



UADY
CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

PREVALENCIA DE *Candida* spp. EN PACIENTES
CON Y SIN SÍNDROME DE DOWN

Tesis presentada por:
AURORA DEL ROCIO ZAPATA GONZÁLEZ

En opción al Grado de:
MAESTRA EN ODONTOLOGÍA INFANTIL

Directoras:
MIE. ALICIA LEONOR PINZÓN TE
DRA. SANDRA ELENA HERNÁNDEZ SOLÍS

Mérida, Yucatán, Noviembre 2018



UADY
CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

PREVALENCIA DE *Candida* spp. EN PACIENTES
CON Y SIN SÍNDROME DE DOWN

Tesis presentada por:
AURORA DEL ROCIO ZAPATA GONZÁLEZ

En opción al Grado de:
MAESTRA EN ODONTOLOGÍA INFANTIL

Directoras:
MIE. ALICIA LEONOR PINZÓN TE
DRA. SANDRA ELENA HERNÁNDEZ SOLÍS

Mérida, Yucatán, Noviembre 2018



Mérida, Yucatán, 20 de noviembre de 2018

C. AURORA DEL ROCIO ZAPATA GONZÁLEZ

Con base en el dictamen emitido por sus Directoras y revisores, le informo que la Tesis titulada "**PREVALENCIA DE *Candida spp.* EN PACIENTES CON Y SIN SÍNDROME DE DOWN**", presentada como cumplimiento a uno de los requisitos establecidos para optar al Título de la Maestría en Odontología Infantil, ha sido aprobada en su contenido científico, por lo tanto, se le otorga la autorización para que una vez concluidos los trámites administrativos necesarios, se le asigne la fecha y hora en la que deberá realizar su presentación y defensa.

M. C. O. José Rubén Herrera Atoche
Jefe de la Unidad de Posgrado e Investigación

M.I.E. Alicia Leonor Pinzón Te
Directora de Tesis

Dra. Sandra Elena Hernández Solís
Directora de Tesis

M.O. Fernando Javier Aguilar Ayala
Revisor

Dr. Florencio Rueda Gordillo
Revisor

Artículo 78 del reglamento interno de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Aunque una tesis hubiera servido para el examen profesional y hubiera sido aprobada por el sínodo, solo su autor o autores son responsables de las doctrinas en ella emitidas.

Este trabajo se realizó en el Departamento de Microbiología y Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección de la Dra. Sandra Elena Hernández Solís. Los resultados presentados, son parte de los proyectos de investigación: “Caracterización de factores de virulencia y resistencia antifúngica de *Candida albicans* en relación a la colonización e infección bucodental de diferentes grupos de riesgo” con número de registro SISTPROY FODO-2016-0002 y “Relación de las características de la saliva con la severidad de caries dental en población pediátrica con síndrome de Down en Yucatán” con un número de registro FODO-2017-0005 a través del PAIIFO 2017.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecerles mis padres, que son el pilar y los motores de mi vida, por todo su apoyo y motivación, por guiarme en el buen camino con todos sus buenos consejos de vida, que con su amor y su cariño me enseñaron a seguir adelante, y poder alcanzar mis metas a pesar de todos los obstáculos.

A mi novio, al mejor compañero de vida, por apoyarme en estos días difíciles, por levantarme los ánimos y motivarme a seguir adelante, por hacerme ver la vida mejor y ayudarme a ser mejor persona.

Gracias a mis directoras de tesis, por guiarme en mi formación profesional y en la realización de ésta tesis, por motivarme a seguir adelante y enseñarme que nunca se termina de aprender. A mis revisores por la paciencia que me tuvieron y el tiempo que me brindaron.

Y a mis amigos, que pasaron conmigo buenos y malos momentos, que me sacaban de mi casa aun cuando había exámenes para reírnos un poco; me han enseñado que la vida no es nada si no hay gente buena que te rodee y te haga ser mejor.

INDICE

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
MATERIALES Y MÉTODOS	18
ASPECTOS ÉTICOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30
ANEXOS	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Oligonucleótidos utilizados para la identificación molecular de especies de <i>Candida</i> .	21
Tabla 2. Cultivos positivos a <i>Candida</i> en pacientes con y sin síndrome de Down.	23
Tabla 3. Distribución de las especies de <i>Candida</i> en pacientes con síndrome de Down.	24
Tabla 4. Distribución de las especies de <i>Candida</i> en pacientes sin síndrome de Down.	25

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.	35
Anexo 2. Cuestionario.	37

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Especies de *Candida* en el medio de cultivo CHROMagar
Candida. 24

Figura 2. Productos de la PCR en el gel de agarosa al 1.5%. L1: MPM, 25
L2, L4 y L6: *C. tropicali*, L3 y L5: *C. krusei*, L7, L8 y L9: *C. albicans*.

.

.

RESUMEN

Las levaduras del género *Candida* son frecuentemente encontradas en la cavidad bucal de individuos sanos y se considera un residente normal de la microbiota oral; sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos y con alteraciones anatómo-fisiológicas, como las personas con síndrome de Down, se favorece la colonización por *Candida* por lo que son susceptibles a padecer infecciones causadas por esta levadura.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de *Candida* spp., en la cavidad oral de pacientes con y sin síndrome de Down, para lo cual se estudiaron un grupo de 46 pacientes con síndrome de Down, 22 del sexo femenino y 24 del sexo masculino; y un grupo sin el síndrome (grupo control) con las mismas características de edad y sexo que el grupo con síndrome de Down.

La identificación de las especies de *Candida* se llevó a cabo mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) empleando oligonucleótidos específicos para cada especie. Para el análisis de los resultados se empleó la prueba estadística de asociación de variables Chi cuadrada.

Se encontraron prevalencias de *Candida* de 69.6% y del 15.2, en los pacientes con y sin síndrome de Down, respectivamente. La especie de *C. albicans* fue la que mayor prevalencia tuvo en ambos grupos con el 47.8% en el grupo con síndrome de Down, y el 10.8% en los pacientes sin el síndrome. Otras especies encontradas en el grupo con síndrome de Down fueron, *C. tropicalis* (13.0%) y *C. krusei* (2.2%). En los pacientes sin el síndrome, se encontró además de la especie *C. albicans*, la especie *C. tropicalis* (2.2%).

Se observó una asociación entre la colonización de *Candida* spp en la cavidad bucal y el síndrome de Down.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los pacientes con Síndrome de Down (SD) presentan ciertas complicaciones médicas y características estomatológicas específicas, las cuales tienen relación directa con la salud oral. Las alteraciones anatómo-fisiológicas propias de la cavidad oral y el compromiso del sistema inmunológico en estos pacientes, los hacen más susceptibles a presentar infecciones por *Candida*.

Candida es una levadura comensal que puede encontrarse formando parte de la microbiota bucal y que, en algunas circunstancias, en hospederos susceptible es capaz de causar infecciones superficiales o sistémicas, lo que genera un problema de salud pública dada las complicaciones en el tratamiento en este grupo de pacientes. Esta levadura posee diversos factores de virulencia entre los que se encuentran su capacidad de adherencia al hospedero, secreción de enzimas hidrolíticas, cambio de fenotipo y formación de biopelículas.

Existen pocos estudios acerca de la prevalencia de *Candida* en pacientes con síndrome de Down y la mayoría se ha centrado en la especie de *C. albicans*, sin reportar a las demás especies de *Candida*. Cabe señalar que, las técnicas empleadas en estos estudios son técnicas microbiológicas y muy pocos trabajos han realizado procedimientos moleculares para la establecer la presencia de las especies de *Candida*.

Debido a la susceptibilidad de los pacientes con síndrome de Down a las infecciones por *Candida* y a la escasez de estudios, surge la necesidad de conocer la presencia de las principales especies que comprenden este género, con el propósito de conocer más acerca de su epidemiología en este grupo de pacientes. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de *Candida* spp en la cavidad oral de pacientes con y sin síndrome de Down?

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SINDROME DE DOWN

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 fue descrito por primera vez por John Langdon Down; es una condición genética que se clasifica como una discapacidad mental de tipo intelectual (1,2). Es la alteración cromosómica más frecuente en los niños, con una incidencia de alrededor de 1: 3,300 a 1: 2,000 en la población en general (1,3).

1. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE DOWN

La etiología de esta alteración genética se desconoce, aunque la literatura menciona que podría ser de origen multifactorial (4).

En la mayoría de los casos de SD es causado por un error aleatorio en la división celular que ocurre durante la formación del óvulo de la madre o del espermatozoide del padre. Debido a este error, cuando ocurre la fecundación, el embrión tiene un tercer cromosoma 21 adicional, o “trisomía 21”. No se cree que el síndrome de Down sea un resultado de la conducta de los padres o el medio ambiente (5).

2. TIPOS DE SÍNDROME DE DOWN

El SD puede presentarse de tres maneras diferentes: trisomía libre del cromosoma 21, mosaicismo o translocación (4):

2.1 Trisomía libre o no disyunción

Es el tipo más común con aproximadamente el 95% de los casos. Esta alteración genética (aportación de 47 en vez de 46 cromosomas) tiene lugar al inicio del proceso de la reproducción celular, dando como resultado células iguales a sí mismas, es decir, con 47 cromosomas, produciéndose así el nacimiento de un niño con SD (4).

2.2 Translocación cromosómica

Se presenta entre el 3% y 4% de los casos, el cromosoma 21 extra o un fragmento de este se encuentra "pegado" a otro cromosoma (generalmente al cromosoma 14). Sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la dotación genética de este cromosoma (6). En la mitad de estos casos, la madre o el padre son portadores del cromosoma 21 extra, si bien en forma "balanceada" u oculta, con lo que no son personas en las que se manifiesta este síndrome (4).

2.3 Mosaico

Es la forma menos frecuente que va de 1 a 2% de las personas con trisomía 21. La no disyunción ocurre después de fecundado el óvulo y ya iniciado el proceso de división celular, dando lugar a células con 46 cromosomas y células con 47 cromosomas. El porcentaje de células trisómicas puede abarcar desde unas pocas a casi todas, según el momento en que se haya producido la segregación anómala de los cromosomas (4).

Los niños con trisomía 21 tienen particularidades sistémicas, mentales y sociales, así que el cuidado de la salud oral debe ser siempre específico y multidisciplinar (7).

3. MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

3.1 Sistema óseo

Presentan malformaciones esqueléticas, pueden presentar subluxación atlanto-axoidea, luxación de las caderas uni o bilateral, escoliosis, luxación recidivante de rótula, a causa de la hiperlaxitud de los músculos (4).

3.2 Sistema muscular

La hipotonía muscular generalizada es un signo específico del síndrome en el recién nacido, ésta se asocia a una alteración generalizada del crecimiento óseo. Estos pacientes pueden presentar hiperlaxitud ligamentosa, inestabilidad atlanto-axial (12%) inestabilidad de la espina cervical (12 - 20%), por lo cual los odontólogos deben tener cuidado en maniobras que impliquen extensión cervical (4).

3.3 Sistema circulatorio

Alteraciones hematopoyéticas con susceptibilidad del 10 al 30% a leucemia, el 80% linfocítica y el 10% no linfocítica; neutrofilia 80%, trombocitopenia 66% y policitemia 34%. Las alteraciones cardiovasculares se presentan en un 35-60% (4). Entre las alteraciones cardiovasculares las más frecuentes son los defectos septales ventriculares, comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), persistencia del conducto arterioso (PDA), tetralogía de Fallot (TF), y ductos arteriosos (8). El defecto cardíaco más común es el canal atrioventricular completo, que es casi exclusivo de estos pacientes, que representan hasta el 80% de todos los casos diagnosticados (4,8). El no reconocimiento de estos defectos precozmente puede tener serias consecuencias (8).

3.4 Sistema digestivo

Estos pacientes pueden presentar atresia de esófago u del duodeno, fístulas traqueo-esofágicas, estenosis de píloro, reflujo gastroesofágico, malformaciones ano rectales, megacolon agangliónico y enfermedad celiaca (7).

3.5 Sistema excretor o urinario

Pueden presentar la perforación del ano, enfermedad de Hirschsprung, estreñimiento crónico, enfermedad celíaca, obstrucción uretral anterior, displasia quística renal, hidronefrosis, hidrouréter, hipospadias, válvulas de uretra posterior, síndrome de Prune Belly, agenesia renal y la enfermedad de Crohn suelen manifestarse entre los 2 y los 11 años (9).

3.6 Sistema nervioso

En el primer período de vida se produce una reducción en las neuronas corticales y dificultades en neurotransmisión. Presentan dificultades en memoria reciente y de largo plazo, retraso psicomotor, del habla y del aprendizaje; déficit en las funciones sensoriales como alteraciones visuales y auditivas que limitan la entrada de información al cerebro provocando respuestas más pobres. Pueden presentar alteraciones del tipo de

crisis convulsivas, síndrome de West, espasmos infantiles, conducta hiperquinética y rasgos de autismo (4, 8).

3.7 Sistema linfático

Este retraso es más acusado en la adolescencia, por disminución del pico de crecimiento puberal y en la primera infancia. La coexistencia de enfermedades asociadas, algunas de ellas más frecuentes en el SD pueden agravar el retraso del crecimiento. Existe un subgrupo de pacientes con Hipotiroidismo (15%) y poco frecuente Hipertiroidismo. También pueden presentar alteraciones endocrinológicas por hipertrofia de los ganglios linfáticos como la enfermedad de Hirschsprung al existir una sección agangliónica (4, 9).

3.8 Sistema hormonal

Presentan hipo crecimiento, tendencia al sobrepeso y obesidad. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son la de la función tiroidea, en especial diabetes mellitus asociado al hipotiroidismo (10).

3.9 Sistema respiratorio

Presentan problemas respiratorios asociados con hospitalizaciones, ya que estos niños presentan diferentes grados de alteración inmunitaria. Unas de las infecciones más severas con afección de vías bajas son la bronquitis, bronquiolitis y la neumonía (11). Otras son la enfermedad vascular pulmonar y la enfermedad pulmonar quística (12).

4. MANIFESTACIONES EN CABEZA Y CUELLO

Algunas características físicas de este síndrome son: el rostro plano y ancho, los ojos inclinados hacia arriba y con el pliegue hendidura palpebral oblicua con el canto externo más elevado que el interno, manchas de Brushfield en el iris, miopía y astigmatismo; pabellones auriculares pequeños, redondos y mal formados, cuello corto. El recién nacido afectado es propenso a tener una tercera fontanela, ictericia funcional prolongada y frecuentemente aparece “cutis marmóreo” (6,13-16).

Entre las características de la cabeza del paciente con SD se encuentran anomalías craneofaciales como la braquicefalia, microcefalia variable con fontanelas grandes y de cierre tardío, aplanamiento occipital, hipoplasia o aplasia de senos frontales, micrognatia con puente nasal bajo y aplanado; tendencia a la presencia de pliegues epicánticos internos y tercio medio facial hipoplásico (4,15).

Los huesos temporales muestran anormalidades en el oído externo y medio y un retardo en el desarrollo del oído interno, hiperqueratosis, xerosis, dermatitis seborreica, y el cutis marmorata (16).

5. MANIFESTACIONES ESTOMATOLÓGICAS

5.1 Tejidos blandos

El niño con SD presenta una gran prevalencia de enfermedad periodontal, cuyos inicios suelen ser a temprana edad, otra elevada incidencia es la presencia de gingivitis ulceronecrosante aguda en la que se observa en las papilas interdentarias ulceradas y con una capa grisácea (17).

Manifiestan hipotonía de la musculatura orofacial, labio superior corto, comisura labial descendida, labio inferior evertido y hábito de la boca abierta, por ello la semimucosa labial presenta frecuente queilitis angular; lengua escrotal, geográfica, fisurada y/o con hipertrofia de papilas; en el paladar blando se observa la mucosa palatina congestiva debido a la respiración bucal; macroglosia verdadera o relativa, con o sin protusión de la misma (contribuye a la formación de diastemas). Diastasis linguales, hipotonía de los músculos peribucales e hiperlaxitud de las articulaciones, paladar atrésico y paladar en escalón. La disfunción lingual retrasa el desarrollo funcional, paladar y labio fisurado y úvula bífida (4,18,19).

5.2 Órganos dentarios

Presentan alteraciones características en su forma y tamaño, como microdoncia, geminación, fusión, el taurodontismo es muy frecuente, dientes conoides, mayor incidencia amelogénesis imperfecta, hipoplasia adamantina, hipodoncia, agenesias de tercer molar, incisivo lateral y segundo premolar, con mayor preponderancia en el

maxilar superior, retraso en la erupción dentaria, doble hilera de dientes y maloclusión. Dientes supernumerarios (con mayor prevalencia en el maxilar superior) y anodoncia (4,17).

5.3 Oclusión

Los problemas oclusales son muy variados: hipoplasia maxilar respecto a la mandíbula, maloclusión debido al prognatismo relativo, mordida cruzada posterior, mordida abierta y apiñamiento dental anterior. El prolapso lingual favorece la eversión del labio inferior; esta posición lingual podría favorecer la aparición de fisuras labiales en el labio inferior, con mayor frecuencia en las mujeres, por tener un epitelio más delgado, y en aquellos afectados mayores de 20 años (15).

5.4 Hábitos parafuncionales

5.4.1. Succión digital: deforma la oclusión y la musculatura facial. En el SD la succión digital es bastante frecuente (4).

5.4.2 Respiración bucal: La posición baja de la lengua facilita la respiración bucal, el velo del paladar se aleja de lengua y los labios se separan. Esta es la causa indirecta de mordidas abiertas y maloclusiones clase II (4,16).

5.4.3. Bruxismo: Existen algunas teorías sobre la etiología del bruxismo, el estado de ansiedad del paciente, maloclusión dental, sistema nervioso o la acción de algunos neurotransmisores. En el caso del paciente con SD reúne todos los factores antes mencionados, como ansiedad crónica, maloclusión dental, problemas de la articulación temporomandibular (ATM) y subdesarrollo del control nervioso (4).

5.4.4 Deglución atípica: Cuando existe incompetencia labial o no existe un sellado labial óptimo se desarrolla la deglución atípica, la lengua se adelanta para crear un sellado anterior, contactando el labio inferior. La deglución atípica se asocia a una mordida abierta anterior (4).

5.5 Saliva

Entre 700 y 800 ml de saliva son secretados diariamente. La saliva tiene como función limpiar la cavidad oral de bacterias y residuos alimenticios, también participa como amortiguador en los cambios ácidos y bases que hay en el pH salival, funciona como antibacterial, antiviral y antimicótico; y proporciona iones para la remineralización de los dientes (20).

Su secreción es muy compleja; su composición consiste en secreciones de las glándulas salivales mayores y menores, componentes de origen no salival como lo es el líquido crevicular, células de la sangre, bacterias y sus productos bacterianos, células epiteliales descamativas y secreciones bronquiales. Su composición se divide en electrolitos y proteínas, y entre sus proteínas se encuentran: las ricas en prolina, ricas en histidina, esteaterina, amilasa, mucina, peroxidasa, lactoferrina, lisozima y la IgA secretora (21).

La saliva de las personas con SD presenta un pH elevado y aumento en el contenido de sodio, calcio, ácido úrico y bicarbonato, con una velocidad de secreción disminuida, lo cual los hace especialmente susceptibles a padecer caries y problemas periodontales (4,16-18).

En cuanto a los niveles de inmunoglobulina A, constituye aproximadamente el 15% de las inmunoglobulinas séricas y predomina en su forma secretora (IgAs) en la saliva, lágrimas, sudor, secreciones bronquiales e intestinales, leche humana y calostro (22,23).

El intervalo de referencia normal para la IgA salival es entre 4.26 a 11.34 mg/dl, para un rango de edades entre 1 y 60 años. Esto está relacionado con la tasa de flujo salival, factores hormonales, estados emocionales, edad, dieta, actividad física y condiciones genético-ambientales (24).

En los pacientes con SD, las alteraciones orales que presentan, la respuesta inmune y las dificultades mecánicas al realizar la higiene oral provocan una gran proliferación de placa dental, lo cual puede contribuir al incremento de la concentración de microorganismos como las levaduras del género *Candida* (16-18).

GÉNERO *Candida*

Las levaduras del género *Candida*, son frecuentemente encontradas en la boca de los individuos sanos y se consideran residentes normales de la microbiota oral (25). En circunstancias normales, estos microorganismos actúan como comensales de la mucosa predominantemente del tracto gastrointestinal de la mayoría de la población humana. Esta levadura es controlada por la microbiota normal, la barrera epitelial y el sistema inmune innato del hospedero (26). Sin embargo, por su naturaleza oportunista, es capaz de causar infecciones cuando existen condiciones propias del hospedero que lo predispongan (27).

Dentro de la cavidad oral, la *Candida* comúnmente coloniza la superficie lingual, paladar y la mucosa oral; también puede colonizar la placa subgingival en individuos con periodontitis. Se ha reportado que el número de levaduras en los sacos periodontales es similar al de algunas bacterias periodontopatógenas, lo que sugiere que estas levaduras cumplen un rol en la patogénesis de la enfermedad periodontal (28).

De las especies de *Candida* aisladas en el ser humano, *C. albicans* es la más prevalente y puede causar un amplio espectro de enfermedades que incluyen infecciones a la piel, mucosas y sistémicas (26,27).

Diversos factores de virulencia han sido propuestos en la patogenicidad de las especies de *Candida*, siendo los más importantes la adhesión a las superficies del hospedero, la secreción de proteasas y la formación de hifas (27).

1. FACTORES DE VIRULENCIA de *Candida*

Las especies del género *Candida* poseen diversos factores de virulencia para colonizar y causar daño de forma directa al hospedero, al activar, resistir o desviar sus mecanismos de defensa. Estos pueden variar según el tipo, el sitio y la naturaleza de las defensas del huésped. El equilibrio entre el huésped patógeno y el hospedero puede convertirse en una relación parásita y resultar en enfermedad grave. La interacción entre la *Candida* y el medio ambiente está afectada por la variabilidad antigénica, la transición dimórfica y el cambio fenotípico. También la adhesión, el fenotipo, la actividad

enzimática extracelular y el potencial de virulencia de la especie que favorecen a la formación de biopelículas (29).

La patogenicidad de *Candida* spp. está mediada por diversos factores de virulencia que facilitan la adherencia a la mucosa, la capacidad de evadir las defensas del hospedero y la producción de enzimas hidrolíticas que dañan los tejidos. La adherencia de la mucosa y la formación de biopelícula es un factor de virulencia muy importante, predisponiendo resistencia a la terapia antimicótica al limitar la penetración de sustancias a través de la matriz y proteger a la *Candida* de la respuesta inmune del hospedero. La formación de biopelícula depende mucho de la cepa de *Candida*, y de las condiciones ambientales de la infección. La destrucción de los tejidos del hospedero, causado por *Candida* en el entorno local, puede facilitarse mediante la liberación de enzimas hidrolíticas como las aspartilproteinasas secretadas (Saps), fosfolipasas, lipasas y hemolisinas. La capacidad que presenta la *Candida* para cambiar entre levadura y formas de crecimiento hifal también está relacionada con la virulencia (30).

1.1 Adhesión y formación de biopelículas.

La adherencia a las superficies del huésped es el paso esencial para que ocurra la infección por *Candida*, y se logre la colonización inicial. Ésta contribuye a la persistencia del organismo dentro del hospedero. Además, esto favorece a la formación de biopelículas. Varios factores han sido implicados en la influencia de la adhesión, incluido el perfil de las proteínas de la pared celular y las propiedades fisicoquímicas de la superficie celular. Las proteínas de la superficie celular de *Candida* que están involucradas en la adherencia específica se describen como adhesinas. En *C. glabrata*, un importante grupo de adhesinas está codificado por la familia de genes EPA (adhesina epitelial) (31).

La superficie celular de los hongos es el sitio de las interacciones fisicoquímicas con los tejidos del hospedero que llevan a su adherencia (32). La pared celular del hongo presenta una relación entre la hidrofobicidad de la superficie celular y la adherencia dependiendo de la cepa (31).

La unión de *Candida* al hospedero es seguida por la división celular, la proliferación y el posterior desarrollo de biopelículas. Las biopelículas son comunidades asociadas a la superficie de microorganismos incrustados dentro de una matriz extracelular. Ahora se considera que las biopelículas representan la forma de crecimiento más frecuente de los microorganismos. La formación de biopelículas es factor clave de virulencia para las especies de *Candida*, ya que brinda una resistencia a la terapia antifúngica al limitar la penetración de sustancias a través de la matriz y proteger las células de las respuestas inmunitarias del huésped (33).

1.2 Enzimas hidrolíticas.

La destrucción de los tejidos del hospedero por las especies de *Candida* puede facilitarse mediante la liberación de enzimas hidrolíticas en el entorno local. Las aspartilproteinasas secretadas (Saps), fosfolipasas, lipasas (LIP) y hemolisinas son las enzimas más frecuentemente implicadas en la patogenicidad de las especies de *Candida*. Las enzimas facilitan la invasión y colonización de los tejidos del hospedero por la interrupción de las membranas mucosas del hospedero y por la degradación de importantes proteínas de defensa estructural e inmunológica (31).

Las fosfolipasas es un factor de virulencia del hongo, asociada a la adhesión, penetración e invasión de las células epiteliales, estas son un grupo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar uno o más enlaces éster en glicerofosfolípidos. Las fosfolipasas representan un importante daño causado a las membranas celulares, poseen la capacidad de degradar lípidos y proteínas que las forman (34). Utilizan las hemolisinas para degradar la hemoglobina y facilitar la recuperación del hierro elemental de las células huésped. Por lo tanto, las hemolisinas se consideran factores clave de virulencia que permiten la supervivencia y persistencia del patógeno en el huésped (31).

1.3 Capacidad hemolítica.

El hierro se encuentra en algunas proteínas presentes en la sangre como transferrina, lactoferrina y ferritina incluida la hemoglobina la cual forma parte de los eritrocitos. La actividad hemolítica es un factor importante de virulencia, que permite

que los hongos del género *Candida* adquieran hierro de los tejidos del hospedero, que luego es utilizado en el metabolismo del microorganismo promoviendo la invasión y el crecimiento durante la infección; en la infección, el hongo se une a los eritrocitos a través de los receptores del “sistema complemento”, produciendo un factor de hemólisis que induce la lisis del eritrocito, este factor corresponde a una manoproteína unida a la superficie celular del hongo. En la cavidad oral, el hierro extracelular se une principalmente a la lactoferrina, mientras que el hierro intracelular se almacena como ferritina. Aunque este elemento está ligado a las proteínas, está presente en el citoplasma de las células (35).

1.4 Crecimiento filamentoso

Se cree que las hifas de crecimiento filamentoso desempeñan un papel importante en la invasión tisular. Las formas filamentosas (hifas y / o pseudohifas) de las especies de *Candida* demuestran una mayor resistencia a la fagocitosis en comparación con la levadura. Las formas morfológicas exhibidas por *C. tropicalis* son similares a las mostradas por *C. albicans* (31).

En un principio, solo la especie *C. albicans* del género *Candida* era considerada como patógena, actualmente se sabe que otras especies de *Candida* también pueden comportarse como patógenas para el hombre. El cambio progresivo del crecimiento de otras especies diferentes a *C. albicans*, favorecen a un mayor impacto en el tratamiento de la candidiasis como lo es fundamentalmente *C. glabrata* y su menor sensibilidad a los azoles (36).

2. CANDIDIASIS ORAL

En la cavidad bucal, el crecimiento excesivo de levaduras del género *Candida* puede ocasionar la candidiasis oral, también llamada “la enfermedad del paciente enfermo” debido a la importancia de factores relacionados con el hospedero en el desarrollo de estas patologías (27). La respuesta inmune contra la candidiasis oral inicialmente involucra una compleja combinación de moléculas antimicrobianas no específicas en saliva y en el fluido gingivo-crevicular, la actividad fagocítica de las células polimorfonucleares, monocitos, y mecanismos defensivos mediados por células.

Una deficiencia en el funcionamiento de cualquiera de estos mecanismos de defensa tiene como efecto la predisposición para desarrollar una infección por *Candida*. Esto se ejemplifica claramente en la alta incidencia de candidiasis oral en individuos con un sistema inmune deprimido (27,28).

Esta enfermedad no es una entidad única. Con base en las manifestaciones clínicas, se conocen 4 distintos tipos de candidiasis oral: candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa aguda, candidiasis crónica hiperplásica y candidiasis crónica eritematosa. Otras formas secundarias de candidiasis son: queilitis angular, glositis romboidal media y candidiasis crónica mucocutánea (37).

En la cavidad oral, se ha observado que la prevalencia de *Candida* es de 45 a 65% en niños sanos y de 30 a 45% en adultos sanos (38).

En la ciudad de México, Arzate *et al.*, reportaron en el 2004, una prevalencia de *Candida* del 43%, siendo *C. albicans* la especie más prevalente con el 92% (39).

En Yucatán, en el 2008, Hernández *et al.*; reportaron que 39 de 67 (58.20%) niños de 3 a 13 años de edad, dieron positivos a *Candida*; y de éstos, 21 (53.8%) fueron positivos a *C. albicans* (40).

2.1 Candidiasis oral y síndrome de Down

La anormalidad de la respuesta inmune en pacientes con SD puede contribuir al incremento de la colonización por *C. albicans* en la cavidad oral. Por otro lado, las alteraciones orales anatómo-fisiológicas como macroglosia, estancamiento salival provocado por la hipotonía muscular, dificultades motoras y constantes afecciones respiratorias, los hacen más susceptibles de presentar procesos infecciosos, incluyendo infecciones fúngicas, en donde las especies del género *Candida* son los agentes etiológicos más importantes (41). Estos pacientes muestran funciones anormales en los neutrófilos, linfocitos T y células natural *killer*; las primeras asociadas con bajas tasas de inmunoglobulinas IgG2 e IgG4 y las otras con alteraciones en la superóxidodismutasa, favoreciendo la acción de *Staphylococcus* y *Candida*, como agentes infecciosos comúnmente encontrados en la boca (42).

Se ha descrito una mayor ocurrencia de levaduras del género *Candida* en individuos con SD y muchas veces vinculados con candidiasis bucal. La candidiasis pseudomembranosa es el cuadro clínico más detectable en niños con esta cromosopatía (41). Sin embargo, un estudio no encontró diferencias en el recuento de *Candida* en niños con SD comparados con sus hermanos sin el síndrome (43).

Por otra parte, los aislados de *Candida* de niños con SD han demostrado ser altamente proteolíticos y fosfolipidolíticos, mostrando una mayor producción de proteinasa y fosfolipasa comparado con los de los niños sin esta cromosomopatía (42).

Vieira *et al.*, reportaron una prevalencia de un 85.7% de *C. albicans* en muestras de saliva en una la población pediátrica con SD, encontrando una diferencia significativa con respecto a los niños sin el síndrome en la que la prevalencia fue de 12.1%, estos hallazgos podrían deberse a las alteraciones anatómo-fisiológicas en los niños con SD haciéndolos más susceptibles a desarrollar la candidiasis bucal(41). Resultados similares reportaron Ribeiro *et al.*, quienes encontraron una prevalencia del 87.5% de *C. albicans* en la mucosa yugal de pacientes con SD, a diferencia del grupo control que presentó una prevalencia del 17.1% (42).

Además de *C. albicans*, se han reportado otras especies de *Candida*. Carlstedt *et al.*; en 1996, estudiaron 55 individuos con SD entre 7 meses y 20 años de edad, y 55 individuos de un grupo control con edades y sexo pareados. El 69% de los individuos con SD fueron positivos a *C. albicans*, en comparación del grupo control con el 35%; el 40% de los pacientes con SD presentó candidiasis oral. Además de *C. albicans*, en los pacientes con SD se encontraron otras especies de *Candida*: *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, y *C. tropicalis* con una prevalencia de 1.8% para cada una de estas. En el grupo control además de *C. albicans*, se encontró *C. tropicalis* con una prevalencia del 1.8% (44).

Mohiddin *et al.*, en 2015, reportaron prevalencias de *Candida* en la cavidad oral del 74% en niños/adolescentes con SD y del 36% en el grupo control. En el 84% de muestras se identificó a *C. albicans*, en el 16% a *C. tropicalis* y en el 14% a *C. parapsilosis*. 4 pacientes del grupo de estudio presentaron infecciones mixtas, al estar

colonizados por más de una especie de *Candida*. El grupo control únicamente presentó infecciones por *C. albicans*. Esto autores concluyeron que los pacientes con SD tienen un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas causadas por las especies de *Candida* (45).

Komatsu *et al.*, en el 2017, reportó en la cavidad oral de pacientes menores de 20 años con SD, una prevalencia de *Candida*, de 65%. El 65% de los aislados correspondió a *C. albicans*, el 10% a *C. tropicalis*, y el 5% a *C. krusei* (46).

JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud menciona que dos terceras partes de las personas con alguna discapacidad, como lo es la población con síndrome de Down, no reciben atención bucodental, ya que los aspectos relacionados con la salud integral para este grupo la mayoría de las veces no incluyen la salud oral. El INEGI reporta una alta prevalencia de síndrome de Down en el estado de Yucatán; por otro lado, es escasa la evidencia actualizada basada en investigaciones de salud bucodental en Yucatán.

La literatura menciona una alta susceptibilidad de *Candida* en pacientes con síndrome de Down debido a características propias del síndrome, como es el bajo flujo salival, discapacidad motriz, macroglosia, entre otras; sin embargo, es escasa la evidencia acerca de la prevalencia de *Candida* y sus especies en esta población en el estado de Yucatán.

Se considera pertinente llevar a cabo estudios que contribuyan a determinar la epidemiología de *Candida* en pacientes con síndrome de Down, ya que estos datos brindarán la posibilidad de llevar a cabo medidas de prevención y planificar una adecuada atención odonto-estomatológica en este grupo de pacientes. Para determinar la prevalencia *Candida* se llevará a cabo la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), la cual es altamente específica para identificar a las especies de esta levadura.

Este estudio se considera factible, en virtud de que en Yucatán presenta una alta prevalencia de niños con SD. Las muestras serán transportadas para su estudio al laboratorio de Microbiología y Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán, la cual cuenta con los reactivos, materiales y equipos necesarios para llevar a cabo esta investigación. Se considera viable debido a que su realización no implica gastos económicos para los pacientes que participen en el estudio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de *Candida* spp. en la cavidad oral de pacientes con y sin síndrome de Down mediante hisopado bucal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar por métodos microbiológicos y moleculares las especies de *Candida* en pacientes con y sin síndrome de Down.
2. Determinar la especie de *Candida* más prevalente.
3. Determinar si existe asociación entre la presencia de *Candida* en la cavidad bucal y el síndrome de Down.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, analítico, transversal y prospectivo.

VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Nombre de la variable	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición	Objetivo a cumplir	Análisis Estadístico
Síndrome de Down	Independiente	Trisomía en el par de cromosomas 21	Cualitativa nominal	1	NA
Especies de <i>Candida</i>	Dependiente	Características fenotípicas y genotípicas de los cultivos	Cualitativa	1, 2 y 3	Estadística descriptiva Prueba Chi Cuadrada

POBLACIÓN DE ESTUDIO

1. UNIVERSO

Alumnos con SD de los Centros de Atención Múltiple y pacientes regulares que acuden a la Facultad de Odontología de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán (FOUADY).

2. MUESTRA

Todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

3.1 Sujetos cuyas edades se encuentren entre los 1 a 27 años.

3.2 Sujetos que hayan aceptado participar en el estudio, en el caso de los sujetos con SD, todos cuyos tutores hayan dado su autorización para que participen en el estudio.

3.3 Sujetos que no presenten enfermedades sistémicas.

3.4 Sujetos que no porten aparatología ortodóncica.

3.5 Sujetos que no hubieran estado bajo tratamiento antimicrobiano por al menos un mes previo al estudio.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

4.1 Sujetos con SD que no cooperen durante la exploración clínica intraoral.

5. TIPO DE MUESTREO

Muestra probabilística (aleatoria): todos los sujetos con síndrome de Down tienen la misma probabilidad de ser escogidos. El tipo de muestreo será por conglomerados de los Centros de Atención Múltiples del estado de Yucatán.

“Una muestra por conglomerados es una muestra aleatoria en la que cada unidad de muestreo es un conjunto, o conglomerado de elementos” (47). Este diseño de muestreo es eficaz cuando se desea obtener información específica a un costo mínimo. Se escogió este diseño de muestreo por las siguientes razones:

1. El costo para obtener observaciones se incrementa con la distancia que separa a los elementos del muestreo (alumnos de cada CAM).
2. Se cuenta con el tamaño y cantidad de conglomerados (número de alumnos con SD en cada CAM).
3. Los conglomerados son homogéneos entre ellos y heterogéneos al interior, es decir, la presencia de *Candida* spp. no está determinada por el CAM en el que se encuentran inscritos.

Para obtener la muestra de conglomerados, primero se realizó una lista de los conglomerados y se ordenó de acuerdo con la zona de supervisión a la que pertenece el CAM y que se encuentra descrito en la página web de la Secretaría de Educación del Gobierno del estado de Yucatán. (http://www.educacion.yucatan.gob.mx/multimedia/publi/DirectorioEsp_Mar14.pdf).

METODOLOGÍA

1. Toma de muestra.

Se tomaron las muestras de mucosa oral con un hisopo estéril, que se frotó rotatoriamente sobre las superficies del dorso de la lengua, mucosa de paladar, carrillos y encías de cada uno de los sujetos del estudio (40). El hisopo se colocó en un tubo estéril con el medio de cultivo en Caldo Dextrosa Sabouraud (CDS), el cual fue transportado al laboratorio de Microbiología y Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán para su cultivo y análisis en un tiempo no mayor a 2 horas posterior a su toma.

2. Cultivo Microbiológico.

Las muestras se inocularon en el medio de cultivo Agar Dextrosa Sabouraud (ADS) y se incubaron en condiciones aeróbicas a 37°C durante 48 h. Pasado este tiempo, se tomaron tres colonias con características macroscópicas de *Candida* de los cultivos positivos y se sembraron en el medio CHROMagar *Candida* (BBL, Becton-Dickinson) y se incubaron a 37°C durante 48 h, para diagnóstico presuntivo de *Candida* (40).

3. Confirmación molecular de las especies de *Candida* mediante la técnica de PCR.

3.1. Extracción de DNA:

Se realizó por medio de la técnica de Calentamiento-Congelamiento descrita por Baere *et al* (48), la cual consistió en resuspender una asada de un cultivo en ADS en 500 µl de agua destilada y calentar durante 15 minutos a 95°C, seguida inmediatamente de una congelación a -80 °C durante al menos 15 minutos. Posteriormente se descongeló a

temperatura ambiente y se centrifugó a 14 000 rpm por 5 minutos, se separó el sobrenadante y la calidad y cantidad del DNA extraído se midió por espectrofotometría. El ADN extraído se conservó a -80°C hasta el momento de su análisis.

3.2. Identificación molecular de las especies de *Candida*:

Se realizó la técnica de PCR empleando un par de oligonucleótidos para cada una de las especies estudiadas (tabla 1).

Tabla 1. Oligonucleótidos utilizados para la identificación molecular de especies de *Candida* (49).

Especie	Nombre del oligo	Secuencia (5'→3')	Gen	Pb
<i>C. albicans</i>	CAL5 NL4CAL	TGTTGCTCTCTCGGGGGCGGCCG AAGATCATTATGCCAACATCCTA GGTA/TAA	25S ARNr	175
<i>C. dubliniensis</i>	DUBF DUBR	GTATTTGTCGTTCCCCTTTC GTGTTGTGTGCACTAACGTC	ACT1	288
<i>C. krusei</i>	CKSF35C KSR57	GAGCCACGGTAAAGAATACACAT TTAAAGTGACCCGGATACC	Topo- isomerasa II	227
<i>C. glabrata</i>	CGL1 CGL2	TTATCACACGACTCGACACT CCCACATACTGATATGGCCTACA A	ITS1-ITS2	423
<i>C. tropicalis</i>	CTR1 CTR2	CAATCCTACCGCCAGAGGTTATT GGCCACTAGCAAAATAAGCGT	ITS1-ITS2	357

Las mezclas de reacción se prepararon para un volumen final de 25 µl, conteniendo: 0.8 pmol de cada uno de los oligonucleótidos específicos (*C. albicans* y *C. dubliniensis*), 1.6mM de MgCl₂, buffer de PCR1X (10 mM de Tris-HCl, 10 mM de KCl), 0.2 mM de la mezcla de dNTPs, 1 U de Taq ADN polimerasa (Invitrogen) y 10 ng

del ADN en estudio. Para las especies de *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* se emplearon concentraciones de los oligonucleótidos de 0.4 pmol y para *C. parapsilosis* de 0.5 pmol (49).

La reacción de amplificación se llevó a cabo con un ciclo inicial a 95°C durante 6 m, seguido de 35 ciclos de 30s a 94°C, 30s a 58°C y 30s a 72°C, con una incubación final de diez minutos a 72°C (49).

Los fragmentos amplificados se visualizaron mediante la electroforesis en un gel de agarosa al 1.5% en buffer de TBE (Tris-Borato de sodio-EDTA) 1X, a un voltaje constante de corrida de 100V durante 1 h. El tamaño del fragmento del ADN amplificado fue determinado por comparación con un marcador de tamaño molecular de 100 pb. Se utilizaron las siguientes cepas de referencia: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida krusei* (ATCC 14243), *Candida glabrata* (ATCC 90030), *Candida tropicalis* (ATCC 750) y *Candida dubliniensis* (ATCC MYA-646). El gel se tiñó con bromuro de etidio (0.5 mg/ml) durante 15 min. Las bandas fueron visualizadas en un transiluminador de luz UV. Los geles fueron fotografiados y visualizados con el equipo Kodak ID Scientific Imaging System 3.6. (49).

ASPECTOS ÉTICOS

A todos los tutores y sujetos participantes en este estudio, se les solicitó firmar una carta de consentimiento libre e informado (Anexo 1), garantizándoles anonimato y confidencialidad acerca de los datos recolectados, así como la seguridad de seguir brindando la misma atención y trato en caso de no aceptar participar, de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión adoptada en la LII Asamblea General de Edimburgo del año 2000. Nota de aclaración en párrafo 29 añadido por la Asamblea Médica Mundial, Washington 2002, nota de aclaración del párrafo 30, añadido por la Asamblea Médica Mundial, Tokio 2004. Con todos los niños se emplearán las barreras de protección recomendadas por la Norma Oficial Mexicana NOM 013-SSA2-2014, para la prevención y control de enfermedades bucales.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 98 muestras, de las cuales 46 (50.0%) provinieron de pacientes con SD siendo 24 (52.2%) del sexo masculino y 22 (47.8%) del sexo femenino. Las otras 46 (50.0%) muestras restantes, provinieron de pacientes sin SD, 24 (52.2%) del sexo masculino y 22 (47.8%) del sexo femenino.

La edad promedio fue de 12.4, tanto en pacientes con SD como en los pacientes sin SD, con un rango de edad de 1 a 27 años en ambos grupos de pacientes.

Con respecto a la presencia de *Candida*, se encontró que, en los pacientes con SD 32 (69.56%) tuvieron cultivos positivos (Tabla 2). En los pacientes sin SD, solamente 7 (15.21%) fueron positivos. Se realizó la prueba de Chi cuadrada, obteniéndose un valor de 27.818 y una $p=0.0001$.

Tabla 2. Distribución de cultivos positivos a *Candida* en pacientes con y sin síndrome de Down.

Pacientes	Positivos (%)	Negativos (%)	Total (%)
Con síndrome de Down	32 (69.5)	14 (30.4)	46 (100.0)
Sin síndrome de Down	7 (15.2)	39 (84.8)	46 (100.0)



Figura 1. Especies de *Candida* en el medio de cultivo CHROMagar *Candida*.

En los pacientes con SD las especies de *Candida* encontradas fueron: *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. La especie más prevalente fue *C. albicans*. En tres pacientes no fue posible identificar la especie de *Candida* (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de las especies de *Candida* en pacientes con síndrome de Down.

<i>Candida</i> spp.	Número	%
<i>C. albicans</i>	22	47.8
<i>C. tropicalis</i>	6	13.0
<i>C. krusei</i>	1	2.2
Otras especies	3	6.6
Negativos	14	30.4
Total	46	100.0

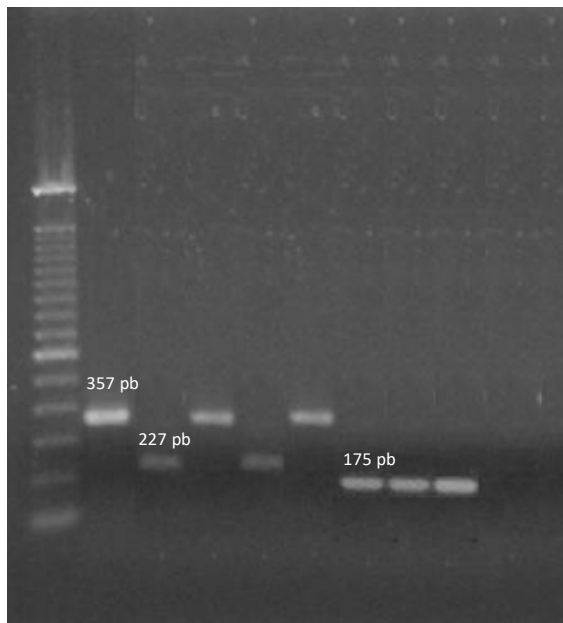


Figura 2. Productos de la PCR en el gel de agarosa al 1.5%. L1: MPM, L2, L4 y L6: *tropicalis*, L3 y L5: *C. krusei*, L7, L8 y L9: *C. albicans*.

En los pacientes sin SD las especies de *Candida* encontradas fueron: *C. albicans* y *C. tropicalis*. De igual manera, la especie más prevalente fue *C. albicans*. En un paciente no fue posible identificar la especie de *Candida* (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de las especies de *Candida* en pacientes sin síndrome de Down.

Cultivos de <i>Candida</i> spp.	Número	%
<i>C. albicans</i>	5	10.8
<i>C. tropicalis</i>	1	2.2
Otras especies	1	2.2
Negativos	39	84.8
Total	46	100.0

DISCUSIÓN

Las levaduras del género *Candida* son consideradas residentes normales de la microbiota oral y son frecuentemente encontradas en individuos sanos; sin embargo, en estado de inmunosupresión, puede comportarse como un patógeno oportunista. El SD se asocia a alteraciones del sistema inmune, lo que puede ocasionar susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad y riesgo de malignidad. Entre las alteraciones se encuentran: ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T, reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y reducción de inmunoglobulina A en saliva, entre otros (50). En pacientes inmunocomprometidos, el riesgo de infecciones secundarias por vía oral, faríngea, lesiones esofágicas; así como la diseminación de infecciones, hace que el diagnóstico y tratamiento de *C. albicans* tenga mayor importancia.

La placa dental puede actuar como un reservorio de patógenos oportunistas, entre estos *S. mutans* y de *C. albicans* (51). En las personas con SD la capacidad de colonización y / o patogenicidad de *Candida* puede verse favorecida por la protusión de la lengua, respiración bucal, irritación de la mucosa con fisuras linguales y en los bordes labiales, problemas respiratorios e higiene bucal deficiente (41). En la cavidad oral de pacientes con SD, se ha reportado una mayor colonización por *Candida* que la de los pacientes que no presentan este síndrome (44).

En el presente estudio se determinó la prevalencia de *Candida* spp en la cavidad bucal de pacientes con SD con edades de 1 a 27 años y un grupo control pareado en edad y sexo. Se encontró que la prevalencia de *Candida* fue mayor en los pacientes con SD (69.57%) que la de pacientes del grupo control (15.22%), observándose una asociación entre el SD y la colonización de *Candida* en la cavidad bucal. Estos resultados coinciden con lo reportado por Carlstedt *et al* (44), quienes reportaron una mayor colonización por *C. albicans* en la cavidad oral de pacientes con SD (69%) en comparación con un grupo control (35%), concluyendo que las anomalías de la respuesta inmune en niños con SD pueden contribuir al aumento de la colonización oral de *C. albicans*. Otro estudio

realizado por Viera *et al* (41), quien comparó la presencia de levaduras de *Candida* en la cavidad bucal de niños con y sin síndrome de Down reportó prevalencias de 85.7% y 12.5 respectivamente, hallando una diferencia estadísticamente significativa; lo cual podría favorecer la candidiasis bucal en los pacientes con SD, debido a las alteraciones anatómo-fisiológicas propias de su cavidad bucal. Así mismo, Mohiddin *et al* (45), reportó una prevalencia de *Candida* del 74% en pacientes con SD con edades comprendidas entre los 3 y 22 años, mientras que en el grupo control la prevalencia fue de 36%. Por otro lado, Areias *et al* (43), no encontró diferencias en el recuento de *Candida* en la cavidad oral de niños con SD y el grupo control. Esto probablemente se haya debido a que el grupo control estaba conformado por los hermanos de los niños con SD, quienes comparten el mismo tipo de dieta, hábitos de higiene oral y predisposición familiar.

Con respecto a las especies de *Candida* encontradas, *C. albicans* fue la más prevalente en ambos grupos de estudio (47.82% en los pacientes con SD y 10.86% en el grupo control). Ribeiro *et al* (42), reportó que *C. albicans* fue la única especie de *Candida* identificada la cavidad oral de niños con Síndrome de Down (87.5%) y un grupo control (17.1%). *C. albicans* se comporta como un comensal habitual de la mucosa bucal, posee diversos mecanismos de virulencia como su adherencia a las células epiteliales, síntesis de enzimas hidrolíticas, formación de hifas o pseudohifas que promueven la invasión tisular; por lo que, en hospederos inmunocompetentes, la convierte en la especie más patogénica (45, 46). El aumento de la frecuencia de colonización por *C. albicans* en pacientes con SD puede estar relacionado con niveles aumentados de superóxido-dismutasa y un patrón anormal de subclases de IgG, estas alteraciones comprometen la defensa orgánica contra microorganismos, llevando a las cepas de *C. albicans* a ser agentes etiológicos más predominantes en los procesos infecciosos bucales (41).

Además de *C. albicans*, otras especies encontradas en los pacientes con SD fueron *C. tropicalis* (13.04%) y *C. krusei* (2.17%); en el grupo control *C. tropicalis* (2.17%) fue la otra especie identificada. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Mohiddin *et al* (45) en 2015, quienes encontraron además de *C. albicans* (84%), *C.*

tropicalis (16%) y *C. parapsilosis* (14%) en los pacientes con SD; en tanto que en el grupo control la única especie encontrada fue *C. albicans*. Komatsu *et al* (46), en 2017, reportó que el 65% de niños y adolescentes menores de 20 años con SD estaban colonizados por una o más especies de *Candida*; siendo *C. albicans* la más prevalente (65%), seguida por *C. tropicalis* (10.0%) y *C. Krusei* (5.0%); en el grupo control, las especies encontradas fueron *C. albicans* (29.2%) y *C. tropicalis* (4.2%).

En este estudio la colonización por *Candida* fue significativamente mayor en los pacientes con SD que en el grupo control; de la misma manera la prevalencia y variedad de las otras especies de *Candida* fue mayor en este grupo de pacientes. Debido al grado de inmunosupresión que presentan los pacientes con SD, podrían presentar un mayor riesgo de diseminación de las infecciones causadas por *Candida*, por lo que cobra mayor importancia el diagnóstico y tratamiento de esta levadura en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Las características bucodentales y maxilofaciales, las condiciones de salud física y mental y el compromiso inmunológico que presenta la población con SD, propicia a que el hospedero sea más susceptible a adquirir infecciones causadas por microorganismos tanto patógenos como aquellos que se encuentran presentes en la biota comensal causando infecciones oportunistas como ocurre con la candidiasis.

La colonización por *Candida* fue significativamente mayor en los pacientes con SD que en los pacientes sin el síndrome ($P < 0.05$). En ambos grupos de estudio, *C. albicans* fue la especie más prevalente. Además de esta especie, en los pacientes con SD, se identificaron con menor prevalencia, las especies de *C. tropicalis* y *C. krusei*; en tanto que, en los pacientes sin el síndrome, solamente se identificó a *C. tropicalis*.

Se observó una asociación entre la colonización de *Candida* spp. en la cavidad bucal y el síndrome de Down.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Areias C, Pereira ML, Pérez D, Macho V, Coelho A, Andrade D, Sampaio B. Enfoque clínico de niños con Síndrome de Down en el consultorio dental. *Rev Avances en Odontoestomatolog.* 2014;30(6):307-14.
2. Clasificación de tipo de discapacidad, INEGI. 2010. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/aspectosmetodologicos/clasificadores/catalogos/doc/clasificacion_de_tipo_de_discapacidad.pdf
3. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 2000;1(2):1-9.
4. Scagnet G. Actualización odontológica en la atención del niño con Síndrome de Down. *Odontol Pediatr.* 2013;12(1):27-40.
5. Parker S, Mai C, Canfield M, Rickard R, Wang Y, Meyer R, Anderson P, Mason C, Collins J, Kirby R, Correa A. Updated National Birth Prevalence Estimates for Selected Birth Defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Research.* 2010;88(12):1008-16.
6. Macho V, Palha M, Macedo A, Ribeiro O, Andrade C. Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec Care Dentist.* 2013;33(1):2-7.
7. Sun CJ, Yan LY, Wang W, Yu S, Wang X, Zhang WY. Proteomic analysis of the alteration of protein expression in the placenta of Down syndrome. *Chin Med J.* 2011;12(4):3738-45.
8. Barrios CE, Vila VG, Martínez SE, Encina AJ. Relación entre pH salival y caries dental en pacientes con síndrome de Down. *Odontoestomatología.* 2014;16(23):13-9.
9. Kupferman J, Kupchik G. Prevalencia aumentada de malformaciones renales y del tracto urinario en niños con síndrome de Down. *Rev Pediatrics.* 2009;124(4):614-21.
10. Alpera R, Morata J, López M. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. *Rev Españ Pediatr Clinic e Invest.* 2012;68(6):440-4.

11. García M, Martínez J, Rodríguez C, Bonilla W. Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):22-6.
12. McDowell K, Craven D. Complicaciones pulmonares del síndrome de Down durante la infancia. *J Pediatr*. 2010;27(1):126-37.
13. Delgado J, Villalobos E. Síndrome de Down. *Med Oral*. 2002;4(2):54-6.
14. Morales C, Obeso S, González R. Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. *Rev Españ Pediatr Clinic e Invest*. 2012;68(6):421-33.
15. Rodríguez K, Claveria R, Peña M. Algunas características clínico epidemiológicas del síndrome de Down y su repercusión en la cavidad bucal. *MEDISAN*. 2015;19(10):1272-85.
16. Culebras E, Silvestre J, Silvestre F. Alteraciones odonto-estomatológicas en el niño con síndrome de Down. *Rev Españ Pediatr Clinic e Invest*. 2012;68(6):434-9.
17. Benítez M, López P, Yamamoto A. Enfermedad periodontal en pacientes adolescentes con síndrome de Down. Presentación de caso. *Rev Odontolog Mex*. 2014;18(3):192-8.
18. Lee SR, Kwon HK, Song KB, Choi YH. Dental caries and salivary immunoglobulin A in Down syndrome children. *J Pediatr Child Health*. 2004;40(9):530-3.
19. Maweri S, Sufyani G. Dental caries and treatment need of Yemeni children with Down syndrome. *J Dent Research*. 2013;11(6):631-5.
20. Hernández A, Aranzazu G. Características y propiedades físico químicas de la saliva: una revisión. *Rev Ust Salud*. 2012;11(2):102-12.
21. Echeverría M. La saliva: componentes, función y patología. *Rev. Estom*. 1995;4(2):55-63.
22. Tapia C, Quiroga T. Valores de referencia de inmunología A secretora (IgAs) en saliva del niño sano. *Rev Chil Pediatr*. 1998;69(2):72-6.
23. Zaldívar Ochoa M. El sistema inmunológico de las mucosas. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2002;18(5):352-4.
24. Jafarzadeh A, Sadeghi M, Karam GA, Vazirinejad R. Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender. *Braz Oral Res*. 2010;24(1):21-7.
25. Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology*. 5ª ed. Editorial Churchill Livingstone; 2009.

26. Gow NA, Hube B. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(4):406-12.
27. Williams D, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis M. *Candida* biofilms and oral candidiasis: treatment and prevention. *Periodontology 2000.* 2011;55(1):250-65.
28. Sardi J, Duque C, Mariano F, Peixoto I, Höfling, Gonçalves R. *Candida* spp. In periodontal disease: a brief review. *Journal of Oral Science.* 2010;52(2):177-85.
29. Castrillón L, Palma A, Padilla C. Factores de virulencia en *Candida* spp. *Dermat Rev Mex.* 2005;49(1):12-27.
30. García C, Viasus D, Carratalá J. Pathogenesis of invasive fungal infections. *Rev Curr Opin in infect diseases.* 2013;26(3):270-6.
31. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance, *FEMS Microbiology Reviews.* 2012;36(2):288-305.
32. Cannon R, Chaffin W. Oral Colonization by *Candida albicans*. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(3):359-83.
33. Henriques M, Azeredo J, Oliveira R. *Candida* species adhesion to oral epithelium: Factors involved and experimental methodology used. *Critic Rev in Microbiol.* 2006;32(4):217-26.
34. Rodríguez J, Santa C, Cardona N. Virulence factors of *Candida albicans* and dermatophytes in keratinized tissues infection. *Rev CES.* 2012;26(1):43-5
35. Rossoni RD, Barbosa JO, Vilela SF, Junqueira JC. Comparison of the hemolytic activity between *C. albicans* and non *albicans Candida* species. *Braz Oral Res.* 2013; 27(6):484-9.
36. Fortún J. Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):38-44.
37. Moncada G, Urzúa I. *Cariología Clínica, Bases Preventivas y Restauradoras.* 1a ed. Editorial Paola Nelly; 2008.
38. Akapan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002;78(922):455-9.
39. Arzate MN, Sánchez VO, Calderón BL, Aquino GS, Gaitán CL. Prevalencia de portadores de *Candida* en cavidad bucal. *Rev Odontol Mex.* 2004;8(4):107-11.

40. Hernández S, Rueda F, Pereira J, Villamil J. Frecuencia de portadores de *C. albicans* en un grupo de niños de una comunidad rural del estado de Yucatán. Rev Odontol Latinoam. 2008;0(1):1-4.
41. Vieira GJD, Ribeiro EL, Campos CC, Pimenta FC, Toledo OA, Nagato G, et al. *Candida albicans* isolated from buccal cavity of children with Down's syndrome: occurrence and growth inhibition by *Streptomyces* spp. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(5):383-6.
42. Ribeiro EL, Campos CC, Carvalhaes MS, Cardoso CGC, Ferreira WM, Lima MM, et al. Buccal *Candida albicans* in children with Down's syndrome: prevalence and in vitro susceptibility to antifungal drugs by E-test® ribbons method. Rev Bras Anal Clin. 2011;43(3):189-91.
43. Areias C, Sampaio-Maia B, Pereira ML, Azevedo A, Melo P, Andrade C, Scully C. Reduced salivary flow and colonization by *mutans Streptococci* in children with Down syndrome. Clinics. 2012;67(9):1007-11.
44. Carlstedt K, Krekmanova M, Dahllof G, Ericsson B, Braathen G, Modeer T. Oral carriage of *Candida* species in children and adolescents with Down's syndrome. Int J Ped Dent. 1996;6(2):95-100.
45. Mohiddin G, Babu A, Naryanaswamy M, Masthan K, Nagarajan A. Oral *Candida* and *Streptococcal* carriage in Down syndrome patients. J Nat Scien Bio Med. 2015;6(2):300-5.
46. Komatsu T, Kumada H, Morimoto Y, Hamada N, Helmerhorst E, Oppenheim F, Changil M. Salivary Histatin 5 and Oral Fungal Colonization in Individuals with Down Syndrome. J Dent Oral Health. 2017;3(6):2-7.
47. Scheaffer R, Mendenhall W, Ott L. Estimación de la densidad y el tamaño de la población usando cuadros cargados. Elementos de muestreo. Iberoamericana; 2007.
48. Baere T, Claeys G, Swinne D, Massonet C, Verschraegen G, Muylaert A, Vaneechoutte M. Identification of cultured isolates of clinically important yeast species using fluorescent fragment length analysis of the amplified internally transcribed rRNA spacer 2 region. Rev Bio Med Cent. 2002;2(21):1-8.

49. Hernández S, Rueda F, Flota A, Aguilar F, Rodríguez M, Lama E. Influencia de la aparatología ortodóntica sobre la ocurrencia de *Candida* spp. en la cavidad oral. Rev Chil Infect. 2016;33(3):293-7.
50. Iglesias RMB, Moreno PLM, del Valle CD, Valdivia FD, Sainz P. Inmunodeficiencias y síndrome de Down. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2016;20(3):389-98.
51. Linossier A, Vargas A, Villegas R, Chimenos E. Relación cuantitativa entre el nivel de *Streptococcus mutans* y *Candida albicans* en niños con síndrome de Down. Medicina Oral. 2002;7(4):284-92.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CON FUNDAMENTO EN LA LEY GENERAL DE SALUD. TÍTULO QUINTO Y CAPÍTULO ÚNICO, INVESTIGACIÓN PARA SALUD ARTÍCULO 100 FRACCIÓN IV. ARTÍCULOS 100 Y 103. NOM-168-SSA1-198, DEL EXPEDIENTE CLÍNICO EN SU NUMERAL 4.2

Fecha: _____

Folio: _____

Por medio de la presente yo:

_____ acepto que mi hijo/tutorado

_____ sea incluido en el proyecto

de investigación titulado “CARACTERIZACIÓN DE FACTORES DE VIRULENCIA Y RESISTENCIA ANTIFÚNGICA DE *Candida albicans* EN RELACIÓN A LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN BUCODENTAL DE DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO”. Se me ha informado que este estudio tendrá el objetivo de determinar la presencia de caries dental y las características de la saliva en niños con síndrome de Down. Mediante el presente estudio, se generará información científica que permitirá el desarrollo de estrategias de educación y prevención en esta población.

He sido informado que la participación consistirá en una hora de ayuno y no realizar higiene bucal a mi hijo/tutorado, así como proporcionar información personal (nombre, edad, sexo), de igual manera, se recolectará saliva de mi hijo/tutorado en recipientes estériles y se le realizarán revisiones clínicas para determinar sus necesidades de atención dental.

Los investigadores se comprometen a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que surja acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo en mi hijo/tutorado y se me aclarado que me puedo retirar de este estudio en el momento que yo decida. De igual manera doy mi autorización para que los resultados de esta investigación puedan compartirse en publicaciones en revistas, carteles o exposiciones en congresos y se me ha garantizado no revelar la identidad de mi hijo/tutorado en dichas actividades, los datos de mi hijo/tutorado serán manejados en forma confidencial.

Por lo antes mencionado, yo padre/tutor expreso consentimiento para que los estudiantes Lorena del Rosario Ley Heredia, Aurora del Rocío Zapata González y Alejandra Beatriz Pech Puc, de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán realicen las actividades descritas.

Nombre y firma del padre/tutor

Nombre y firma del testigo

CD. Aurora del Rocio Zapata González (Responsable)

ANEXO 2. CUESTIONARIO.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN MICROBIOLOGÍA ORAL

No.DE CONTROL _____

Paciente: _____

Género: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Lugar de Residencia: _____ Teléfono: _____

Ocupación: _____

1.- Motivo de consulta: _____

2.- ¿Padece alguna enfermedad crónica? Si: _____ No: _____

¿Cuál? Diabetes: ____ tipo 1: ____ tipo 2: ____

Hipertensión: ____ Colesterol: _____ Triglicéridos: _____

Otra: _____

3.- ¿Ingiere algún medicamento? Si: _____ No: _____

¿Cuál? _____

4.- ¿Fuma? _____

5.- ¿Usa prótesis? Si: ____ No: ____

6.- De que tipo? (colocar material de prótesis)

Fija: _____

Removible: _____

7.- ¿Presenta resequedad en boca? Si: ____ No: ____

¿Hace cuánto tiempo que presenta el problema? _____

8.- ¿Presenta piezas cariadas? Si: ____ No: ____

¿Cuáles? _____

9.- Ha tenido ardor en la lengua? Si: ____ No: ____

10.- Ha tenido dolor en la lengua? Si: ____ No: ____

11.- Ha tenido ardor en el paladar? Si: ____ No: ____

12.- Ha tenido dolor en el paladar? Si: ____ No: ____

13.- ¿Presenta regiones blancas y dolorosas en la boca? Si: ____ No: ____

¿En dónde?

Lengua: ____ Paladar: ____ Carrillos: ____ Piso de boca: ____

14.- ¿Hace cuanto tiempo que empezó a sentir esas molestias? _____

15.- ¿Acudió a consulta? Si: ____ No: ____

16.- ¿Recibió tratamiento? Si: ____ No: ____

17.- ¿Qué antimicótico le administraron?

Nistatina: ____ Fluconazol: ____ Miconazol: ____ Ketoconazol: ____ Otro: _____

¿Cuánto tiempo lo consumió? _____

¿Cuándo fue la última vez que lo tomó? _____

¿El tratamiento acabó con el problema? Si: ____ No: ____

Observaciones: _____

