar en suero y saliva. Para el caso de suero los niveles estuvieron con una mediana 130 pg./mL; RIQ: 70-140, en saliva los niveles detectados fueron bajos (mediana: 10 pg./mL). La IL-23 presentó niveles en suero (mediana: 380 pg./mL) con valores máximo de variabilidad de 7.820 (Tabla 26).

Tabla 26. Niveles de citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a *C. albicans* en Suero y Saliva No Estimulada de pacientes NO colonizados en tiempo T0.

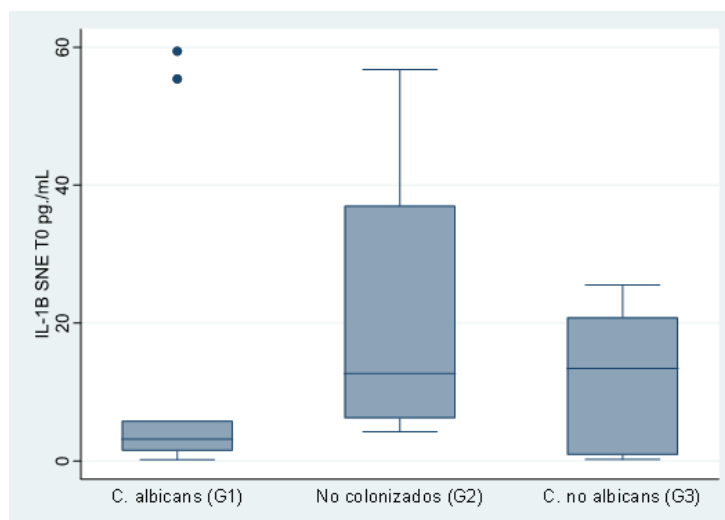
Citoquinas	Mediana	RIQ	Min	Max
IL17A-S-T0	0,0	0-0,29	0	1,43
IL17A-SNE-T0	0,23	0,08-1,39	0	1,8
IL 21-S-T0	1,28	0,77-1,54	0,26	1,8
IL 21-SNE-T0	0,59	0,16-0,59	0	0,79
IL 22-S-T0	130	70-140	30	840
IL 22-SNE-T0	10	0-30	0	30
IL 23-S-T0	380	270 -620	0	7.820
IL 23-SNE -T0	190	90-300	0	420

Comparación de los niveles de citoquinas entre los grupos de pacientes según el estado de colonización en tiempo T0

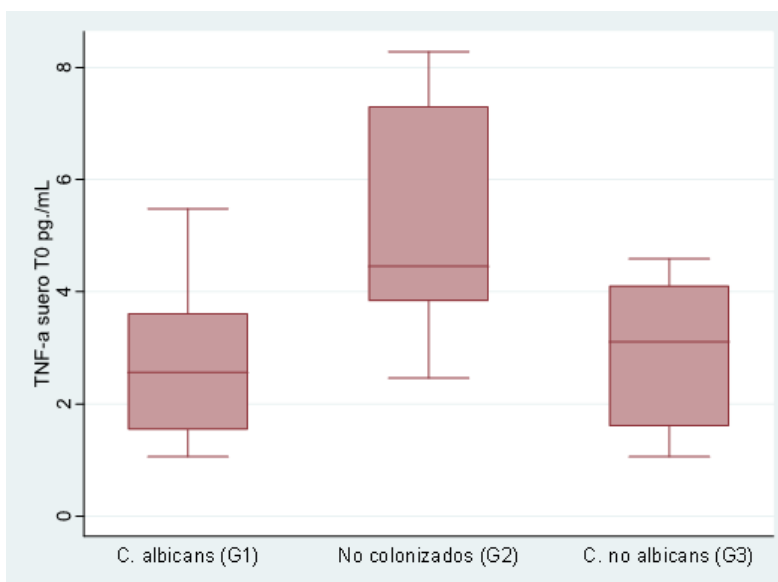
Se realizaron comparaciones de los niveles de las citoquinas en tres grupos definidos de la siguiente manera: Grupo 1 (G1): pacientes colonizados con *C. albicans* (n=11), Grupo 2 (G2): pacientes NO colonizados con *Candida* (n=5) y Grupo 3 (G3): Pacientes colonizados con *Candida no albicans* (n=6). Se realizó comparaciones entre los grupos G1, G2 y G3; G1 vs G2, y G1 vs G3, se aplicó una prueba Kruskal-Wallis para comparar los niveles de las citoquinas a partir de muestras de suero y saliva en tiempo 0 (T0). Se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-10 en suero al compararla en los tres grupos. En saliva el comportamiento fue similar, ninguna de las comparaciones entre grupos mostró significancia estadística ($p > 0.05$) (Tabla 27).

Con relación a las citoquinas proinflamatorias, para IL-1 β en saliva se observó una diferencia significativa entre G1 y G2 (mediana G1: 3,17 pg./mL vs G2: 17,31 pg./mL; $p=0,0361$). Lo que indicó niveles elevados de IL-1 β en pacientes no colonizados por *C. albicans* comparados con los colonizados (Figura 10).

Respecto al TNF- α en suero hubo diferencia significativa entre G1 y G2 (mediana G1: 2,56 pg./mL vs G2: 4,45 pg./mL; $p=0,0474$) reflejando niveles disminuidos en el grupo colonizado (G1) (Figura 11).

Figura 10. Nivel de IL-1 β en SNE según el estado de colonización en tiempo T0.

Nota de pie de figura: No se incluyeron en el gráfico los valores extremos del G2 (251,99pg./mL) y G3 (380,27 pg./mL) C. albicans - (G1) vs No colonizados (G2) $p = 0,0361$.

Figura 11. Nivel de TNF- α en suero según el estado de colonización en tiempo T0.

Nota al pie de figura: Grupo C. albicans vs No colonizados $p = 0,0474$

Las citoquinas relacionadas con la respuesta inmune adaptativa frente a *C. albicans* la IL-17A en saliva mostró diferencias significativas entre todos los grupos G1, G2 y G3 ($p=0,0207$), G1vs G2 ($p=0,0134$) y G1vs G3 ($p=0,0217$), siendo la mediana en el G1 de 0 pg./mL (RIQ 0-0), en el G2 de 0,23 pg./mL (RIQ 0,8-1,39) y en G3 de 0,3 pg./mL (RIQ 0-1,05), indicando que los niveles de IL17A estuvieron indetectables en los pacientes colonizados con *C. albicans*. (Tabla 27).

Tabla 27. Valores p de comparación entre grupos colonizados por *C. albicans* (G1), no colonizados (G2) y colonizados por *Candida no albicans* (G3) en tiempo T0

Citoquinas Reguladora	G1-G2-G3 Valores (p)	PG1-G2 Valores (p)	PG1-G3 Valores (p)
IL10 S-T0	0,2258	0,3356	0,3929
IL -10-SNE-T0	0,1304	0,1926	0,0786
Citoquinas Proinflamatoria	P G1 -G2-G3	PG1-G2	PG1-G3
IL-1B-S-T0	0,4981	0,3079	0,6511
IL-1B-SNE-T0	0,1613	0,0361	0,4214
IL6-S-T0	0,2279	0,6102	0,1450
IL6-SNE-T0	0,6713	0,5711	0,3929
IL12P70-S-T0	0,5346	0,5332	0,6877
IL12P70-SNE-T0	0,3387	0,3648	0,1594
TNFa-S-T0	0,1309	0,0474	0,8016
TNFa -SNE-T0	0,8489	0,7770	0,5465
Citoquinas	P G1 -G2-G3	PG1-G2	PG1-G3
IL17A-S-T0	0,5160	0,7770	0,3657
IL17A-SNE-T0	0,0207	0,0134	0,0217
IL 21-S-T0	0,2827	0,3079	0,8407
IL 21-SNE-T0	0,7105	0,8207	0,4510

Citoquinas Reguladora	G1-G2-G3 Valores (p)	PG1-G2 Valores (p)	PG1-G3 Valores (p)
IL 22-S-T0	0,2027	0,8651	0,1317
IL 22-SNE-T0	0,5907	0,3356	0,8802
IL 23-S-T0	0,5645	0,7340	0,3149
IL 23-SNE-T0	0,8683	0,6917	0,6511

Nota: Se muestra el valor P de las comparaciones. Valores $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

Comparación de los niveles de citoquinas entre los tiempos (T0 vs T1) y (T0 vs T2) para el grupo G1. Pacientes colonizados por C. albicans

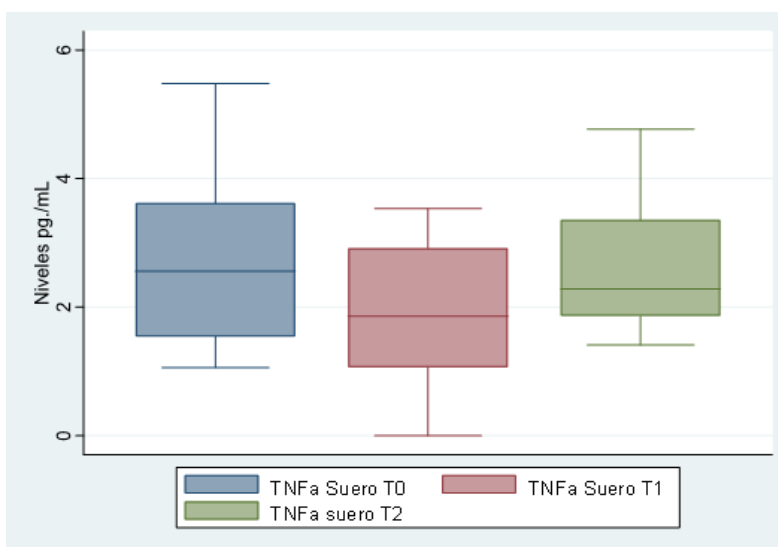
Se realizó comparación de los niveles de citoquinas de 11 pacientes colonizados por C.

albicans (G1) en tiempo T0 para determinar el delta de variación en los tres tiempos (T0, T1 y T2), para ello, se realizaron las pruebas de Wilcoxon y Snedecor-Cochran. Se planteó la hipótesis nula afirmando que ambas distribuciones son iguales y la hipótesis alterna afirmando que las medianas tenían diferencias relevantes (diferencia de medianas igual a 0).

Se pudo observar que dos citoquinas proinflamatorias TNF- α y IL-12p70 en suero tuvieron deltas significativos. Para TNF- α se obtuvo una prueba de Wilcoxon significativa ($p=0,0156$), indicando que hubo variación de los niveles séricos de esta citoquina en los tiempos T0 vs T1. Se observó una tendencia hacia la baja en T1 comparada con T0, (mediana T0: 2,56 pg./mL vs T1: 1,9 pg./mL). (Figura 12).

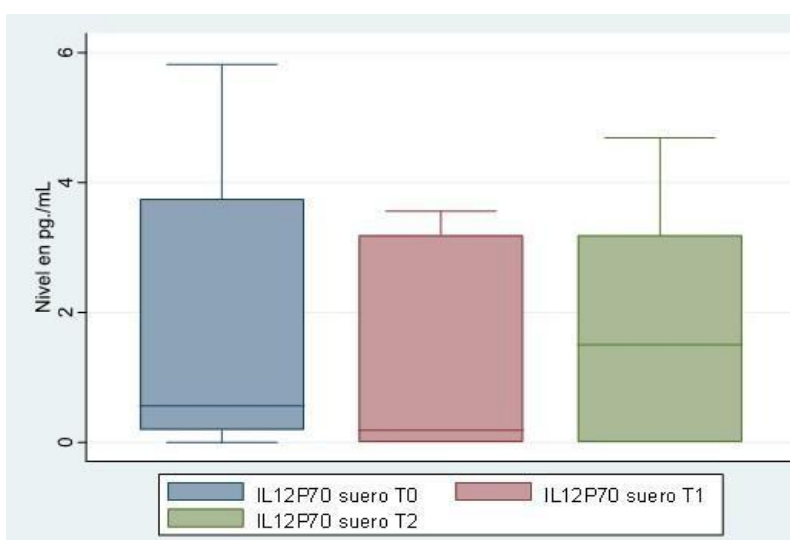
En el caso de IL-12p70 se observó un cambio significativo en la distribución en el tiempo ($p=0,0430$), así como una diferencia significativa en las medianas en suero entre T0-T1, indicando un aumento en la respuesta inflamatoria en el tiempo en estos pacientes colonizados por C. albicans (mediana T0: 0,935 pg./mL vs T1: 1,125 pg./mL; $p=0,0430$) (Figura 13). Con relación a las citoquina reguladora y adaptativas no se observan diferencias significativas para IL-10, IL-17, IL21, IL-22 o IL-23 en suero (Tabla 28).

Figura 12. Niveles de TNF- α en suero de pacientes colonizados con *C. albicans* según el tiempo de seguimiento.



Nota de figura: Test de Wilconxon $T0$ vs $T1$ $p=0,0156$

Figura 13. Niveles de IL12p70 en suero de pacientes colonizados con *C. albicans* según el tiempo de seguimiento.



Nota de figura: Test de Wilconxon $T0$ vs $T1$ $p=0,0430$.

Tabla 28. Delta de variación entre tiempos de seguimiento T0-T1 y T0-T2 en suero de pacientes colonizados por *C. albicans*.

Delta Citoquina	Delta Mediana	Delta RIQ	Delta Min	Delta Max	Wilconxon
SUERO					
IL10 T0-T1	0.39	-0.089-1.61	0.46	15.79	0.0938
IL10 T0-T2	0.38	-0.67-2.6	-1.53	12.12	0.4316
IL1B T0-T1	0.05	0-0.51	-0.05	1.22	0.0625
IL1B T0-T2	0.14	0-0.42	-0.1	0.94	0.1250
IL6 T0-T1	0.305	0-1.51	-2.16	19.0	0.1719
IL6 T0-T2	0.18	-0.53-0.48	-1.25	6.06	0.9609
IL12P70 T0-T1	0.35	-0.247-1.12	-0.36	2.81	0.0430
IL12P70 T0-T2	0.38	0.19-0.75	-1.87	1.13	0.0930
TNF α T0-T1	0.95	0-1.76	-0.36	2.3	0.0156
TNF α T0-T2	0.13	-0.8-0.86	-2.3	3.54	0.5566
IL17 T0-T1	0	0-0.57	-2.72	7.18	0.8125
IL17 T0- T2	0	0-0.37	0	7.18	0.2500
IL21 T0-T1	0	0-0.3	-0.6	4.44	0.5000
IL21 T0-T2	0	-0.64-0.15	-0.89	5.03	0.6875
IL22 T0-T1	15	0-110	-20	10180	0.1250
IL22 T0-T2	0	-60-110	-360	7030	0.5859
IL23 T0-T1	110	0-880	-210	485660	0.1250
IL23 T0-T2	0	-240-950	-540	425550	0.5859

Con relación a las citoquinas en saliva, en las reguladoras y proinflamatorias no se encontraron cambios significativos para las citoquinas (IL-10, IL-1 β , IL-6 o TNF- α) entre T0-T1 y T0-T2. Tampoco se detectaron cambios estadísticamente significativos en las citoquinas de respuesta adaptativa (IL-17, IL-21, IL-22 o IL-23) en ninguno de los tiempos de seguimiento (Tabla 29).

Tabla 29. Delta de variación entre tiempos de seguimiento T0-T1 y T0-T2 en SNE de pacientes colonizados por *C. albicans*.

Delta Citoquina SNE	Delta Mediana	Delta RIQ	Delta Min	Delta Max	Wilconxon
IL10 T0-1	0	0.19-0.38	-0.57	3.35	0.6406
IL10 T0-2	0	-0.19 -0.28	-0.19	4.49	0.3438
IL1B T0-1	0.52	0.23 -5.54	-32.51	41.92	0.1602
IL1B T0-2	-1.495	-2.34 - 1.28	-141.43	54.76	0.4160
IL IL6T01	-0.115	-0.17 -0.26	-1.03	0.97	0.7695
IL6T02	-0.07	-1.09 -0.17	-2.99	0.69	0.4316
IL12P70 T0-1	-0.05	-0.37 -0.52	-0.92	2.39	0.8086
IL12P70 T0-2	-0.135	-0.74 -0.46	-1.1	6.61	0.8457
TNF- T0 [□] 1	0.215	-0.36 -0.73	-1.19	2.33	0.4316
TNF- T0 [□] 2	0.13	-0.8 -0.86	-2.3	3.54	0.3438
IL17 T0-1	0	0-0	-0.56	0.13	0.7500
IL17 T0- 2	0	0-0	0	0 -0.13	0.5000
IL21 T0-1	0	0-0.92	-0.38	2.44	0.2500
IL21 T0-2	0.06	0-1.22	-0.13	3.09	0.0938
IL22 T0-1	0	0 -10	-40	20	0.6250
IL22 T0-2	0	0 -10	0	20	0.2500
IL23 T0-1	15	0 -270	-150	640	0.0938
IL23 T0-2	0	-80-270	-100	860	0.4609

Relación entre perfil de expresión de C. albicans y el nivel de citoquinas

Se realizó una prueba U de Mann-Whitney para comparar las distribuciones de las citoquinas en suero y saliva en T0 entre dos grupos PZ-M-N (grupo de cepas de *C. albicans* con perfil enzimático medio y negativo, n=5) y Pz-MF (grupo de cepas de *C. albicans* con perfil enzimático muy fuerte, n=6), en los pacientes colonizados por *C. albicans*. Con respecto a la citoquina reguladora IL-10 en suero, se observó que el grupo Pz-M-N tuvo una mediana de 2,29 pg./mL similar a la del grupo Pz-MF que fue de 2,14 pg./mL). Los datos para esta citoquina que

reflejaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles de IL-10 en suero. Con respecto a las IL1 en suero ambos grupos presentan niveles bajos de IL1B y no hubo diferencias significativas entre los grupos (Tabla 30).

Con respecto a IL-6 en suero, esta presentó una mediana de 1,49 pg./mL en el grupo PzMN que fue superior a la del grupo Pz-MF (0,465 pg./mL). Sin embargo, el primer grupo presentó mayor dispersión (RIQ 0,13–5,41) que el grupo Pz-MF (RIQ 0,08-2,21). En la IL-12P70, aunque la mediana del grupo Pz-MF fue menor, no hubo significancia estadística porque ambos grupos tuvieron variabilidad importante ($P=0,6580$). Para las citoquinas TNF- α , IL17 y la IL-21 tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la IL-22 y la IL-23 se observaron medianas superiores en el grupo Pz-MF. Aunque esto no fue significativo por la considerable dispersión, los datos permiten considerar que la IL-22 y la IL-23 podrían estar relacionadas con daño epitelial exacerbado o inmunidad frente a *C. albicans* con perfil enzimático muy fuerte, puesto que las medianas de estas dos citoquinas son mayores en el grupo Pz-MF (Tabla 30).

Tabla 30. Comparación de citoquinas en Suero en los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0 según el perfil enzimático

Citoquina SUERO	Grupo	Mediana	RIQ	P-valor (Wilcoxon)
IL-10	Pz-M -N	2.29	0.61-7.09	0.8312
	Pz-MF	2.14	0.15-2.7	
IL-1B	Pz-M -N	0.28	0-1.64	1.000
	Pz-MF	0.395	0-0.94	
IL-6	Pz-M -N	1.49	0.13-5.41	0.839
	Pz-MF	0.465	0.08 -2.21	

Citoquina SUERO	Grupo	Mediana	RIQ	P-valor (Wilcoxon)
IL-12P70	Pz-M -N	1.31	0.38-3.19	0.6580
	Pz-MF	0.375	0.19-3.75	
TNF-a	Pz-M -N	3.0	2.47-3.14	0.930
	Pz-MF	2.34	1.54-3.62	
IL-17	Pz-M -N	0.0	0.0-0.0	0.8485
	Pz-MF	0.0	0.0-0.62	
IL21	Pz-M -N	0.3	0-1.18	1.000
	Pz-MF	0.26	0-2.07	
IL-22	Pz-M -N	25	0-130	0.225
	Pz-MF	110	0-2440	
IL-23	Pz-M -N	270	0-650	0.268
	Pz-MF	1020	140 -11150	

Se evaluaron de igual manera las concentraciones de citoquinas en saliva de pacientes con cepas de *C. albicans* clasificadas según su perfil enzimático. Se pudo observar en términos generales que no hubo datos estadísticamente significativos en la comparación entre los grupos valores ($P > 0,05$) para todas las citoquinas detectadas en saliva. Sin embargo, es importante mencionar que IL-10 presentó una mediana menor en el grupo Pz-M. Además, IL-22 presentó medianas de 0,00 con valores similares (RIQ: 0,0–10,00) entre los grupos PzM-N y Pz-MF. Teniendo en cuenta que la IL-22 juega un papel en la regeneración epitelial, sus niveles bajos podrían reflejar un compromiso en la reparación tisular frente a *C. albicans*. En cuanto a la IL-23, esta presentó en el grupo Pz-MF una mediana menor (55,0 pg./mL, RIQ: 0,0–200), estos niveles

podrían asociarse a infecciones persistentes (Tabla 31). Por lo anterior es importante mencionar que las citoquinas reguladoras y adaptativas (IL-10, IL-21, IL-23) mostraron niveles más bajos en Pz-MF (Tabla 31).

Tabla 31. Comparación de citoquinas en SNE en los pacientes colonizados por *C. albicans* en tiempo T0 según el perfil enzimático.

Citoquina (SNE)	Grupo	Mediana	RIQ	P-valor (Wilcoxon)
IL10	Pz-M -N	0.38	0.3-0.76	0.1126
	PzMF	0.00	0-0.19	
IL1B	Pz-M -N	1.48	0.74-5.87	0.428
	Pz-MF	3.67	2.92- 4.76	
IL6	Pz-M -N	0.32	0.21-0.94	0.9307
	PzMF	0.41	0.18- 0.66	
IL12P70	Pz-M -N	0.52	0.09-4.32	0.7619
	PzMF	0.595	0.09- 0.96	
TNF-a	Pz-M -N	1.30	0.91-1.60	0.2468
	PzMF	0.59	0.24- 1.21	
IL-17	Pz-M -N	0.0	0.0-0.09	0.3636
	Pz-MF	0.0	0 .0- 0.0	
IL21	Pz-M -N	0.43	0.00-1.22	0.653
	PzMF	0.16	0.0-0.67	
IL22	Pz-M -N	0.00	0.0-10.00	1.000
IL23	PzMF	0.00	0.0-10.00	
	Pz-M -N	270.0	30.0-610.0	0.1948
	Pz-MF	55.0	0.00-200.0	

Con respecto al T1 en 9 cepas se realizó determinó la actividad enzimática, en el Grupo Muy fuerte 2 cepas correspondiente al 22,22% quedaron en esta categoría para comparar con el resto del grupo, el cual estuvo distribuido en Pz Fuerte: 3 (33.33%), Media: 2 participantes

(22,22%) y negativo: 2 participantes (22,22%). Estos datos evidenciaron que el grupo "Muy fuerte" tiene una representación menor. Con relaciona al T2 tuvo un total de 8 cepas distribuidas en Grupo Muy fuerte 6 con un 75%, constituyendo la mayoría del grupo en T2, las otras dos cepas estuvieron en Fuerte: 1 /12,50%, Negativo: 1/12,50% Por lo anterior, no se realizó comparaciones porque compromete el poder estadístico de las pruebas.

5 Discusión

En la presente investigación se evaluó el estado de salud oral, la colonización por *C. albicans*, el perfil enzimático y el comportamiento de las citoquinas en los pacientes con cáncer en diferentes tiempos de seguimiento T0, T1 y T2. Los resultados mostraron una población predominante de sexo femenino, que se situó mayoritariamente entre los 45 y 65 años, grupo etario con mayor riesgo para el desarrollo de cáncer debido a factores como los cambios hormonales, el envejecimiento celular y la acumulación de exposiciones a factores de riesgo a lo largo de la vida. Estudios recientes de Mak, J. K. L., et al, revelan que, al combinar información de múltiples biomarcadores como indicadores del envejecimiento biológico, encontraron una asociación significativa entre edades epigenéticas más altas y un mayor riesgo de cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal, la inflamación, alteraciones epigenéticas y cambios metabólicos podrían desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer (Mak, J. K. L., et al 2023). Con relación al diagnóstico oncológico, el cáncer de mama fue el más frecuente, afectando al 44% de la población estudiada. Este hallazgo es consistente con datos epidemiológicos globales y nacionales que reportan alta incidencia de esta enfermedad en mujeres. El Ministerio de salud y protección social y el sistema de Información de cáncer en Colombia (Infocáncer), informa que 10 de cada 100 mil habitantes en Colombia padecen cáncer de mama, siendo el más común entre

las mujeres, se registran 2.296.840 nuevos casos a nivel mundial en 2022 de los cuales 17.018 corresponden a Colombia, la tasa de mortalidad ajustada ha mostrado un leve aumento de 9,4 a 10,8 por cada 100,000 habitantes, comportamiento que se ha mantenido estable en los últimos cinco años (Minsalud 2024).

Dentro del contexto sociodemográfico el 80% de la población habita en áreas rurales de la región caribe colombiana, ubicación geográfica donde el acceso a servicios especializados de salud es limitado, condición que impacta negativamente en el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de las complicaciones bucales. La población estuvo afiliada al régimen subsidiado en un 83,33%, esto indica que un porcentaje significativo depende de los servicios del Sistema de Salud Colombiano, el cual cuenta con recursos limitados, situación determinante para el manejo de la salud oral durante el tratamiento oncológico.

Con relación al estado de salud oral se evaluó el riesgo y la experiencia acumulada de caries dental mediante el índice COP (Cariados, Obturados y Perdidos). Se observó un índice COP en tiempo T0 de 18,47 que indica un riesgo muy alto de caries dental; en T1 y T2 el Índice COP fue 21,9 y 21,7 respectivamente, indicando que los pacientes tenían una experiencia acumulada considerable de caries dental, que aumentó en tiempo T1 y se mantuvo estable entre T1 y el tiempo T2. Se identificó una disminución de 0.2 entre el índice COP de tiempo T1(21,9) y en tiempo T2(21,7), esto indica que no hubo disminución de riesgo de caries en los pacientes durante el seguimiento. Estos datos evidencian un estado de salud oral comprometido en la población estudiada desde el inicio del seguimiento, los pacientes presentaban múltiples dientes afectados por caries, restauraciones desadaptadas y pérdidas dentales. Esta condición de salud oral puede estar relacionada con varios factores, como el acceso limitado a servicios odontológicos, un bajo nivel de conocimiento sobre el cuidado de la salud oral y condiciones sistémicas como el cáncer

que por sus efectos adversos impacta en la salud bucal del paciente oncológico. Con relación a nuestros resultados, estudios de Karaoğlu et al, establecen que a medida que aumenta el nivel educativo, el hábito de cepillarse los dientes se adquiere a un ritmo mayor, se adquieren hábitos alimentarios más saludables y, como resultado, el índice COP disminuye (Karaoğlu et al 2018). Estudios similares como el de Choi et al, afirman que los problemas de salud bucal son más comunes en pacientes con niveles educativos bajos y que aquellos que adquieren el hábito de cepillarse los dientes a una edad temprana, lo hacen regularmente y al menos dos veces al día tienen menos caries (Choi et al, 2011).

Con relación a la prevalencia de caries dental el 54,55% estuvo afectado por esta patología durante tiempo T1 y tiempo T2, esto indicó que la presencia de la enfermedad fue estable durante el seguimiento. Con respecto al estado periodontal hubo un aumento de la gingivitis asociada a biofilm de un 75,0 % en tiempo T0 a un 81,82% en tiempo T1, sin embargo, se evidenció disminución de los casos de gingivitis en tiempo T2, afectando solo al 63,64% de la población objeto de estudio. Aunque se mantuvo un alto porcentaje, hubo una tendencia a la baja de pacientes afectados por gingivitis entre tiempo T1 y T2. Este descenso puede relacionarse con una adherencia a los hábitos de higiene oral y control preventivo que se realizó durante los seguimientos. Con respecto al Índice de higiene oral Silness & Loe modificado en tiempo T0 fue deficiente en el 60,53% de la población, esta condición cambió en tiempo T1 afectando solo al 45,45% y sin cambios en tiempo T2. En concordancia con Díaz et al, en un estudio longitudinal en pacientes con cáncer encontró que el índice de placa fue significativamente diferente entre sujetos con y sin candidiasis oral, identificando un índice de placa más alto en sujetos que posteriormente desarrollaron candidiasis oral. (Díaz et al 2019). Estos estudios evidencian que condiciones de salud oral deficientes aumentan riesgo de infecciones en cavidad bucal.

En términos generales las patologías relacionadas con cavidad oral como la caries dental, la gingivitis asociada a biofilm, la higiene oral deficiente, la lengua fisurada y saburral se mantuvieron sin cambios entre tiempo T1 y tiempo T2, lo que indicó una persistencia de condiciones que constituyen un ambiente propicio para el desarrollo de infecciones a nivel de la cavidad bucal en los pacientes con cáncer.

Con respecto a la colonización, la especie predominante fue *C. albicans* presente en los tres tiempos de seguimiento, en el tiempo T0 estuvo en el 36,11% de la población estudiada, con relación al tiempo T1 el 41,38% estuvo colonizado por *C. albicans* y en el tiempo T2 estuvo en el 42,86%. Con respecto al tratamiento oncológico durante los seguimientos, en tiempo T0 no estuvieron expuestos a quimioterapia el 53,85, en T1 y T2 todos los sujetos estuvieron expuestos a tratamiento con quimioterapia. Estos datos pueden indicar que la colonización inicial por *C. albicans* no estuvo directamente relacionada con la exposición previa a quimioterapia, sino con otros factores intrínsecos o extrínsecos relacionados la microbiota oral transitoria, alteraciones inmunológicas relacionadas con la patología de base, la higiene bucal y /o el estado nutricional. La colonización basal inicial en pacientes puede indicar que *C. albicans* podría ser un marcador temprano de riesgos de infecciones, dado que se encuentra en un alto porcentaje en la microbiota de esta población y tiene una capacidad de invasión y proliferación en pacientes inmunosuprimidos. Estos resultados son muy similares a otros informes previos. En un estudio realizado por Galle et al. se observó que entre el 31 % de los pacientes con cancer las cepas de *C. albicans* fueron las especies más prevalentes con un 43,7 %, seguidas de *C. glabrata* y *C. tropicalis* (Galle et al 2013). Otro estudios realizados por Diaz et al, donde utilizaron métodos de secuenciación de próxima generación, confirmaron que *C. albicans* es la principal especie aislada con mayor carga en cavidad bucal que formaban parte del micobioma de todos los sujetos

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

antes del tratamiento de quimioterapia, fue la *C. albicans* predominante y esta composición se caracterizó por una mayor carga cuando estaban presentes los signos clínicos de candidiasis oral (Díaz et al 2019). Shelennz et al; Hernández, et al, reportan alta frecuencia de colonización (56,8%) por *C. albicans* en la cavidad bucal de los pacientes, con una incidencia de la infección entre 17 a 29% según el tipo de cáncer. (Shelennz et al 2011; Hernández, et al., 2014). Datos consistentes que se relacionan con la prevalencia de *C. albicans* encontrados en nuestro estudio.

En tiempo T1 hubo colonización persistente de *C. albicans* en 9 pacientes (81,82%) de T0 que continuaron colonizados en T1 y de estos, 8 continuaron colonizados en T2. La alta tasa de persistencia sugiere que los pacientes con colonización inicial tienen riesgo para desarrollar infecciones fúngicas persistentes a pesar de los tratamientos. Esto puede estar relacionado con la capacidad de la levadura para evadir mecanismos de defensa del hospedero, como la formación de biofilm (Nobile et al., 2015). Ueta et al, informó que los efectos de los fármacos antineoplásicos en las células epiteliales orales permiten colonizar a *C. albicans*, esta induce un aumento rápido en la cantidad de proteinasas, responsable de la destrucción del tejido (Ueta et al, 2001). En este contexto es importante resaltar que la quimioterapia también puede inducir una reducción generalizada de la microbiota alterando su composición y abundancia. Esto puede resultar en una producción reducida de metabolitos bacterianos que normalmente controlan la colonización y virulencia de *C. albicans* (Bertolini et al., 2019).

Con relación a las especies no *albicans* la más frecuente durante el seguimiento fue *C.*

parapsilosis identificada con un alto porcentaje en los tres tiempos de seguimiento: tiempo T0

(8,33%), en T1 en el 20,69 y en el T2 en el 25,0 %, seguida de *C. tropicalis* en el tiempo T0 11,11%), en el T1 6,9 % y en T2 7,14 % y en menor frecuencia estuvieron fueron *C. apícola*,

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

C. glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. saccharomyces*. La presencia de otras especies indica una amplia diversidad de especies de *Candida* que muestra la capacidad para colonizar de estas especies en ausencia de *C. albicans*. Nuestros hallazgos coinciden con los datos reportados por Diaz et al, que identificó la composición del microbioma con presencia de especies no *albicans* durante todos los ciclos en sujetos con cáncer independientemente de los signos clínicos de candidiasis oral o la ingesta de antimicóticos, (Diaz et al 2019). En otros estudios Hernández, et al., encontró *C. albicans* fue la más frecuente en el 74% y diversidad de especies no *albicans* en los aislados de pacientes con cáncer como: *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (2,6%), *Candida krusei* (2,6%) y *Candida parapsilosis* (1,9%) (Shelennz et al 2011; Hernández, et al., 2014). Se detectó un perfil más adherente para las especies de *C. albicans* aisladas de la cavidad oral de los pacientes con cáncer. La adhesión se considera un factor de virulencia extremadamente importante en la levadura dado que la colonización e infección de los tejidos orales está directamente relacionada con la competencia de adherencia. Este factor de virulencia puede contribuir inicialmente a la invasión tisular: una vez adherida para iniciar la invasión, la levadura secreta enzimas que dañan la mucosa. La mayor actividad de la fosfolipasa se relaciona con una adherencia más fuerte a las células epiteliales y una mayor patogenicidad. Las actividades de las fosfolipasas y la adhesión de microorganismos en las superficies celulares se consideran factores de virulencia importantes, que facilitan el establecimiento de la infección, especialmente en hongos oportunistas. Estas enzimas facilitan la adherencia y la penetración tisular y, por lo tanto, la invasión del huésped. (De Sousa, et al 2016) En este estudio, se detectó una actividad enzimática de la fosfolipasa en el 76,92 % de las cepas de *C. albicans*, solo 3 aislados fueron negativos (23,08%). *C. albicans* produjo fosfolipasas en tasas altas, mostrando un PZ muy fuerte $\leq 0,69$, este comportamiento fue similar en tiempo T1 y T2 para todas las cepas. Con relación a la

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

actividad hemolítica, los aislados presentaron hemólisis alfa en los tres tiempos en tiempo T0, T1 y T2. Gharaghani et al, mostraron cepas de *C. albicans* con actividad enzimática del 90% en pacientes neutropénicos, concluyendo que las enzimas hidrolíticas como fosfolipasas y proteinasas favorecen la invasión epitelial y activan la respuesta inflamatoria del hospedero, promoviendo la persistencia de la infección y la disbiosis oral (Gharaghani et al, 2016).

El tratamiento de infecciones por *C. albicans* en pacientes sometidos a quimioterapia, es de relevancia clínica debido a la creciente aparición de resistencia antifúngica y a las variaciones en la susceptibilidad de las cepas aisladas. Se evaluó el perfil de sensibilidad antifúngica de las cepas aisladas en los tres tiempos de seguimiento (T0, T1 y T2) con Anfotericina B (0,5-2,0 µg/ml), la sensibilidad observada en la mayoría (11/13) en T0 indica que la Anfotericina B tuvo una buena actividad contra estas cepas de *C. albicans*. La susceptibilidad observada al Itraconazol estuvo en el rango de 0,125–1,0 µg/mL, solo dos aislamientos fueron resistentes al presentar CIM de 1 µg/mL. Para voriconazol, 5-Flucitosina y fluconazol, todas las cepas fueron sensibles a las concentraciones mínimas evaluadas. En tiempo T1 hubo una variación con relación Itraconazol (0,125–1,0 µg/mL), pues 2 de 9 cepas (22,22%) requirieron concentraciones de 1,0 µg/mL, valor máximo del rango. Estos resultados muestran que Anfotericina B, voriconazol, 5-flucitosina y fluconazol muestran una actividad uniforme y efectiva contra todas las cepas de *C. albicans*, , mientras que Itraconazol tiene una efectividad variable, con algunas cepas que requieren concentraciones más altas y algunos aislados mostraron resistencia.

En tiempo T2 el comportamiento fue similar se evidenció una alta sensibilidad de las cepas de *C. albicans* a todos los antifúngicos evaluados, mostraron sensibilidad a las concentraciones mínimas requeridas para cada antifúngico. La resistencia antifúngica es una preocupación creciente en el tratamiento de infecciones por *C. albicans*. aunque muchas cepas

siguen siendo sensibles a agentes como los azoles y las equinocandinas, se han reportado aislamientos con resistencia, complicando las opciones terapéuticas. La monitorización de la sensibilidad antifúngica es esencial para guiar la terapia adecuada y prevenir el desarrollo de cepas resistentes. Estudios de Gharaghani et al, probaron en 94 aislamientos de especies de *Candida* y un *Saccharomyces cerevisiae* contra tres fármacos antimicóticos, incluidos; anfotericina B, fluconazol y caspofungina, encontró resistencia a la anfotericina B después de 24 a 48 horas de incubación en el 72,6% de los aislamientos, hallazgo que difiere de lo reportado en este estudio, la anfotericina B presentó resistencia muy baja (15,38%) de los aislamientos. En este contexto es importante tener en cuenta que la quimioterapia facilita la colonización por especies micóticas, pero existen múltiples factores que determina la resistencia de un aislamiento, sin embargo, los perfiles de sensibilidad antifúngica favorables de las cepas aisladas en esta investigación sugieren que aún existen opciones terapéuticas efectivas, para prevenir complicaciones como candidiasis invasiva (Gharaghani et al, 2016).

Con respecto a los niveles de citoquinas detectados en los pacientes colonizados por *C. albicans*, las citoquinas. Se observaron diferencias significativas en los niveles de IL-1 β en saliva y TNF α en suero entre los pacientes colonizados por *C. albicans* y aquellos no colonizados por *Candida*, Estas diferencias sugieren que la presencia de *C. albicans* puede estar asociada con una modulación específica de la respuesta inmunitaria en los pacientes con cáncer, particularmente en la disminución de producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF α y al RI frente a *candida* IL-17A. En contraste a nuestros resultados L Nascimento et al, han demostrado que *C. albicans* puede inducir una respuesta inflamatoria significativa, activando la producción de citocinas proinflamatorias y modulando la respuesta inmunitaria de a interleucina 17 (IL-17) en el suero de individuos con y sin cáncer, afirmando que la inmunidad mediada por interleucina 17

(IL-17) juega un papel clave en la protección contra infecciones fúngicas en ratones y humanos. (L Nascimento et al, 2016).

Con respecto a los niveles de citocinas como IL-10, IL-1 β , IL-6 y TNF- α reflejaron un estado inmunológico alterado en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. IL-10, como citocina reguladora, mostró mayores concentraciones en suero (2.215 pg./mL) comparado con saliva (0.415 pg./mL), lo que pudo relacionarse con intento del sistema inmune sistémico por modular la inflamación durante la colonización por *C. albicans*. Las citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β (5.315 pg./mL), presentaron niveles más altos en saliva que en suero, indicando que la inflamación local en la mucosa oral estuvo aumentada. Esto es consistente con la evidencia de que la *C. albicans* y su perfil enzimático virulento pueden inducir inflamación local significativa. IL-1 β , mostró niveles extremos en algunos pacientes 380.27 pg./mL. Esto podría indicar que las respuestas inflamatorias locales en saliva son más heterogéneas y podrían estar influenciadas por factores como infecciones o inflamación oral y TNF- α (3.07 pg./mL) se destacó como citoquinas clave para monitorear inflamación sistémica.

La IL-22 en suero presentó niveles sistémicos muy variables, con algunos pacientes mostrando niveles extremadamente altos (máximo de 16,190), mediana 100 pg./mL lo que pudo indicar una inflamación asociada a *C. albicans* o el microambiente tumoral. La IL-23-en suero presentó unos niveles significativamente altos con un valor máximo extremo (622,280), indicando una activación potente de la vía Th17 sistémica en algunos casos. Los valores detectados indicaron una mediana: 325 pg./mL por lo anterior los niveles de IL-23 son significativamente altos en suero en ciertos pacientes. Con relación a IL-23 se observaron niveles moderados en saliva, indicando una activación local de IL-23 en las mucosas orales, aunque en menor proporción que en suero. Con relación a el estado inflamatorio y la microbiota oral, la colonización por *C. albicans*

puede provocar la inflamación local y sistémica, especialmente en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia, lo que se refleja en los niveles alterados de IL-22 e IL-23. Estas citocinas son fundamentales en la respuesta Th17, que juega un rol protector, pero también puede exacerbar la inflamación si no está regulada.

6 Conclusiones

El presente estudio evaluó el perfil microbiológico y la actividad enzimática de las cepas de *C. albicans* aisladas de pacientes cáncer sólido durante tres tiempos (T0, T1 y T2), así como el comportamiento de citoquinas en saliva y suero. A partir de nuestros hallazgos podemos concluir:

La colonización por *C. albicans*.

Candida albicans fue la especie más prevalente en cavidad oral de los pacientes con cáncer sólido evaluados en el estudio. Se evidenció que la colonización en esta población no dependía exclusivamente de la quimioterapia. Durante el seguimiento no se diagnosticó candidiasis oral.

El perfil microbiológico de *C. albicans*

Se detectó un perfil más adherente para las cepas de *C. albicans* aisladas de la cavidad oral de los pacientes con cáncer sólido dado que el índice de actividad enzimática fue muy fuerte ($Pz < 0.69$) en más del 50% de los aislados de *C. albicans*. Se observó que el 90% de las cepas fueron sensibles a los antifúngicos evaluados (Anfotericina B, Voriconazol, Fluconazol y 5-Flucitosina). Sin embargo, Itraconazol mostró resistencia en el 10%.

Comportamiento del nivel de citoquinas en pacientes colonizados.

Los resultados del estudio evidenciaron un estado inflamatorio diferenciado en pacientes con cáncer colonizados por *C. albicans*, dado que se observó una respuesta inmunitaria con

niveles más altos de IL-1 β en saliva y de TNF- α en suero. Con respecto a la citoquinas relacionadas con la respuesta inmune frente a *C. albicans* se observó niveles elevados de IL23 tanto en suero como saliva. Durante el tiempo de seguimiento se observó diferencia significativa en el nivel de las citoquinas proinflamatorias TNF α y IL12P70 en suero, con una disminución del nivel entre el tiempo T0 y T1. Con respecto al nivel de citoquinas y el perfil microbiológico, no se observó diferencias significativas.

Citoquinas proinflamatorias y su relación con la colonización

De las citoquinas medidas, solo en dos proinflamatorias se observó diferencia significativa, IL β en saliva y TNF- α en suero, siendo el grupo de colonizados por *C. albicans* el que presentó menor concentración de estas citoquinas en comparación con el grupo de no colonizados. Esto podría indicar que la presencia de *C. albicans* tiene un efecto que regula negativamente la expresión de estas citoquinas.

Aplicaciones clínicas de los hallazgos

Validar la saliva como potencial biomarcador de (IL-1 β) para monitorear la inflamación en pacientes oncológicos colonizados por *C. albicans*.

Importancia del manejo odontológico interdisciplinario en la prevención y el tratamiento de patologías en cavidad oral y de infecciones secundarias relacionadas con tratamientos oncológicos.

Implicaciones en la literatura científica

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que destacan el papel de *C. albicans* en la inmunomodulación y su capacidad para persistir en pacientes inmunocomprometidos. La interacción entre la inflamación crónica, la microbiota oral y la inmunosupresión es un área clave

de estudio en la oncología y la micología clínica, y los resultados de este estudio aportan evidencia valiosa para mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

7 Limitaciones

El presente estudio presento limitaciones relacionadas con el tamaño de muestra, debido a que, durante el periodo de reclutamiento de pacientes, solamente el 36,11% de los pacientes en tiempo T0 estuvo colonizado por *C. albicans* y dado que las características de la población fueron muy heterogéneas en cuanto al número de individuos analizados para cada parámetro como la colonización por *C. albicans*, tipo de cáncer y niveles detectados de citoquinas en tiempos de seguimientos, este estudio se limitó a una exploración del comportamiento de la citoquinas y la colonización por *C. albicans* en pacientes expuestos a quimioterapia.

8 Producto

Creación del **PROGRAMA SOCA (Salud Oral y Cáncer)** como un modelo de innovación de procesos y procedimientos en atención en salud oral que articula la academia, la atención primaria en salud oral y la investigación, el cual tiene como objetivo cuidar la cavidad bucal de los pacientes con cáncer a través de la intervención primaria enfocada en la promoción y prevención de comorbilidades asociada al cáncer impactando en la calidad de vida de esta población.

El programa fue creado en el año 2022, con Resolución Rectoral N-02-22.

En el marco de este programa se logró realizar tratamientos preventivos y curativos a los pacientes que participaron en el estudio. La intervención odontológica estuvo orientada en disminuir riesgo de caries, realizar terapia curativa en los dientes cariados, realizar tratamiento periodontal y estabilizar las condiciones de salud oral.

Referencias

- Alanazi, H., Semlali, A., Chmielewski, W., & Rouabhia, M. (2019). E-cigarettes increase *Candida albicans* growth and modulate its interaction with gingival epithelial cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(2), 294.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16020294>
- Alsteens, D., Garcia, M., Lipke, P., & Dufrene, Y. (2010). Force-induced formation and propagation of adhesion nanodomains in living fungal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(48), 20744–20749. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013893107>
- Archambault, L., Trzilova, D., Gonia, S., Gale, C., & Wheeler, R. (2019). Intravital imaging reveals divergent cytokine and cellular immune responses to *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *mBio*, 10, e00266-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.00266-19>
- Arendrup, M. (2013). Candida and candidemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*, 60(11), B4698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192246/>
- Aslani, N., Janbabaei, G., Abastabar, M., Meis, J. F., Babaeian, M., Khodavaissy, S., Boekhout, T., & Badali, H. (2018). Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2916-6>
- Asociación Médica Mundial. (2013). *Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*.
<https://www.wma.net/es/policiespost/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principioseticos-para-las-investigacionesmedicas-en-seres-humanos/>

- Atre, A., Surve, S., Shouche, Y., Joseph, J., Patole, M., & Deopurkar, R. (2009). Association of small Rho GTPases and actin ring formation in epithelial cells during the invasion by *Candida albicans*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 55(1), 74–84. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00504.x>
- Baek, Y., Martin, S., & Davis, D. (2006). Evidence for novel pH-dependent regulation of *Candida albicans* Rim101, a direct transcriptional repressor of the cell wall beta-glycosidase Phr2. *Eukaryotic Cell*, 5, 1550–1559. <https://doi.org/10.1128/EC.00088-06>
- Ballou, E. R., Avelar, G. M., Childers, D. S., Mackie, J., Bain, J. M., Wagener, J., et al. (2016). Lactate signalling regulates fungal beta-glucan masking and immune evasion. *Nature Microbiology*, 2, 16238. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.238>
- Banerjee, M., Thompson, D., Lazzell, A., et al. (2008). UME6, a novel filament-specific regulator of *Candida albicans* hyphal extension and virulence. *Molecular Biology of the Cell*, 19(4), 1354–1365. <https://doi.org/10.1091/mbc.e07-11-1110>
- Barrett, K., Hayes, Y., Wilson, R., & Ryley, J. (1985). A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *Microbiology*, 131(5), 1217–1221. <https://doi.org/10.1099/00221287-131-5-1217>
- Batista, M. L., Jr, Lopes, R. D., Seelaender, M. C., & Lopes, A. C. (2009). Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 93(6), 643–700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379646/>
- Bensadoun, R. J., Patton, L. L., Lalla, R. V., & Epstein, J. B. (2011). Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 19(6), 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1154-4>

- Bertolini, M., Ranjan, A., Thompson, A., Diaz, P. I., Sobue, T., Maas, K., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2019). *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathogens*, 15(4), e1007717. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007717>
- Bishop, A. L., Lane, R. S., Beniston, R., Chapa, B., Smythe, C. R., & Sudbery, P. E. (2010). Hyphal growth in *Candida albicans* requires the phosphorylation of Sec2 by the Cdc28-Ccn1/Hgc1 kinase. *The EMBO Journal*, 29(17), 2930–2942. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.158>
- Biswas, S., Van Dijck, P., & Datta, A. (2007). Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of *Candida albicans*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71(2), 348–376. <https://doi.org/10.1128/MMBR.0000906>
- Bockmuhl, D., & Ernst, J. (2001). A potential phosphorylation site for an A-type kinase in the Efg1 regulator protein contributes to hyphal morphogenesis of *Candida albicans*. *Genetics*, 157(4), 1523–1530. <https://doi.org/10.1093/genetics/157.4.1523>
- Bois, M., Singh, S., Samlalsingh, A., Lipke, P., & Garcia, M. (2013). Does *Candida albicans* Als5p amyloid play a role in commensalism in *Caenorhabditis elegans*? *Eukaryotic Cell*, 12(5), 703–711. <https://doi.org/10.1128/EC.00020-13>
- Bougnoux, M., Diogo, D., François, N., Sendid, B., Veirmeire, S., Colombel, J., Bouchier, C., Van H., d'Enfert, C., & Poulain, D. (2006). Multilocus sequence typing reveals intrafamilial transmission and microevolutions of *Candida albicans* isolates from the human digestive tract. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(5), 1810–1820. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1810-1820.2006>

- Braunsdorf, C., & LeibundGut, S. (2018). Modulation of the fungal-host interaction by the intra-species diversity of *Candida albicans*. *Pathogens*, 7(11).
<https://doi.org/10.3390/pathogens7010011>
- Buffo, J., Herman, M., & Soll, D. (1984). A characterization of pH-regulated dimorphism in *Candida albicans*. *Mycopathologia*, 85, 21–30. <https://doi.org/10.1007/BF00436698>
- Butler, G., Rasmussen, M., Lin, M., Santos, M., Sakthikumar, S., Munro, C., Rheinbay, E., Grabherr, M., Forche, A., Reedy, J., et al. (2009). Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes. *Nature*, 459, 657–662.
<https://doi.org/10.1038/nature08064>
- Caceres, D., Forsberg, K., Welsh, R., Sexton, D., Lockhart, S., Jackson, B., & Chiller, T. (2019). *Candida auris*: A review of recommendations for detection and control in healthcare settings. *Journal of Fungi*, 5(4), 111. <https://doi.org/10.3390/jof5040111>
- Candida patógena bucal en pacientes bajo terapias antineoplásicas. (2018). *Revista de la Facultad de Odontología Universidad de Antioquia* 30(1). DOI:
<http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v30n1a9>
- Cao, F., Lane, S., Raniga, P., et al. (2006). The Flo8 transcription factor is essential for hyphal development and virulence in *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 17(1), 295– 307. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-06-0502>
- Cardozo, A., Ramón, L., Poutou, R., Carrascal, A., & Zambrano, D. (2013). Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) para la diferenciación molecular de *Listeria monocytogenes*. *Universitas Scientiarum*, 18(2), 203-222. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC18-2.egcp>
- Castillo, G., Azcurra, A., & Sotomayor, C. (2019). Lipasas de especies *Candida*: Una revisión sobre aspectos bioquímicos, moleculares y patogénicos. *Revista de La Facultad de*

Ciencias Médicas de Córdoba, 76(2), 107.

<https://doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.23822>

Chaffin, W. L., Lopez, L. R., Casanova, M., Gozalbo, D., & Martinez, J. P. (1998). Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: Identification, function, and expression. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(1), 130–180.

<https://doi.org/10.1128/MMBR.62.1.130-180.1998>

Chen, H., Zhou, X., Ren, B., & Cheng, L. (2020). The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. *Virulence*, 11(1), 337–348. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748931>

Chen, J., Chen, J., Lane, S., & Liu, H. (2002). A conserved mitogen-activated protein kinase pathway is required for mating in *Candida albicans*. *Molecular Microbiology*, 46(5), 1335–1344. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03249.x>

Chin, V. K., Foong, K. J., Maha, A., Rusliza, B., Norhafizah, M., Ng, K. P., & Chong, P. P. (2013). *Candida albicans* isolates from a Malaysian hospital exhibit more potent phospholipase and haemolysin activities than non-*albicans* *Candida* isolates. *Tropical biomedicine*, 30(4), 654–662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522136/>

Choi, Y. H., McKeown, R. E., Mayer-Davis, E. J., Liese, A. D., Song, K. B., & Merchant, A. T. (2011). Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*, 34(2), 381–386. <https://doi.org/10.2337/dc10-1354>

Ciurea, C., Kosovski, I., Mare, A., Toma, F., Pintea, I., & Man, A. (2020). *Candida* and candidiasis—Opportunism versus pathogenicity: A review of the virulence traits. *Microorganisms*, 8(6), 857. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060857>

CANDIDA ALBICANS Y CITOQUINAS EN PACIENTES CON CANCER

Comité Nacional de Ética en Investigación. (2016). *Normativa de ética en investigación en Colombia*.

Conferencia Internacional de Armonización (ICH). (2016). *ICH E6 (R2) Good Clinical Practice*.

Recuperado de <https://www.ich.org>

Congreso de la República de Colombia. (1981). *Ley 23 de 1981: Por la cual se dictan normas en materia de ética médica*.

<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=68760>

Congreso de la República de Colombia. (2010). *Ley 1384 de 2010: Por la cual se dictan normas sobre la protección de los derechos de los pacientes en la atención de salud*.

<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=39368>

Congreso de la República de Colombia. (2012). *Ley 1581 de 2012: Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales*.

<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>

Cottier, F., & Hall, R. (2020). Face/Off: The interchangeable side of *Candida albicans*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 471. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00471>

D'enfert, C., Bougnoux, M., Feri, A., Legrand, M., Loll-Krippléber, R., Marton, T., Maufrais, C., Ropars, J., Sertour, N., & Sitterlé, E. (2017). Genome diversity and dynamics in *Candida albicans*. In *Candida albicans: Cellular and Molecular Biology* (pp. 205-232). Springer.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-50409-4_11

Dadar, M., Tiwari, R., Karthik, K., Chakraborty, S., Shahali, Y., & Dhama, K. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control: An update. *Microbial Pathogenesis*, 117, 128-138.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>

- Davis, M. R., Zhu, Z., Hansen, D. M., Bai, Q., & Fang, Y. (2015). The role of IL-21 in immunity and cancer. *Cancer letters*, 358(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.047>
- De la Calle, N., Santa, C., & Cardona, N. (2012). Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. *Revista CES Medicina*, 26(1), 43-55
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012087052012000100005
- De Rosa, F. G., Garazzino, S., Pasero, D., Di Perri, G., & Ranieri, V. M. (2009). Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva anestesiologica*, 75(7-8), 453–458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19078900/>
- De Sousa, L. V. N. F., Santos, V. L., de Souza Monteiro, A., Dias-Souza, M. V., Marques, S. G., de Faria, E. S., Assunção, E. A. O., Dos Santos, S. G., Zonis, J. M., de Alvarenga, D. G., de Holanda, R. A., de Sousa, J. G., Dos Santos, K. V., & Stoianoff, M. A. R. (2016). Isolation and identification of *Candida* species in patients with orogastric cancer: susceptibility to antifungal drugs, attributes of virulence in vitro and immune response phenotype. *BMC infectious diseases*, 16, 86. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1431-4>
- DeCS/MeSH (2003). *Biblioteca virtual en salud*. Descriptores en ciencias de la salud.
https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=13602&filter=ths_termall&q=Inanici%C3%B3n
- DeCS/MeSH (2009). *Biblioteca virtual en salud*. Descriptores en ciencias de la salud.
https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=2086&filter=ths_termall&q=Estomatodinia
- DeCS/MeSH (2018). *Biblioteca virtual en salud*. Descriptores en ciencias de la salud.
https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=4471&filter=ths_termall&q=disgeusia
- Desai, J. (2018). *Candida albicans* hyphae: From growth initiation to invasion. *Journal of Fungi*, 4, 10. <https://doi.org/10.3390/jof4010010>

- Desai, J., Cheng, S., Ying, T., Nguyen, M., Clancy, C., Lanni, F., & Mitchell, A. (2015). Coordination of *Candida albicans* invasion and infection functions by phosphoglycerol phosphatase Rhr2. *Pathogens*, 4(3), 573–589. <https://doi.org/10.3390/pathogens4030573>
- Deveau, A., Piispanen, A., Jackson, A., & Hogan, D. A. (2010). Farnesol induces hydrogen peroxide resistance in *Candida albicans* yeast by inhibiting the Ras-cyclic AMP signaling pathway. *Eukaryotic Cell*, 9(4), 569–577. <https://doi.org/10.1128/EC.00321-09>
- Di Cosola M, Cazzolla AP, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, et al. (2021). Candida albicans and Oral Carcinogenesis. A Brief Review. *J Fungi* (Basel). 12;7(6):47 <https://doi.org/10.3390/jof7060476>
- Diamond, G., & Ryan, L. (2011). Beta-defensins: What are they really doing in the oral cavity? *Oral Diseases*, 17, 628–635. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01799.x>
- Diaz, P. I., Hong, B. Y., Dupuy, A. K., Choquette, L., Thompson, A., Salner, A. L., Schauer, P. K., Hegde, U., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., Peterson, D. E., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2019). Integrated analysis of clinical and microbiome risk factors associated with the development of oral candidiasis during cancer chemotherapy. *Journal of Fungi*, 5(2). <https://doi.org/10.3390/jof5020049>
- Diaz, P., Hong, B., Dupuy, A., Choquette, L., Thompson, A., Salner, A., Schauer, P., Hegde, U., Burleson, J., Strausbaugh, L., Peterson, D., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2019). Integrated analysis of clinical and microbiome risk factors associated with the development of oral candidiasis during cancer chemotherapy. *Journal of Fungi*, 5(2), 49. <https://doi.org/10.3390/jof5020049>

- Dinareello C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14), 3720–3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417> Dolan, J., Bell, A., Hube, B., Schaller, M., Warner, T., & Balish, E. (2004). *Candida albicans* PLD I activity is required for full virulence. *Medical Mycology*, 42, 439– 447. <https://doi.org/10.1080/13693780410001657162><https://doi.org/10.1080/13693780410001657162>
- Douglas, L. J. (1987). Adhesion of *Candida* species to epithelial surfaces. *CRC Critical Reviews in Microbiology*, 15(1), 27–43. <https://doi.org/10.3109/10408418709104446>
- Eisman, B., Alonso, R., Roman, E., Arana, D., Nombela, C., & Pla, J. (2006). The Cek1 and Hog1 mitogen-activated protein kinases play complementary roles in cell wall biogenesis and chlamydospore formation in the fungal pathogen *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 5(2), 347–358. <https://doi.org/10.1128/EC.5.2.347-358.2006><https://doi.org/10.1128/EC.5.2.347-358.2006>
- Ene, I. V., Adya, A., Wehmeier, S., Brand, A., MacCallum, D. M., Gow, N. A. R., et al. (2012). Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance, and virulence in a fungal pathogen. *Cellular Microbiology*, 14, 1319-1335. <https://doi.org/10.1111/j.14625822.2012.01813.x><https://doi.org/10.1111/j.14625822.2012.01813.x>
- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R. J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., Popplewell, L., & Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(6), 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>

- Farah, C., Lynch, N., & McCullough, M. (2010). Infecciones fúngicas orales: Una actualización para el médico general. *Australian Medical Journal*, 5, 48-54.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01198.x>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359–E386.
<https://doi.org/10.1002/ijc>.
- Flores-García, Talamás-Rohana, P. et al (2012). Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Revista de Educación Bioquímica*, 31(1), 3-9.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36103>
- Gaffen, S., & Moutsopoulos, N. (2020). Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Science Immunology*, 5(43), 4594.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau4594>
- Gall, F., Colella, G., Di Onofrio, V., Rossiello, R., Angelillo, I. F., & Liguori, G. (2013). Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *The new microbiologica*, 36(3), 283–288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912870/>
- García-Chías, B., Figuero, E., Castelo-Fernández, B., Cebrián-Carretero, J. L., & Cerero-Lapiedra, R. (2019). Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(9), 3479–3490.
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-4650-6>

- García y Carratalá (2012). Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Elsevier* 30(3):151–158. DOI: [10.1016/j.eimc.2011.09.01](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.01)
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28pdf-S0213005X11003120>
- Gasparoto, T., de Oliveira, C., Vieira, N., Porto, V., Gasparoto, C., Campanelli, A., & Lara, V. (2012). Los receptores de reconocimiento de patrones expresados en neutrófilos y el perfil de citocinas asociado de diferentes pacientes de edad con estomatitis protésica relacionada con *Candida*. *Experimental Gerontology*, 47, 741-748.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.07.003>
- Gaur, N., & Klotz, S. (1997). Expression, cloning, and characterization of a *Candida albicans* gene, ALA1, that confers adherence properties upon *Saccharomyces cerevisiae* for extracellular matrix proteins. *Infection and Immunity*, 65(12), 5289–5294.
<https://doi.org/10.1128/IAI.65.12.5289-5294.1997>
- Gaur, N., Klotz, S., & Henderson, R. (1999). Overexpression of the *Candida albicans* ALA1 gene in *Saccharomyces cerevisiae* results in aggregation following attachment of yeast cells to extracellular matrix proteins, adherence properties similar to those of *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 67(11), 6040–6047.
<https://doi.org/10.1128/IAI.67.11.6040-6047.1999>
- Gaur, N., Smith, R., & Klotz, S. (2002). *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* expressing ALA1/ALS5 adhere to accessible threonine, serine, or alanine patches. *Cell Communication & Adhesion*, 9(1), 45–57. <https://doi.org/10.1080/15419060212187>

- Gharaghani, M., Rezaei-Matehkolaei, A., Zarei Mahmoudabadi, A., & Keikhaei, B. (2016). The frequency, antifungal susceptibility and enzymatic profiles of *Candida* species isolated from neutropenic patients. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 9(11).
<https://doi.org/10.5812/jjm.41446><https://doi.org/10.5812/jjm.41446>
- Gouba, N., & Drancourt, M. (2015). Digestive tract mycobiota: A source of infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 45(1-2), 9–16.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.01.007><https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.01.007>
- Gow, N. A. R., Van de Veerdonk, F. L., Brown, A. J. P., & Netea, M. G. (2012). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: Discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10(2), 112–122.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2711><https://doi.org/10.1038/nrmicro2711>
- Gu, C., Wu, L., & Li, X. (2013). IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 64(2), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.07.022>
- Guarro, J. (2012). Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1), 33-39.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.006><https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.006>
- Guducuoglu, H., Gultepe, B., Otlu, B., Bektas, A., Yildirim, O., Tuncer, O., & Berktaş, M. (2016). *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 34(2), 202-207.
<https://doi.org/10.4103/02550857.180303><https://doi.org/10.4103/0255-0857.180303>
- Hellstein, J. W., & Marek, C. (2019). Candidiasis: Red and white manifestations in the oral cavity. *Head & Neck Pathology*, 13, 25-32. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01004-6>

- Hernández, S., Rueda, F., & Rojas, R. (2014). Actividad de la proteinasa en cepas de *Candida albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes inmunodeprimidos, con candidiasis oral y sujetos sanos. *Revista Iberoamericana de Micología*, (2), 137-140. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.09.003>
- Hirakawa, M., Chyou, D., Huang, D., Slan, A., & Bennett, R. (2017). Parasex generates phenotypic diversity de novo and impacts drug resistance and virulence in *Candida albicans*. *Genetics*, 207(3), 1195-1211. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300295>
- Ho, J., Yang, X., Nikou, S., Kichik, N., Donkin, A., Ponde, N., Richardson, J., Gratacap, R., Archambault, L., Zwirner, C., Murciano, C., Henley, R., Thavaraj, S., Tynan, C., Gaffen, S., Hube, B., Wheeler, R., Moyes, D., & Naglik, J. (2019). La candidalisina activa las respuestas inmunitarias epiteliales innatas a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Nature Communications*, 10(1), 2297. <https://doi.org/10.1038/s4146701909915-2>
- Hobden, C., Teevan, C., Jones, L., & O'Shea, P. (1995). Hydrophobic properties of the cell surface of *Candida albicans*: A role in aggregation. *Microbiology*, 141(8), 1875–1881. <https://doi.org/10.1099/13500872-141-8-1875>
- Höfs, S., Mogavero, S., & Hube, B. (2016). Interacción de *Candida albicans* con células huésped: factores de virulencia, defensa del huésped, estrategias de escape y microbiota. *Journal of Microbiology*, 53, 149-169. <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5514-0>
- Hohl, T., van Epps, H., Rivera, A., Morgan, L., Chen, P., Feldmesser, M., & Pamer, E. (2005). *Aspergillus fumigatus* triggers inflammatory responses by stage-specific beta-glucan display. *PLoS Pathogens*, 1, 232–240. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010030>

- Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S., Tsukamoto, H., & Shimoda, T. (2010). Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford, England)*, 49(7), 1215–1228. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq031>
- Hosseini, S., Joshaghani, H., Shokohi, T., Ahmadi, A., & Mehrbakhsh, Z. (2020). Antifungal activity of ZnO nanoparticles and nystatin and downregulation of SAP1-3 genes expression in fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates from vulvovaginal candidiasis. *Infectious Diseases and Therapy*, 13, 385-394. <https://doi.org/10.2147/IDR.S226154>
- Hoyer, L. L. (2001). La familia de genes ALS de *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*, 9(4), 176–180. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)01984-9](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)01984-9)
- Hoyer, L., Green, C., Oh, S., & Zhao, X. (2008). Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (ALS) gene family—a sticky pursuit. *Medical Mycology*, 46(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/13693780701435317>
- Hoyer, L., Payne, T., & Hecht, J. (1998). Identification of *Candida albicans* ALS2 and ALS4 and localization of Als proteins to the fungal cell surface. *Journal of Bacteriology*, 180(20), 5334–5343. <https://doi.org/10.1128/JB.180.20.5334-5343.1998>
- Humbert, L., Cornu, M., Proust, E., Bayry, J., Wermeau, J., Vantghem, M., & Sendid, B. (2018). Candidiasis mucocutánea crónica en el síndrome poliendocrino autoinmune Tipo 1. *Frontiers in Immunology*, 9, 2570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02570>
- Ibrahim, A. S., Mirbod, F., Filler, S. G., Banno, Y., Cole, G. T., Kitajima, Y., Edwards, J. E., Jr, Nozawa, Y., & Ghannoum, M. A. (1995). Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infection and immunity*, 63(5), 1993–1998. <https://doi.org/10.1128/iai.63.5.1993-1998.1995>

- Iglesias, R., Uchiyama, A., Molinolo, A., Abusleme, L., Brooks, S., Callejas, J., Edwards, D., Doci, C., Asselin-Labat, M., Onaitis, M., Moutsopoulos, N., Gutkind, J., Morasso, M. (2018). Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Science Translational Medicine*, 10(451). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8798>
- Inci, M., Atalay, M., Koç, A., Yula, E., Evirgen, Ö., Durmaz, S., & Demir, G. (2012). Investigating virulence factors of clinical *Candida* isolates in relation to atmospheric conditions and genotype. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(2), 1476–1483. <https://doi.org/10.3906/sag-1204-119>
- INS Colombia. C-E-. Análisis de situación del Cáncer en Colombia (2015). Available from: https://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf
- Jabra-Rizk, M. (2011). Patogénesis de biopelículas polimicrobianas. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 5, 39-43. <https://doi.org/10.2174/1874437001105010039>
- Jabra-Rizk, M., Kong, E., Tsui, C., Nguyen, M., Clancy, C., Fidel, P., & Noverr, M. (2016). *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infection and Immunity*, 84(10), 2724–2739. <https://doi.org/10.1128/IAI.00469-16>
- Jain, M., Shah, R., Chandolia, B., Mathur, A., Chauhan, Y., Chawda, J., Mosby, S., & Bhagalia, S. (2016). The oral carriage of *Candida* in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(2), ZC17-ZC20. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15702.7180>

- Jang, W., Bajwa, J., Sun, J., & Edgerton, M. (2010). Salivary histatin 5 internalization by translocation, but not endocytosis, is required for fungicidal activity in *Candida albicans*. *Molecular Microbiology*, 77, 354–370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07210.x>
- Jasim, S., Flayyih, M., & Hassan, A. (2016). Isolation and identification of *Candida* spp. from different clinical specimens and study of the virulence factors. *World Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences*, 5(7), 121–137. <https://doi.org/10.20959/wjpps20167-7113>
- Kadosh, D., & Johnson, A. (2005). Induction of the *Candida albicans* filamentous growth program by relief of transcriptional repression: A genome-wide analysis. *Molecular Biology of the Cell*, 16(6), 2903–2912. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-01-0073>
- Kadry, A., El-Ganiny, A., & El-Baz, A. (2018). Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *African Health Sciences*, 18(4), 1166–1174. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.37>
- Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H., & Kishimoto, T. (2020). Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *The Journal of experimental medicine*, 217(5), e20190347. <https://doi.org/10.1084/jem.20190347>
- Karaoğlu, S., Aydın, N., Oktay, E. A., Yeşil Duymuş, Z., Şahin, A., & Toksoy Topçu, F. (2018). The Evaluation of the Effect of Tooth Brushing and Smoking Habits on DMFT Ratio with Respect to Demographic Data. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 24(2), 84–92. <https://doi.org/10.5336/dentalsci.2018-60569>
- Kawashita, Y., Funahara, M., Yoshimatsu, M., Nakao, N., Soutome, S., Saito, T., & Umeda, M. (2018). A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk

- factor for oral candidiasis? *Medicine (Baltimore)*, 97(44), e13073.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001307>
- Khan, S., Fidel, P., Al Thunayyan, A., Meiller, T., & Jabra-Rizk, M. (2013). Impaired histatin-5 level and salivary antimicrobial activity against *Candida albicans* in HIV-infected individuals. *Journal of AIDS & Clinical Research*, 4, 1000193.
<https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000193>
- Kirkpatrick C. H. (2001). Chronic mucocutaneous candidiasis. *The Pediatric infectious disease journal*, 20(2), 197–206. <https://doi.org/10.1097/00006454-200102000-00017>
- Klengel, T., Liang, W., Chaloupka, J., et al. (2005). Fungal adenylyl cyclase integrates CO₂ sensing with cAMP signaling and virulence. *Current Biology*, 15, 2021–2026.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.10.040>
- Knafler, H., Smaczynska-de II, W., LA, L., KK, N., Gow, A., & Ayscough, K. (2019). AP-2 dependent endocytic recycling of chitin synthase Chs3 regulates polarized growth in *Candida albicans*. *mBio*, 10, e02421–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02421-18>
- Kuhbacher, A., Burger, A., & Rupp, S. (2017). Interaction of *Candida* species with the skin. *Microorganisms*, 5, 32. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020032>
- La Fratta, I., Tatangelo, R., Campagna, G., Rizzuto, A., Franceschelli, S., Ferrone, A., & Pesce, M. (2018). The plasmatic and salivary levels of IL-1 β , IL-18, and IL-6 are associated with emotional difference during stress in young males. *Scientific Reports*, 8(1), 303.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21474-y>
- Lalla, R. V., Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D. J., Martof, A., Nicolatou-Galitis, O., Patton, L. L., Elting, L. S., Spijkervet, F. K., Brennan, M. T., & Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of

- Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(8), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>
- Lee, X., Gómez, L., Vergara, C., Astorga, E., Cajas, N., & Ivankovic, M. (2013). Asociación entre presencia de levaduras del género *Candida* y factores del paciente adulto mayor con y sin estomatitis protésica. *International Journal of Odontostomatology*, 7(2), 279-285. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2013000200018>
- Lewis, M., & Williams, D. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal*, 223(9), 675–681. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>
- Liang, S., Anderson, M. Z., Hirakawa, M. P., Wang, J., Frazer, C., Alaalm, L., Thomson, G., Ene, I. V., Bennett, R. J., & Sorrell, T. C. (2019). Hemizygoty enables a mutational transition governing fungal virulence and commensalism. *Cell Host & Microbe*, 25(3), 418–431.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.005>
- Lin, C.-J., & Chen, Y.-L. (2018). Conserved and divergent functions of the cAMP/PKA signaling pathway in *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal of Fungi*, 4(2), 68. <https://doi.org/10.3390/jof4020068>
- Lipke, P. N., Garcia, M., Alsteens, D., Ramsook, C. B., Klotz, S. A., & Dufrene, Y. F. (2012). Strengthening relationships: Amyloids create adhesion nanodomains in yeasts. *Trends in Microbiology*, 20(2), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.10.002>
- Lippitz B. E. (2013). Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *The Lancet. Oncology*, 14(6), e218–e228. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70582-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70582-X)

- Liu, Y., & Filler, S. (2011). *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin. *Eukaryotic Cell*, 10(2), 168–173. <https://doi.org/10.1128/EC.00279-10>
- Lo, H. J., Kohler, J., DiDomenico, B., et al. (1997). Nonfilamentous *Candida albicans* mutants are avirulent. *Cell*, 90(5), 939–949. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80358-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80358-X)
- Lomeli, S., Valentin, E., Varela, J., Alvarez, M., Sanchez, K., Ramos, M., & Andrade, J. (2019). *Candida* spp. determination and Th1/Th2 mixed cytokine profile in oral samples from HIV+ patients with chronic periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 10, 1465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01465>.
- Lona, J. M. F., Martínez, M. S., Alarcón, G. V., Rodas, A. B., & Bello, J. R. (2013). El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: Biología molecular y genética. *Gaceta médica de México*, 149(5), 521-530. https://anmm.org.mx/GMM/2013/n5/GMM_149_2013_5_521-530.pdf
- Lu, Y., Su, C., Wang, A., et al. (2011). Hyphal development in *Candida albicans* requires two temporally linked changes in promoter chromatin for initiation and maintenance. *PLoS Biology*, 9, e1001105. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001105>
- Luo, G., Samaranayake, L., & Yau, J. (2001). *Candida* species exhibit differential in vitro hemolytic activities. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(8), 2971–2974. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.8.2971-2974.2001>
- Maidan, M., De Rop, L., Serneels, J., Exler, S., Rupp, S., Tournu, H., & Van Dijck, P. (2005). The G protein-coupled receptor Gpr1 and the G α protein Gpa2 act through the cAMP-protein kinase A pathway to induce morphogenesis in *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 16(4), 1971–1986. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-09-0780>
- Mak, J. K. L., McMurran, C. E., Kuja-Halkola, R., Hall, P., Czene, K., Jylhävä, J., & Hägg, S.

(2023). Clinical biomarker-based biological aging and risk of cancer in the UK

Biobank. *British journal of cancer*, 129(1), 94–103. <https://doi.org/10.1038/s4141602302288-w>

Martinez, A., Silva, I., Berti, S., Gandra, R., Rosa, E., Johann, A., & Couto Souza, P. (2020). Late oral complications caused by head and neck radiotherapy: Clinical and laboratory study.

Journal of Oral & Maxillofacial Research, 11(3), e3.

<https://doi.org/10.5037/jomr.2020.11303>

Mayer, F., Wilson, D., & Hube, B. (2017). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4, 119-128. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>

Mba, I., & Nweze, E. (2020). Mechanism of *Candida* pathogenesis: Revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(10), 1797-1819.

<https://doi.org/10.1007/s10096-020-03912-w>

Min, K., Ichikawa, Y., Woolford, C. A., & Mitchell, A. P. (2016). *Candida albicans* gene deletion with a transient CRISPR-Cas9 system. In M. J. Imperiale (Ed.), *mSphere*, 1(3), e00130-16.

<https://doi.org/10.1128/mSphere.00130-16>

Ministerio de la Protección Social. (2008). *Resolución 2378 de 2008: Por la cual se establecen los requisitos para la investigación con medicamentos y productos biológicos*. <https://www.ins.gov.co/Normatividad/Resoluciones/RESOLUCION%202378%20DE%202008.pdf>

MinSalud. (2024). ¡Detección temprana sí y bien hecha! Día Internacional de la Lucha contra el Cáncer de Mama. Boletín de Prensa No 145-2024.

<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/dia-internacional-de-la-lucha-contra-el-cancer-demama.aspx#:~:text=Según Infocáncer%2C 10 de cada,Colombia padecen cáncer de mama>

- Monge, R., Román, E., Nombela, C., & Pla, J. (2006). The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiology*, 152(4), 905–912. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28616-0>
- Mora, C., Tittensor, D., Adl, S., Simpson, A., & Worm, B. (2011). ¿Cuántas especies hay en la Tierra y en el océano? *PLoS Biology*, 9(8), e1001127. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001127>
- Mora, M. (2011). Reconocimiento y bloqueo de células de inmunidad innata por *Candida albicans* Chitin. *Infection and Immunity*, 79, 1961–1970. Recuperado de <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/1693>
- Moreno, E., Galán, M., Zhu, W., Fernández, E., d'Enfert, C., Filler, S., & Veiga, E. (2009). *Candida albicans* internalization by host cells is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Cellular Microbiology*, 11(8), 1179–1189. <https://doi.org/10.1111/j.14625822.2009.01319.x>
- Moyes, D., Runglall, M., Murciano, C., Shen, C., Nayar, D., Thavaraj, S., Kohli, A., Islam, A., Mora, H., & Challacombe, S. (2010). A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* in epithelial cells. *Cell Host & Microbe*, 8, 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.08.002>
- Moyes, D., Wilson, D., Richardson, J., Mogavero, S., Tang, S., Wernecke, J., Höfs, S., Gratacap, R., Robbins, J., Runglall, M., et al. (2016). Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 532, 64–68. <https://doi.org/10.1038/nature17625>
- Mun, M., Yap, T., Alnuaimi, A., Adams, G., & McCullough, M. (2016). Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Australian Dental Journal*, 61, 190–195. <https://doi.org/10.1111/adj.12335>

- Muñoz, M., Sumaria, N., Pennington, D., & Silva, B. (2017). Thymic determinants of gamma delta T cell differentiation. *Trends in Immunology*, 38, 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.007>
- Murciano, C., Moyes, D., Runglall, M., Tobouti, P., Islam, A., & Hoyer, L. (2012). Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS ONE*, 7, e33362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033362>
- Naglik, J. R., Challacombe, S. J., & Hube, B. (2003). *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(3), 400–428. <https://doi.org/10.1128/membr.67.3.400-428.2003>
- Naglik, J., Gaffen, S., & Hube, B. (2019). Candidalysin: Discovery and function in *Candida albicans* infections. *Microbiology*, 52, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.002>
- Naglik, J., Richardson, J., & Moyes, D. (2014). *Candida albicans* pathogenicity and epithelial immunity. *PLoS Pathogens*, 10(1), e004257. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004257>
- Neil, A. R., Frank, L., Van, de V., & Alistair, J. P. B. (2012). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10, 112–122. <https://www.nature.com/articles/nrmicro2711>
- Nguyen, K. G., Vrabel, M. R., Mantooth, S. M., Hopkins, J. J., Wagner, E. S., Gabaldon, T. A., & Zaharoff, D. A. (2020). Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 11, 575597. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575597>
- Nikou, S., Kichik, N., Brown, R., Ponde, N., Ho, J., Naglik, J., & Richardson, J. (2019). *Candida albicans* interactions with mucosal surfaces during health and disease. *Pathogens*, 8(2), 53. <https://doi.org/10.3390/pathogens8020053>

- Nishii, M., Soutome, S., Kawakita, A., Yutori, H., Iwata, E., Akashi, M., Hasegawa, T., Kojima, Y., Funahara, M., Umeda, M., & Komori, T. (2020). Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: A retrospective multicenter study of 326 patients. *Supportive Care in Cancer*, 28(3), 1069-1075. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04885-z>
- Noble, S. M., Gianetti, B. A., & Witchley, J. N. (2017). *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews Microbiology*, 15(2), 96–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.157>
- Nucci, M., & Anaissie, E. (2001). Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clinical Infectious Diseases*, 33(12), 1959–1967. <https://doi.org/10.1086/323759>
- Organización Internacional de Normalización. (2022). *ISO 15189:2022: Laboratorios médicos – Requisitos para la calidad y la competencia*. [https://www.intedya.com/internacional/73/consultoria-iso-151892022-laboratoriosclinicos-requisitos-para-la-calidad-y-la-competencia.html#:~:text=y%20la%20competencia-.Descripci%C3%B3n,COMPETENCIA%20de%20los%20laboratorios%20m%C3%](https://www.intedya.com/internacional/73/consultoria-iso-151892022-laboratoriosclinicos-requisitos-para-la-calidad-y-la-competencia.html#:~:text=y%20la%20competencia-.Descripci%C3%B3n,COMPETENCIA%20de%20los%20laboratorios%20m%C3%20)
- Panariello, B., Klein, M., Pavarina, A., & Duarte, S. (2017). Inactivation of genes TEC1 and EFG1 in *Candida albicans* influences extracellular matrix composition and biofilm morphology. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1385372. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1385372>

- Park, H., Myers, C., Sheppard, D., Phan, Q., Sanchez, A., Edwards, J., & Filler, S. (2005). Role of the fungal Ras-protein kinase A pathway in governing epithelial cell interactions during oropharyngeal candidiasis. *Cellular Microbiology*, 7(4), 499–510. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00476.x>
- Patel M. (2022). Oral Cavity and Candida albicans: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 11(3), 335. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030335>
- Pavlova A, Sharafutdinov I. (2020). Recognition of Candida albicans and Role of Innate Type 17 Immunity in Oral Candidiasis. *Microorganisms*. 8(9):1340. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091340>
- Pellon A, Sadeghi D, Moyes D. (2020). New Insights in Candida albicans Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 10(81). Available from: [doi:10.3389/fcimb.2020.00081](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00081)
- Pereiro, M., Gómez-Bernal, S., Rodríguez-Pazos, L., & Toribio, J. (2010). Micosis más frecuentes en inmunodeprimidos. *Piel*, 25(2), 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2009.09.007>
- Pesce, M., Ferrone, A., Rizzuto, A., Tatangelo, R., Iezzi, I., Ladu, S., & Grilli, A. (2014). The SHP1 expression is associated with cytokines and psychopathological status in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 41, 251260 <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.008>
- Phan, Q., Myers, C., Fu, Y., Sheppard, D., Yeaman, M., Welch, W., Ibrahim, A., Edwards, J., & Filler, G. (2007). Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biology*, 5(3), e64. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050064>

- Pico, J., Avila, A., & Naccache, P. (1998). Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist*, 3, 446-451
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10388137/>
- Pinilla, G., Muñoz, E., Navarrete, J., Muñoz, J., Constanza, L., Lindarte, C., Molano, D., & Montes, J. (2018). *Candida albicans* resistance mechanisms, tools for its analysis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 38(3), 86-92.
<https://pure.urosario.edu.co/es/publications/candida-albicans-resistence-mechanismstools-for-its-analysis>
- Prado N, Bonan R, da Silva Leonel A. (2020). Awareness on oral cancer among patients attending dental school clinics in Brazil. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 25(1): e89. Available from: doi: [10.4317/medoral.23207](https://doi.org/10.4317/medoral.23207)
- Presidencia de la República de Colombia. (2013). *Decreto 1377 de 2013: Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 de 2012 y se dictan otras disposiciones*.
<https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=53646>
- Price, M., Wilkinson, I., & Gentry, L. (1982). Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia: Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 20(1), 714. <https://doi.org/10.1080/00362178285380031>
- Quintana, S., Sjöström, P., Baldeón, G., Arias, D., Calderón, M., & Herrera, A. (2017). Genome of *Candida albicans* and drug resistance. *Salud Uninorte*, 33(3), 438-450.
<https://www.redalyc.org/pdf/817/81753881018.pdf>
- Ramla S, Sharma V, Patel M. (2016). Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Support Care Cancer*. 24(6): 2429 -2436.
<https://doi.org/10.1007/s00520-015-3035-8>

- Rauceo, J., De Armond, R., Otoo, H., Kahn, P., Klotz, S., Gaur, N., & Lipke, P. (2005). Threoninerich repeats increase fibronectin binding in the *Candida albicans* adhesin Als5p. *Eukaryotic Cell*, 5(10), 1664–1673. <https://doi.org/10.1128/EC.00120-06>
- Rauceo, J., Gaur, N., Lee, K., Edwards, J., Klotz, S., & Lipke, P. (2004). Global cell surface conformational shift mediated by a *Candida albicans* adhesin. *Infection and Immunity*, 72(9), 4948–4955. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.4948-4955.2004>
- Real academia española (2023). *Diccionario de americanismos*. Asociación de Academias de Lengua Española. <https://dle.rae.es/microbiota?m=form>
- Rebolledo M, Sánchez M. (2018). Oral pathogen Candida in patients under antineoplastic therapies. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*. 30(1): 92-104. Available from: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v30n1a9>
- Rebolledo Cobos, M., Sanchez Molina, M., Bettín Martínez, A., Mosquera Cárdenas, H., & Lozano
- Gómez, A. (2020). Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. *Revista cubana de estomatología*, 57(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072020000100004&script=sci_arttext&tlng=pt
- Richardson, J. P., et al. (2017). Candidalysin drives epithelial signaling, neutrophil recruitment, and immunopathology at the vaginal mucosa. *Infection and Immunity*, 86, e00645-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00645-17>
- Richardson, J., Mogavero, S., Moyes, D., Blagojevic, M., Krüger, T., Verma, A., & Naglik, J. (2018). Processing of *Candida albicans* Ecelp is critical for candidalysin maturation and fungal virulence. *MBio*, 9(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02178-17>
- Rivera, L., Ramos, A., & Desgarennes, C. (2005). Factores de virulencia en *Candida* sp.

Dermatología Revista Mexicana, 49(1), 12–27.

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482000000100004 Rose-

John S. (2012). IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the proinflammatory activities of IL-6. *International journal of biological sciences*, 8(9), 1237–1247. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>

Rosentul, D., Delsing, C., Jaeger, M., Plantinga, T., Oosting, M., Costantini, I., Venselaar, H., Joosten, L., van der Meer, J., Dupont, B., et al. (2014). Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Frontiers in Microbiology*, 5, 483. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00483>

Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S., et al. (2010). Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, 32, 681–691. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.001>

Sánchez-Molina, M., Rebolledo-Cobos, M., Filott-Tamara, M., Vilorio, S., & Bettín-Martínez, A. (2023). Diversidad de especies de *Candida* recuperadas de la cavidad bucal de pacientes oncológicos en Barranquilla, Colombia *Candida* spp bucal y cáncer. *Revista argentina de microbiología*, 55(1), 71-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2022.05.011>.

Salvatori, O., Puri, S., Tati, S., & Edgerton, M. (2016). Inmunidad innata y saliva en enfermedades orales mediadas por *Candida albicans*. *Journal of Dental Research*, 95, 365-371. <https://doi.org/10.1177/0022034515625222>

Samaranayake, L. P., & Parahitiyawa, N. B. (2014). Medicina y patología oral. Una guía para el diagnóstico y el tratamiento. En W. Tilakaratne (Ed.), *Infecciones de la mucosa oral* (pp.

xx-xx). Jaypee Brothers Medical Publishers.

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300005

Satpati, S., Manohar, K., Acharya, N., & Dixit, A. (2017). Comparative molecular dynamics studies of heterozygous open reading frames of DNA polymerase eta (η) in pathogenic yeast *Candida albicans*. *Scientific Reports*, 7(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/srep41087>

Schaller, M., Borelli, C., Korting, H., & Hube, B. (2005). Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*, 48(6), 365–377. <https://doi.org/10.1111/j.14390507.2005.01165.x>

Schelenz, S., Abdallah, S., Gray, G., Stubbings, H., Gow, I., Baker, P., et al. (2011). Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head and neck, and solid tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40(1), 83-89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00937.x>

Schofield, D., Westwater, C., Warner, T., & Balish, E. (2005). Differential *Candida albicans* lipase gene expression during alimentary tract colonization and infection. *FEMS Microbiology Letters*, 244(2), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.01.032>

Schönherr, F., Sparber, F., Kirchner, F., Guiducci, E., Trautwein-Weidner, K., Gladiator, A., Sertour, N., Hetzel, U., Le, G., & Pavelka, N. (2017). The intraspecies diversity of *Candida albicans* triggers qualitatively and temporally distinct host responses that determine the balance between commensalism and pathogenicity. *Mucosal Immunology*, 10(5), 1335-1350. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.2>

Scully, C., & Giovanni, L. (2021). Oral Candidosis. *European Association of Oral Medicine*. Retrieved February 14, 2021, from http://www.eaom.eu/pdf/content/oral_candidosis.pdf

- Shapiro, R. S., Uppuluri, P., Zaas, A. K., Collins, C., Senn, H., Perfect, J. R., & Cowen, L. E. (2009). Hsp90 orchestrates temperature-dependent *Candida albicans* morphogenesis via Ras1-PKA signaling. *Current Biology*, 19(8), 621–629. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.03.017>
- Sherrington, S., Sorsby, E., Mahtey, N., Kumwenda, P., Lenardon, M., Brown, I., et al. (2017). Environmental pH adaptation of *Candida albicans* induces cell wall remodeling and enhances innate immune recognition. *PLoS Pathogens*, 13, e1006403. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006403>
- Siachoque, H., Ibáñez, M., Chuaire, L., García, O., Guzmán, A., & Flórez, L. (2005). Determination Of Interleukine-10 In Cancer Patients In Stages Iii And Iv Treated With Dexamethasone. *Revista Ciencias de la Salud*, 3(2), 148-155. <https://www.redalyc.org/pdf/562/56230205.pdf>
- Simonetti, N., Strippoli, V., & Cassone, A. (1974). Yeast-mycelial conversion induced by N-acetyl-D-glucosamine in *Candida albicans*. *Nature*, 250, 344–346. <https://doi.org/10.1038/250344a0>
- Sinha, I., Wang, Y., Philp, R., Li, C., Yap, W., & Wang, Y. (2007). Cyclin-dependent kinases control septin phosphorylation in *Candida albicans* hyphal development. *Developmental Cell*, 13(3), 421–432. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.06.011>
- Smith, A., & Hickman, M. (2020). Host-induced genome instability rapidly generates phenotypic variation across *Candida albicans* strains and ploidy states. *mSphere*, 5(3), e00433-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00433-20>

Sroussi, H., Epstein, J., Bensadoun, R., Saunders, D., Lalla, R., Migliorati, C., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6, 2918-2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>

Su, C., Yu, J., & Lu, Y. (2018). Hyphal development in *Candida albicans* from different cell states. *Current Genetics*, 64(6), 1239–1243. <https://doi.org/10.1007/s00294-018-0845-5>

Sultan, A., Kong, E., Rizk, A., & Jabra-Rizk, M. (2018). El microbioma oral: una lección de coexistencia. *PLoS Pathogens*, 14, e1006719. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006719>

Sun, H., Chen, Y., Zou, X., Li, H., Yin, X., Qin, H., Liu, R., Yu, C., Li, Q., Yu, K., Han, X., Zou, J., Ge, C., & Han, L. (2016). Occurrence of oral *Candida* colonization and its risk factors among patients with malignancies in China. *Clinical Oral Investigations*, 20(3), 459-467. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1524-2>

Swidergall, M. (2019). *Candida albicans* at Host Barrier Sites: Pattern Recognition Receptors and Beyond. *Pathogens*, 8, 40. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010040>

Swidergall, M., & Filler, S. (2017). Oropharyngeal candidiasis: Fungal invasion and epithelial cell responses. *PLoS Pathogens*, 13(1), e1006056. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006056>

Swidergall, M., Khalaji, M., Solis, N., Moyes, D., Drummond, R., Hube, B., Lionakis, M., Murdoch, C., Filler, S., & Naglik, J. (2019). Candidalysin is required for neutrophil recruitment and virulence during systemic *Candida albicans* infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(9), 1477–1488. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz322>

- Swidergall, M., Solis, N., Lionakis, M., & Filler, S. G. (2018). Epha2 is an epithelial cell pattern recognition receptor for fungal beta-glucans. *Nature Microbiology*, 3, 53–61. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0059-5>
- Taff, H., Mitchell, K., Edward, J., & Andes, D. (2013). Mecanismos de resistencia a los fármacos de la biopelícula de *Candida*. *Future Microbiology*, 8, 1325-1337. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.101>
- Taff, H., Nett, J., Zarnowski, R., Ross, K., Sanchez, H., Cain, M. T., & Andes, D. (2012). A *Candida* biofilm-induced pathway for matrix glucan delivery: Implications for drug resistance. *PLoS Pathogens*, 8(8), e1002848. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002848>
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans* – The virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7, 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- Tarapan, S., Matangkasombut, O., Trachootham, D., Sattabanasuk, V., Talungchit, S., Paemuang, W., Phonyiam, T., Chokchaitam, O., Mungkung, O. O., & Lam-Ubol, A. (2019). Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Diseases*, 25(7), 1798-1808. <https://doi.org/10.1111/odi.13151>
- Taschdjian, C., Burchall, J., & Kozinn, P. (1960). Rapid identification of *Candida albicans* by filamentation on serum and serum substitutes. *AMA Journal of Diseases of Children*, 99, 212–215. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1960.02070030214011>
- Tejani, S., Sultan, A., Stojanov, I., & Woo, S. (2016). Candidal carriage predicts candidiasis during topical immunosuppressive therapy: A preliminary retrospective cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 122, 448-454. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.012>

- Teoh F. Pavelka N. (2016). How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients: current paradigm and future directions. *Pathogens*. 5(1); <https://doi.org/10.3390/pathogens5010006>
- Tsai, P., Yang, C., Chang, H., & Lan, C. (2011). Human antimicrobial peptide LL-37 inhibits adhesion of *Candida albicans* by interacting with yeast cell-wall carbohydrates. *PLoS ONE*, 6, e17755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017755>
- Tsui, C., Kong, E., & Jabra-Rizk, M. (2016). Patogénesis del biofilm de *Candida albicans*. *Pathogens and Disease*, 74. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw018>
- Ueta E, Tanida T, Yoneda K, Yamamoto T, Osaki T. (2001). Increase of Candida cell virulence by anticancer drugs and irradiation. *Oral Microbiol Immunol*. 16(4): 243-249. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302X.2001.160408.x>
- Vargas R, Navarro E. (2018). Incidencia y mortalidad por cáncer en Barranquilla, Colombia. 20082012. Colombia. Medellin. 49(1): 55-62. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3627>
- Vasquez, J., Ramirez, M., & Monsalve, Z. (2016). Update on molecular characterization for yeast of industrial interest. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 18(2), 129-139. <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v18n2.61530>
- Vila, T., Rizk, A., Sultan, A., & Jabra-Rizk, M. (2019). El poder de la saliva: antimicrobiano y más. *PLoS Pathogens*. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008058>
- Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.3390/jof6010015>

- Villa, S., Hamideh, M., Weinstock, A., Qasim, M., Hazbun, T., Sellam, A., Hernday, A., & Thangamani, S. (2020). Transcriptional control of hyphal morphogenesis in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research*, 20(1), foaa005. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa005>
- Wilharm, A., Tabib, Y., Nassar, M., Reinhardt, A., Mizraji, G., Sandrock, I., Heyman, O., Barros, J., Aizenbud, Y., Khalaileh, A., et al. (2019). Mutual interplay between IL-17-producing gamma delta T cells and microbiota orchestrates oral mucosal homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116, 2652–2661. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818812116>
- Willaert, R. G. (2018). Adhesins of yeasts: Protein structure and interactions. *Journal of Fungi*, 4(4), 119. <https://doi.org/10.3390/jof4040119>
- Williams, D. W., Jordan, R. P., Wei, X., Alves, C., Wise, M. J., Wilson, M. J., Lewis, M. A. (2013). Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *Journal of Oral Microbiology*, 5, 22434. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.22434>
- Wilson, D., Naglik, J., & Hube, B. (2016). The missing link between *Candida albicans* hyphal morphogenesis and host cell damage. *PLOS Pathogens*, 12(1), e1005867. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005867>
- Wisplinghoff, H., Ebbers, J., Geurtz, L., Stefanik, D., Major, E., Edmond, M. B., & Seifert, H. (2014). Nosocomial bloodstream infections due to *Candida spp.* in the USA: Species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(1), 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.005>
- Xie, J., Du, H., Guan, G., Tong, Y., Kourkoumpetis, T., Zhang, L., & Huang, G. (2012). Nacetylglucosamine induces white-to-opaque switching and mating in *Candida tropicalis*,

- providing new insights into adaptation and fungal sexual evolution. *Eukaryotic Cell*, 11(6), 773–782. <https://doi.org/10.1128/EC.00047-12>
- Xu, L., Lee, R., Fang, H., Wang, Y., Li, R., Zou, H., & Wang, Y. (2008). Bacterial peptidoglycan triggers *Candida albicans* hyphal growth by directly activating the adenylyl cyclase Cyr1p. *Cell Host & Microbe*, 4(1), 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.014>
- Yang, X., & Zheng, S. G. (2014). Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 13(6), 615–620. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.008>
- Yilmaz, S., Calikoglu, E. O., & Kosan, Z. (2019). for an Uncommon Neurosurgical Emergency in a Developing Country. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22, 1070–1077. <https://doi.org/10.4103/njcp.njcp>
- Zakikhany, K., Naglik, J., Schmidt, A., Holland, G., Schaller, M., & Hube, B. (2007). In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination. *Cellular Microbiology*, 9(12), 2938–2954. <https://doi.org/10.1111/j.14625822.2007.01009.x>
- Zhao, X., Daniels, K., Green, C. B., Oh, S., Yeater, K., Soll, D., & Hoyer, L. (2006). *Candida albicans* Als3p is required for wild-type biofilm formation on silicone elastomer surfaces. *Microbiology*, 152(8), 2287–2299. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28959-0>
- Zhu, W., Phan, Q. T., Boontheung, P., Solis, N. V., Loo, J. A., & Filler, S. G. (2012). EGFR and HER2 receptor kinase signaling mediate epithelial cell invasion by *Candida albicans* during oropharyngeal infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(35), 14194–14199. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117676109>

Zielinska K, Karczmarek B, Kwasniak K. (2020). IL-17A, IL-17F y TNF- α salivales se relacionan con el avance de la enfermedad en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo. *J Immunol Res*.

<https://doi.org/10.1155/2020/3928504>

Apendices



UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
PRIMER CLAUSTRO UNIVERSITARIO DE COLOMBIA
BUCARAMANGA
BRIGADA INSTRUCCIÓN - 2002. 1701



CONCEPTO ÉTICO

01742021-2217112021

Con la asistencia de los miembros permanentes del comité de ética de la Universidad Santo Tomás, Fr. Mauricio Galeano Rojas O.P. Vicerrector Académico y Presidente del CEBIC_USTA, Henry Alberto Riveros Rodríguez, Filósofo y abogado, Yudy Natalia Flórez Ordóñez, Ingeniera de Telecomunicaciones, doctora en Ingeniería Electrónica, Pascual Rueda Forero, Abogado y Economista, Mg propiedad intelectual y Gloria Cristina Aranzazu, Odontóloga, Esp. en Patología Oral y Medios Diagnósticos, quienes manifiestan no tener conflicto de interés y en desarrollo de la sesión del **17 de Noviembre de 2021**, se revisó el proyecto: **"Evaluación de cambios genotípicos y fenotípicos de candida albicans colonizante en cavidad bucal y de los niveles de citoquinas de colombianos con cáncer tratados con quimioterapia."**, Identificado con código **0174-2021**, sustentando por Marysol Sánchez Molina, quien además presentó la siguiente documentación: Proyecto, Carta de solicitud y consentimiento informado.

El Comité de Investigación y Ética de la Universidad Santo Tomás encuentra el mencionado proyecto ajustado a lo reglamentado en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de acuerdo con el capítulo 1 Art 5-16 y conforme a las exigencias internacionales: Helsinki 2000, Ginebra 1993 y 2002. Así mismo cumple con lo reglamentado en la ley 23 de 1982 sobre derechos de autor y la ley 44 de 1993. Pues es un trabajo en parte documental y que aplica el respeto a la autonomía para la evaluación y uso de documentos.

El Comité de Ética CEBIC-USTA al revisar la documentación, establece que el proyecto tiene una calidad técnica y científica, de los aspectos metodológicos y éticos lo que permite otorgar **aprobación sin restricción** y en consecuencia se entrega CONCEPTO ÉTICO como consta en acta No. 22 del 17 de noviembre de 2021 en Bucaramanga.

Atentamente,

Fr. Mauricio GALEANO ROJAS, O.P.
Vicerrector Académico Seccional
Presidente Comité de Ética CEBIC-USTA



Permiso de Publicación 0001 del 6 de agosto de 2002 - 907 900 037 3517-6

ISSN: 1692-7171 / E-ISSN: 2549-3434. Línea gratuita nacional: 01 8000 917004

CAMPUS BUCARAMANGA Carrera 10 No. 39 - 01

CAMPUS FLORIBAMANGA Carrera 17 No. 180 - 005 Km. 6 Subsector

CAMPUS PODEDADERA y Falsa Calandaria Km. 12 Subsector / CAMPUS EL LIRIO Km. 14 Subsector

www.ustabuco.edu.co

Publicaciones

1. **MARISOL SANCHEZ MOLINA, ALFONSO C BETTIN MARTINEZ, MARTHA LEONOR REBOLLEDO COBOS**, "Diversidad de especies de Candida recuperadas de la cavidad bucal de pacientes oncológicos en Barranquilla, Colombia". En: Colombia Revista Argentina de Microbiología ISSN: 1851-7617 ed: Elsevier. 22 fasc. 00056-6 p.1 - 8 ,**2022**, DOI: 10.1016/j.ram.2022.05.011.
2. **MARISOL SANCHEZ MOLINA, ALFONSO C BETTIN MARTINEZ**, "Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia.". En: Revista Cubana de Estomatología ISSN: 1561-297X ed: Editorial Ciencias Médicas v.57 fasc.1 p.1 - 14 ,**2020**.
3. **MARISOL SANCHEZ MOLINA, MARTHA LEONOR REBOLLEDO COBOS**, "Oral health status before, during and after antineoplastic treatment at a cancer institute in Barranquilla, Colombia.". En: Colombia Journal of Oral Research ISSN: 0719-2479 v.8 fasc. p.316 - 324 ,**2019**,DOI: 10.17126/joralres.2019.047.
4. **MARISOL SANCHEZ MOLINA**, "Candida patógena bucal en pacientes bajo terapias antineoplásicas". En: Colombia Revista Facultad De Odontología Universidad De Antioquia ISSN: 0121-246X ed: Editorial Universidad de Antioquia v.30 fasc.1 p.1 - 20 ,**2018**, DOI: 10.17533/udea.rfo.v30n1a9.
5. **MARTHA LEONOR REBOLLEDO COBOS, MARISOL SANCHEZ MOLINA**, "Cándida patógena bucal en pacientes bajo terapias antineoplásicas". En: Colombia Revista Facultad De Odontología Universidad De Antioquia ISSN: 2145-7670 ed: Universidad De Antioquia v.30 fasc.1 p.1 - 20 ,**2018**, DOI: 10.17533/udea.rfo.v30n1a9.

Características clínicas de los pacientes con cáncer sólido tratados con quimioterapia en los tiempos de seguimiento.

Las características clínicas relacionadas con el uso de medicamentos quimioterapéuticos y el estado de salud oral de los pacientes evaluados en los tiempos de seguimiento T0, T1 y T2 se analizaron considerando la evolución de los ciclos de quimioterapia, medicamentos citotóxicos y su impacto en la salud bucal, lo cual permitió conocer la condición clínica de los pacientes para establecer relaciones entre el progreso de los tratamientos oncológicos y las condiciones de salud oral, facilitando una comprensión integral de la población objeto de estudio durante los seguimientos. Se observó que los pacientes en T0 estaban bajo protocolos de premedicación antes de la quimioterapia, siendo el Ondasetron el fármaco más utilizado (55,56%). La dexametasona

fue el segundo medicamento más utilizado (22,22%), otros medicamentos como ranitidina (11,11%) y Folinato de calcio (8,33%) cumplen roles específicos en la protección gástrica y la mitigación de los efectos secundarios de ciertos agentes quimioterapéuticos, respectivamente.

En cuanto al nivel de exposición a tratamiento quimioterapéutico, el 63,89% de los pacientes fueron vírgenes de tratamiento oncológico en el momento inicial del estudio (T0). Este hallazgo indicó que la mayoría de los pacientes iniciaron la quimioterapia después de ser incluidos en el protocolo, lo cual proporciona una línea de base importante para analizar los efectos del tratamiento sobre la salud oral y la colonización por *C. albicans*. Por otro lado, 6 (16.67 %) pacientes ya habían recibido entre 1 y 3 ciclos de quimioterapia antes del T0, en los ciclos 4y 7 5(13.9 %) y entre ciclos 8 y10 solo 2 pacientes (5.56%), lo que pudo influir en su condición general y en el estado de su microbiota oral, destacando la importancia de evaluar los efectos acumulativos del tratamiento. Con respecto al uso de quimioterapia en contextos pre y postransplante, la frecuencia fue similar en ambos casos (2,78%). Se presento una baja frecuencia estos pacientes representan un grupo de especial interés debido a su elevada susceptibilidad a infecciones oportunistas como la colonización por *C. albicans*, dada su condición inmunosupresora.

Distribución de exposición a Quimioterapia de los pacientes incluidos en el estudio en T0

Ciclos de quimioterapia en T0	n (%)	Observación
Sin exposición	23(63.89)	2 pacientes reclutados después de recesión de tumor primario
Con exposición		1 paciente recibió QM después de trasplante de medula ósea. Leucemia
1 - 3 ciclos	6 (16.67)	1 paciente recibió QM después de trasplante de medula ósea. Leucemia
4 - 7 ciclos	5(13.9)	1 paciente recibió QM después de la recesión de tumor primario
8 -10 ciclos	2 (5.56)	
Total:	36 (100)	

Con relación a la distribución de los pacientes en distintos ciclos de quimioterapia durante los tiempos de seguimiento T1 y T2 de los pacientes colonizados por *C. albicans* en T0 con muestras en T1 y T2. Se pudo identificar en T1, los ciclos iniciales (ciclos 1 y 3) concentraron la mayor cantidad de pacientes 63.63%. En el Ciclo 4-8 el 36.36% se encontraban en el fase avanzada de ciclos de quimioterapia, lo que refleja que una parte significativa de la población apenas iniciaba el tratamiento en este tiempo de seguimiento. En T2, se observa un avance en el tratamiento quimioterapéutico, los 11 pacientes colonizados dan continuidad a la terapia oncológico y se mantienen los mismos porcentajes que en T1, pero en ciclos diferentes con una redistribución de los pacientes hacia ciclos más avanzados. En T2, la distribución de los pacientes refleja un progreso significativo en los ciclos de quimioterapia, con la mayoría (63,63%) en ciclos intermedios (3-4) y un porcentaje relevante (36,36%) en ciclos avanzados (6-8).

