



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES  
DE LA INFANCIA TEMPRANA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

DENISSE GABRIELA BENÍTEZ TREJO

TUTORA: Mtra. ROSINA PINEDA Y GÓMEZ AYALA

ASESORA: C.D. GUADALUPE CRUZ CHÁVEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

A la UNAM por brindarme la oportunidad de lograr mis metas, a la facultad de odontología y a todos mis maestros por compartir sus conocimientos para ejercer mi profesión con calidad y honestidad.

A la Dra. Rosina Pineda y a la Dra. Guadalupe Cruz por su colaboración en mi formación durante el servicio social en odontopediatría y en el desarrollo de esta tesina.

A mis padres Héctor y Martha por sus cuidados y dedicación hacia mí, muchas gracias.

A mis queridos abuelos, gracias por tener fe y confianza en mí.



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
OBJETIVO .....	7
1. ANTECEDENTES .....	8
2. CANDIDIASIS ORAL.....	13
2.1 Patogenia y virulencia de <i>Cándida albicans</i> .....	14
2.2 Etiología y factores de riesgo para la candidiasis oral.....	16
2.3 Tipos de candidiasis .....	18
2.4 Tratamiento de la candidiasis oral .....	21
3. FORMACIÓN DE LA BIOPELÍCULA DENTAL.....	25
3.1 Composición de la saliva.....	29
3.1.1 Sistemas amortiguadores.....	33
3.2 Síntesis de polisacáridos.....	34
4. CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.....	36
4.1 Ventana de infectividad .....	37
4.2 Etiología de la caries de la infancia temprana .....	38
5. CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.....	40
5.1 Interacciones entre <i>Cándida albicans</i> y <i>Streptococcus mutans</i> .....	41
5.2 Desarrollo de <i>Cándida albicans</i> en la biopelícula dental .....	42
5.3 Acidogenicidad y aciduricidad de <i>cándida albicans</i> .....	44
5.4 Genotipos de <i>Cándida albicans</i> .....	45
5.5 Actividad de Saps en caries de la infancia temprana .....	46



# CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



5.6 Candidiasis oral y caries de la infancia temprana .....	47
5.7 Transmisión materna.....	53
CONCLUSIONES .....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56



## INTRODUCCIÓN

Dentro de las investigaciones realizadas en la actualidad, se ha reportado una asociación de *Cándida albicans* con la caries de la infancia temprana, para entender estas interacciones es necesario conocer las características de *Cándida albicans* y de la caries de la infancia temprana, los microorganismos que participan para establecerse como enfermedad, así como el ambiente y condiciones en las que se desarrollan estos microorganismos en la microbiota oral.

Diversos autores han mencionado que *Cándida albicans* ha sido detectada junto con *Streptococcus mutans* en grandes cantidades en la biopelícula dental de niños con caries de la infancia temprana, mientras que *Cándida albicans* suele estar ausente en la biopelícula de niños sin caries. También se ha investigado cómo interactúan ambos microorganismos en la biopelícula dental actuando sinérgicamente.

Los investigadores han encontrado que la acidogenicidad y aciduricidad son factores de virulencia de *Cándida albicans* importantes para el desarrollo de caries de la infancia temprana.

Algunos factores de riesgo que se han identificado para esta interacción son la transmisión cuidador-niño al compartir utensilios o realizar muestras de afecto. También el diagnóstico de las afecciones relacionadas con la candidiasis oral entre los 0 a 12 meses de edad, puede ser un factor de riesgo para desarrollar caries de la infancia temprana en etapas posteriores.



## CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



Por consiguiente, ya que el cirujano dentista de práctica general se encuentra día a día con la presencia de caries de la infancia temprana, tiene la obligación de actualizarse en relación con los avances científicos, con la finalidad de ser asertivos en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la candidiasis oral y caries de la infancia temprana. Educando a niños y padres con información adecuada y veraz.



## CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



### OBJETIVO

- Describir la relación de *Cándida albicans* con la caries de la infancia temprana, a través de la interacción entre bacterias y hongos de la cavidad oral.



## 1. ANTECEDENTES

Desde los inicios de la microbiología clínica en la segunda mitad del siglo XIX, la bacteriología, que reunía la mayor cantidad de agentes patógenos, relegó a la micología a un oscuro rincón del laboratorio, considerando contaminantes sin importancia a los hongos que crecían de vez en cuando en los medios de cultivo.

En el estudio de las levaduras, (los hongos carentes de micelio), junto a su capacidad para tomar la tinción de Gram, permitía su frecuente confusión con bacterias.

La investigación se centró no en su poder patógeno sino en su habilidad fermentativa, y los mayores descubrimientos corrieron por cuenta de la industria de productos lácteos y de bebidas alcohólicas y no en la clínica. Y aunque hoy día se estima que la levadura conocida como *Candida albicans* es de primerísima importancia en casos presentes en la clínica, su búsqueda no empezó hasta bien avanzado el siglo XIX, al sospecharse que un hongo podía ser la causa de la infección bucal del recién nacido (estomatitis aftítica en España, muguet en Francia, soor en Alemania, thrush en Inglaterra) que podía progresar hasta ocluir el esófago. En cuanto a la leucorrea vaginal, poco se hablaba, quizás porque aun en la medicina era un tema pudibundo.

Sin embargo la historia de esta patología, se había iniciado mucho antes con el padre de la medicina Hipócrates; en la Antigua Grecia en los siglos IV y V a. de C. y describió la candidiasis oral como *aphtae*, aunque sin acertar en su causa. Siglos más tarde con los trabajos de Berg, Gruby y Bennett, quienes casi simultáneamente, alrededor de 1840, publicaron en Europa sus trabajos, todos confundiendo al desconocido agente causal con esporas de plantas criptógamas al hablar de “vegetales actuando como parásitos en animales”,



debiendo pasar cuatro décadas para que el francés Audry, se refiriera directamente a “*los champignones del muguet*”. Varios otros perseveraron en esta línea de la *Cryptogamia*, curioso nombre con que Linneo en el siglo XVIII englobó a los hongos, los helechos y los musgos, para encontrar entre ellos al responsable tanto de la candidiasis oral como vaginal. La publicación “decisiva”, sobre el elusivo agente de dichos males fue la del francés Charles Phillippe Robin, en 1853, describiendo clara, extensa y en forma precisa, la biología del hongo, al cual bautizó como *Oidium albicans*, nombre que quince años después su discípulo Charles Quinquaud quiso cambiar por el de *Syringospora robinii*, encubriendo lo que se sospecha fue un doble propósito: con el segundo término hacía un homenaje a Robin y con el primero le corregía lo escrito.

El “padre de la *Cándida*” Charles Phillippe Robin (1821-1885), nacido en un hogar burgués, fue muy influenciado por su madre, Adelaida Tardy, proveniente de una prestigiosa familia de médicos, quien se preocupó de darle una excelente instrucción. Ingresado en 1838 a la Facultad de Medicina de París, ya como estudiante mostró un decidido interés por la ciencia, en especial por la investigación biológica, que prefirió por sobre la práctica. En 1846 obtuvo su título de médico y un año después el doctorado en Ciencias Naturales, defendiendo dos tesis, de las cuales una marcaría su camino al versar sobre vegetales que crecían como parásitos en animales y hombres. Y al otro año sumó un grado en Historia Natural, con una tesis sobre las fermentaciones. Con estos antecedentes, nada extraño fue que en 1853 llegara a describir al *Oidium albicans* como agente causal del muguet.<sup>1</sup>

Figura 1

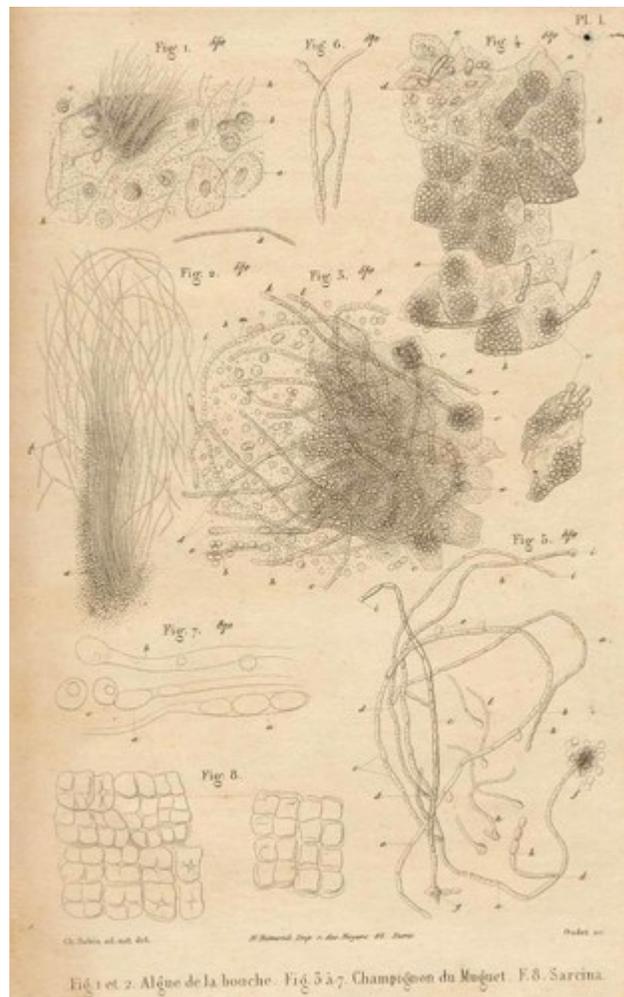


Figura 1 Primeras ilustraciones impresas de *Cándida albicans*: (champignon du muguet). Lámina I de la publicación de Charles Robin de 1853.<sup>2</sup>

*Oidium*. (tomado del griego oion) que significa “huevo o huevecillo”, tal como se observa la levadura a la tinción de Gram.

A mitad del siglo XIX, al epíteto *albicans*, del latín *albus*, que significa “blanco, color de la luz o claro y sin color”, en fin, lo que se llama un blanco “mate”, no brillante. El hongo descrito por Robin era en verdad blanco mate, de modo que el nombre era un acierto. Eulenburg acusa en 1888, tanto a Robin como a su colega Haller, de creer que este *Oidium* y el *Oidium lactis*, fermentador de la leche, eran uno solo, que prosperaría en la boca del recién



nacidos por la lactancia, pero no aporta pruebas; y agrega que también Gravitz lo habría identificado con el hongo de las heces del vino, *Mycoderma vini*. Quinquaud no pudo cambiar el nombre propuesto por Robin; otros intentaron trasladar la especie albicans al género *Sacharomyces*, con relativo éxito; ya en pleno siglo XX, la micóloga holandesa Christine Marie Berkhout (1893-1936) presentó en el año 1923 su tesis doctoral en la Universidad de Utrecht, describiendo definitivamente el género que denominó *Cándida*, femenino del adjetivo latino *Candidus*, que viene a significar “blanco brillante”, o ardiente o luciente, por lo que *Cándida albicans* tiene un doble significado de “blanco-blanco”. Los taxonomistas, dueños de la ley inexorable, mantuvieron el nombre de Robin en la definición de especie, respetando su prioridad, e hicieron justicia a Berkhout, reconociendo su autoría, de manera que ahora se habla de “*Cándida albicans* (Robin 1853) Berkhout 1923”.

Christine Marie, muy enferma al momento de escribir su tesis, falleció nueve años después, a la temprana edad de 39 años. Se la considera la iniciadora de “la sistemática racional y científica de las levaduras anascosporógenas” y es difícil imaginar hasta dónde la habría llevado su talento y cuánto habría significado su desaparición para el avance de la micología. A partir de la publicación de esta tesis, el nuevo nombre del género comenzó a ganar adeptos y a penetrar en la mente de los médicos. De *Cándida* derivó el término médico “candidiasis” para la patología causada por la especie *Cándida albicans*, desplazando al hasta entonces empleado “moniliasis”, derivado del latín *monilia*, que significa “collar de cuentas”. Y, comenzaron a aparecer otras especies del nuevo género, importadas mayormente desde monilia y aceptadas por una decisión “informal” del Tercer Congreso Internacional de Microbiología de 1939: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. parakrusei* (luego *C. parapsilosis*), *C. stellatoidea*, *C. Guilliermondii*.<sup>1</sup>



## CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



En la actualidad se sabe que los hongos son organismos eucariotas, heterótrofos, su reproducción es asexual es la mayoría de los casos. Tienen una pared celular rica en quitina,  $\beta$ -glucanos y una membrana plasmática que contiene esterol de tipo ergosterol.

El reino de los hongos se clasifica en dos grandes grupos: Myxomicota, en el que no se encuentran patógenos humanos y Eumycota, en el que se distinguen cuatro subgrupos de interés patógeno: zygomycotina, ascomycotina, basidyomicotina y deuteromycotina. *Cándida albicans* se encuentra en el subgrupo Ascomycotina.<sup>3</sup>

## 2. CANDIDIASIS ORAL

*Cándida albicans* es un hongo dimórfico, es decir, bajo ciertas circunstancias puede presentar una estructura ovoidal llamada levadura y en otras puede formar estructuras de forma filamentosa denominadas hifas o pseudohifas a lo que se le suele denominar moho.

Se le llama tubo germinal a la estructura emergente inicial que da lugar a la formación de hifas o pseudohifas y estas consisten en prolongaciones de cadenas de células cilíndricas individuales, divididas por paredes denominadas septum o tabique, las cuales pueden dar salidas laterales para formar micelios.

Su reproducción es asexual en la cual ocurre la mitosis y una escisión citoplásmica, lo que da lugar a un esporangio y a su vez a una espora. *Cándida albicans* forma conidias como esporas sostenidas en la punta de la hifa, estas pueden diseminarse por diferentes medios (agua, aire), constituyendo agentes infecciosos para los seres humanos <sup>3</sup>. Figura 2

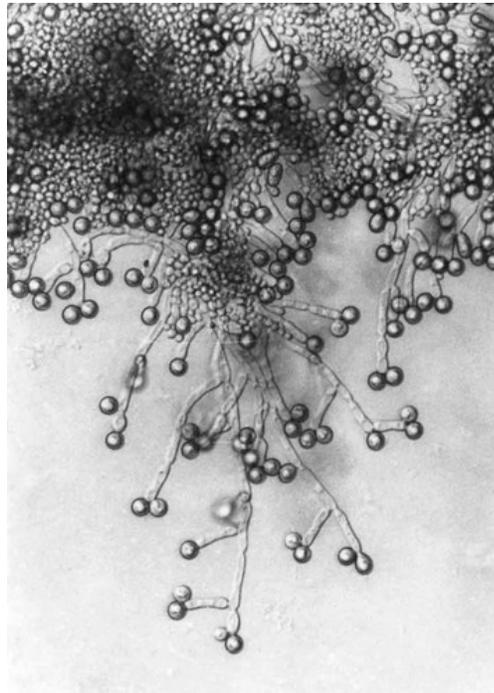


Figura 2 Esporas de *cándida albicans* campo brillante 250x.<sup>2</sup>

Es un hongo comensal de la cavidad oral, se encuentra en simbiosis en forma de levadura. Sin embargo puede pasar a un estado disbiótico en su forma hifal, causando candidiasis oral.

La candidiasis oral es una infección oportunista frecuente de la cavidad oral causada por un crecimiento excesivo de especies de *Cándida*, la más común es *Cándida albicans*.<sup>4</sup>

## 2.1 Patogenia y virulencia de *Cándida albicans*

*Cándida albicans* tiene numerosas moléculas en su superficie responsables de su adherencia a los tejidos del huésped.<sup>5</sup> Tabla 1

Tabla 1 Factores de virulencia de <i>cándida albicans</i> . <sup>6</sup>	
Atributo de virulencia	Roles putativos de virulencia
Adhesinas (HWP1)	Adhesión y colonización
Producción de hifas	Adherencia, invasión, daño tisular
Enzimas hidrolíticas extracelulares (proteasa aspártica SAP, fosfolipasas)	Adquisición de nutrientes, invasión, daño tisular, evasión de la respuesta del huésped.
Cambio fenotípico	Adhesión, evasión de la respuesta del huésped

- Proteína de la pared hifal (HWP1)

La proteína de la pared hifal 1 (HWP1), se expresa en la forma hifal de *Cándida albicans*, donde media la adhesión fúngica a las células epiteliales, su función se induce durante la filamentación de *Cándida albicans*. HWP1 también se requiere para la formación de biopelículas y el acoplamiento, ya que organiza y mantiene la estructura tridimensional del biofilm, por lo tanto, las funciones de la proteína en el huésped son necesarias para la virulencia completa de *Cándida albicans*.

Así HWP1 realiza la doble función de auto-agregación de *Cándida albicans*



en biopelículas patógenas y adhesión de las células de biopelículas / hifas a la superficie del tejido huésped.

Sin embargo se ha visto que HWP1 tiene un papel menor en la enfermedad invasiva de tejidos profundos.<sup>7</sup>

- Aspartil proteinasas secretadas (Saps)

Las aspartil proteinasas secretadas (Saps) se encuentran entre los factores de virulencia más importantes de *Cándida albicans*. Son enzimas hidrolíticas extracelulares y están relacionadas con la adhesión a las superficies dentales y la degradación de la matriz extracelular y las proteínas.<sup>6, 8</sup>

Se secretan principalmente para proporcionar nutrientes a las células; sin embargo, los hongos patógenos parecen haber adaptado esta propiedad bioquímica para cumplir funciones especializadas durante el proceso infeccioso, además de la función simple de digerir moléculas para la adquisición de nutrientes. Las funciones de virulencia directa pueden incluir la digestión o distorsión de las membranas de la célula huésped para facilitar la adhesión y la invasión de tejidos y así evitar o resistir el ataque antimicrobiano por parte del huésped.<sup>6</sup>

Las proteínas Saps, están codificadas por una familia de 10 genes Sap. Estos diferentes miembros de la familia Sap pueden expresarse de manera diferente según el entorno y las condiciones del huésped.<sup>8</sup>

- Fosfolipasas

Invaden células huésped por la penetración y el daño a la membrana celular. Este proceso de transmigración está mediado, por procesos físicos o enzimáticos o por una combinación de ambos. Los fosfolípidos y las proteínas representan los principales constituyentes químicos de la membrana celular del huésped. Por lo tanto las enzimas capaces de hidrolizar estas clases químicas, como las fosfolipasas y las proteinasas están involucradas en los procesos de rotura de la membrana que se



producen durante la invasión de la célula huésped. Al dividir los fosfolípidos, las fosfolipasas desestabilizan la membrana y provocan la lisis celular.<sup>9</sup>

## 2.2 Etiología y factores de riesgo para la candidiasis oral

El agente causal de la candidiasis es *Cándida albicans*, aunque otros hongos de la especie pueden ser también patógenos para el hombre. Para que este hongo se convierta en patógeno de la cavidad bucal tienen que coincidir una serie de factores tanto sistémicos como locales que se ofrecen a continuación.<sup>5</sup>

### A) Factores sistémicos

- Pacientes que han recibido radioterapia y quimioterapia: La colonización por especies del género *Cándida* en pacientes con cáncer y su posterior diseminación, se asocia a episodios a largo plazo de neutropenia, uso de antibióticos de amplio espectro, tratamiento con corticosteroides y citostáticos, procedimientos quirúrgicos invasivos (catéteres), xerostomía y tiempo prolongado de hospitalización. La tasa de mortalidad por septicemia fúngica, asociada con una infección bucal primaria, es un problema relevante en niños con cáncer. Las especies de *cándida*, existentes en la boca, tiene alta probabilidad de infectar las vías digestivas y diseminarse a través de la circulación, desarrollando una infección sistémica que amenaza la vida del paciente. La detección e identificación de *Cándida* es importante para el tratamiento de los pacientes con cáncer. La forma clínica más común es la pseudomembranosa y es aún más común en pacientes con leucemia linfocítica aguda.<sup>10</sup>
- Inmunosupresión (SIDA): Algunas de las lesiones orales pueden ser el primer signo de infección por VIH, ya que la infección por VIH disminuye el sistema inmunológico de un individuo matando al linfocito CD4 T, el cual detecta antígenos para formar anticuerpos y combatir la



enfermedad; al no existir esta célula aparecen infecciones de microorganismos oportunistas tales como *Cándida albicans*. También se ha informado que la higiene bucal deficiente es común en estos pacientes lo que contribuye al desarrollo de manifestaciones orales relacionadas con el VIH; algunos de los pacientes con manifestaciones orales experimentan molestias durante la función oral, el malestar puede traducirse en una mala salud relacionada con la calidad de vida y debilitamiento debido a su impacto negativo en la nutrición a través de la dificultad en la masticación, beber, o tomar comidas saladas y condimentadas. La patología oral más frecuente en niños con VIH es la candidiasis pseudomembranosa, seguido por la queilitis angular ambas causadas por *Cándida albicans*, es importante tratar a tiempo a estos pacientes ya que presentan susceptibilidad a que la infección por candidiasis se disemine a otras zonas del cuerpo.<sup>11</sup>

### B) Factores locales

- Xerostomía. (escaso desarrollo de la glándulas salivales)
- Sialorrea
- Falta de higiene<sup>5</sup>
- Medicación antibiótica o corticoides locales: El uso prolongado de medicamentos sistémicos como antibióticos de amplio espectro, inmunosupresores y medicamentos con efectos secundarios xerostómicos, altera la flora oral local y altera la superficie de la mucosa, creando un ambiente favorable para la colonización de *Cándida albicans*.<sup>12</sup>
- Contacto con *Cándida albicans* a través de la madre o cuidador.<sup>13</sup>

En un estudio realizado por Al-Rusan y colaboradores se evaluó la colonización de cándida en la boca del recién nacido comparando la vía

del nacimiento (vaginal o cesárea) y la presencia de candida vaginal en la madre.

Los resultados mostraron que 25% de los bebés nacidos vía vaginal en cuyas madres se encontraba presente candida en la vagina, adquirieron candida en su microbiota oral después del nacimiento y 0% de los bebés adquirieron candida en su microbiota oral, en donde las madres no tenían presente candida vaginal.<sup>14</sup>

## 2.3 Tipos de candidiasis

- Candidiasis pseudomembranosa aguda

Ocasionada por *cándida albicans*, consiste en placas blancas de “requeson” o cremosas de epitelio descamativo que contiene micelios enmarañados sobre una mucosa eritematosa; por lo tanto se desprende fácilmente al raspar con una gasa y la mucosa puede sangrar ligeramente quedando enrojecida.<sup>15</sup> Figura 3



Figura 3 Candidiasis pseudomembranosa.<sup>16</sup>

- Candidiasis eritematosa

Se manifiesta como área eritematosa localizada dolorosa. Las lesiones se observan en el dorso de la lengua, que típicamente se presentan como áreas depapiladas. Las lesiones palatinas son más comunes en pacientes con VIH y es también conocida por su asociación con pacientes que toman antibióticos de amplio espectro de uso prolongado.<sup>12</sup> Figura 4



Figura 4 *Candidiasis eritematosa*.<sup>17</sup>

- Candidiasis hiperplásica crónica

Infección por *cándida albicans* que consiste en placas o pápulas blancas sobre un fondo eritematoso que contiene hifas en la capa paraqueratinizada del epitelio engrosado.

Se encuentra con mayor frecuencia en la mucosa yugal a lo largo de la línea oclusal, ensanchándose en forma de V al acercarse a la comisura labial y también en las superficies latero dorsales de la lengua y los rebordes alveolares, es asintomática y no se elimina por fricción, penetra solo en la superficie del epitelio por lo que la medicación tópica es la más indicada.<sup>15</sup>

Figura 5



Figura 5 *Candidiasis hiperplásica crónica*.<sup>18</sup>

- Queilitis angular

Es una inflamación bilateral crónica de las comisuras de la boca caracterizada por atrofia y fisuras lineales, a menudo están asociadas a lesiones intraorales pseudomembranosas o lesiones atróficas, es frecuente en personas con disminución de la dimensión vertical.<sup>15</sup> Figura 6



*Figura 6 Queilitis angular.<sup>19</sup>*

- Glositis romboidal media

Representa un área de candidiasis crónica localizada en la línea media del dorso de la lengua, es asintomática y aumenta de tamaño lentamente, si no es diagnosticada a tiempo puede presentar características de la candidiasis hiperplásica crónica u otra lesión en la línea media del paladar frente a la lesión de la lengua.<sup>15</sup> Figura 7



*Figura 7 Glositis romboidea media.<sup>20</sup>*

- Candidiasis mucocutánea crónica

Trastorno en el cual se presenta candidiasis persistente y refractaria en las mucosas, piel y uñas del paciente. <sup>15</sup> Figura 8



Figura 8 Candidiasis mucocutánea crónica.<sup>21</sup>

#### 2.4 Tratamiento de la candidiasis oral

La eliminación de los factores predisponentes es una estrategia importante en el tratamiento de la candidiasis oral. Sin embargo no siempre es posible eliminarlos por completo.

También varios agentes tópicos y sistémicos están actualmente disponibles para el tratamiento de la candidiasis oral. Los agentes antifúngicos sistémicos, incluidos los triazoles, (fluconazol e itraconazol), son apropiados para pacientes que no responden o son intolerantes al tratamiento tópico y para aquellos con alto riesgo de desarrollar infecciones sistémicas. Sin embargo, tienen numerosas interacciones farmacológicas y una menor susceptibilidad de otras especies distintas de *Cándida albicans* hacia los azoles, esto limita la aplicación de agentes antimicóticos sistémicos.<sup>22</sup>

- Agentes antifúngicos

Los agentes antifúngicos disponibles para el tratamiento de la candidiasis se clasifican en tres categorías principales:



- A) Los polienos (nistatina y anfotericina B); los inhibidores de la biosíntesis de ergosterol.
- B) Los azoles (miconazol, clotrimazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol), alilaminestiocarbamatos y morfolinas;
- C) El análogo de ADN 5-fluorocitosina, y agentes más nuevos como las caspofunginas.

La elección del tratamiento antifúngico depende de la naturaleza de la lesión y del estado inmunológico del paciente. Existen tres objetivos principales de fármacos antifúngicos en cándida: la membrana celular, la pared celular y los ácidos nucleicos.<sup>12</sup>

- Antifúngicos tópicos

Los antifúngicos tópicos suelen ser el fármaco de elección para la candidiasis local no complicada en pacientes con función inmunitaria normal. Se pueden alcanzar niveles altos en el epitelio oral con antifúngicos de administración tópica.

Los polienos son fármacos fungicidas que actúan a través de la unión directa al ergosterol dentro de las membranas celulares fúngicas, lo que induce la fuga de contenidos citoplásmicos que conducen a la muerte celular fúngica, son derivados de las cepas de *Streptomyces noursei*.

Las soluciones de nistatina o anfotericina B se usan durante 4 semanas. No se absorbe en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía tópica, por lo tanto, su uso se considera la más común en odontología, ya que la exposición sistémica es mínima. Además, la nistatina también desempeña un papel importante en la profilaxis de la candidiasis oral y sistémica en recién nacidos a término y prematuros, bebés y pacientes inmunocomprometidos, ya que se asocia con una baja incidencia de interacciones medicamentosas y de costo accesible. En casos recurrentes, la duración del tratamiento debe ser de al menos 4-6 semanas.<sup>12, 22</sup>



El gel de miconazol administrado por vía tópica también es adecuado para el tratamiento de infecciones sin complicaciones en pacientes generalmente sanos. También debe utilizarse durante 1 semana después de la resolución de los síntomas. El gel inhibe el crecimiento de levaduras patógenas al alterar la permeabilidad de la membrana celular. El uso repetido de miconazol, sin embargo, puede causar un riesgo de desarrollo de cepas resistentes a azoles.<sup>12</sup>

- Antifúngicos sistémicos

Los antifúngicos sistémicos suelen estar indicados en casos de enfermedad diseminada y / o en pacientes inmunocomprometidos.

Los azoles son fármacos fungistáticos que inhiben la enzima fúngica lanosterol desmetilasa responsable de la síntesis de ergosterol. Entre los azoles, el fluconazol alcanza una mayor concentración en la saliva, por lo que es principalmente el fármaco adecuado para tratar esta infección oral. El fluconazol y el itraconazol se administran por vía oral y se secretan en las membranas mucosas. La solución oral también tiene un efecto tópico. Uno de los riesgos al usar fármacos del grupo azol es el desarrollo de cepas resistentes.

Los otros antifúngicos, equinocandinas y flucitosina actúan a través de la inhibición de la D-glucan sintasa y la síntesis de ADN / proteína, respectivamente.

Posaconazol, está disponible solo como una solución oral y se usa en pacientes inmunocomprometidos y pacientes resistentes a otros medicamentos. Algunas de las dosis recomendadas de antifúngicos (tabla 2).<sup>12</sup>

Tabla 2 Agentes antifúngicos

GRAVEDAD	ANTIFÚNGICO	DÓSIS Y DURACIÓN
AGENTES DE PRIMERA LINEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol</li> <li>• Clotrimazol</li> <li>• Nistatina suspensión (100 000U/ml)</li> <li>• Nistatina pastillas (200 000U)</li> <li>• Anfotericina B suspensión oral</li> </ul>	<p>100-200mg/7-14 días.</p> <p>10mg cinco veces/7-14 días.</p> <p>4-6ml cuatro veces/7-14 días.</p> <p>1-2 pastillas cuatro veces/7-14 días.</p> <p>500mg cada 6 horas</p>
AGENTES DE SEGUNDA LINEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Itraconazol solución</li> <li>• Posaconazole</li> </ul>	<p>200mg/28 días.</p> <p>400mg diarios dividido en dosis</p>



### 3. FORMACIÓN DE LA BIOPELÍCULA DENTAL

Una biopelícula está compuesta por agrupaciones de bacterias que forman microcolonias adheridas a una superficie y siempre están en un medio acuoso. Dentro de estas biopelículas se forma un mecanismo de comunicación llamado “Quorum sensing”, el cual involucra moléculas de señalización e intercambio de genes entre bacterias; también se forman canales entre las microcolonias a través de los cuales se transportan nutrientes y se liberan desechos.

Finalmente, las biopelículas se encuentran encapsuladas en una matriz de exopolisacáridos, lo cual les confiere una alta resistencia a los antimicrobianos y a los mecanismos de defensa del huésped (tabla 3).<sup>4</sup>

Tabla 3 Fases para la formación de una biopelícula

1) Fase de adhesión	Interacciones físico-químicas de la bacteria con la superficie, y se adhiere a ella por medio de adhesinas presentes en la bacteria con receptores proteicos presentes en la superficie.
2) Fase de colonización y crecimiento	Las bacterias comienzan a producir exopolisacáridos para encapsular y formar microcolonias, se empiezan a agregar otras bacterias a las ya adheridas.
3) Maduración de la biopelícula.	Hay interacciones metabólicas dentro de la colonia, está presente el “Quorum sensing”.

- Formación de la biopelícula dental

La superficie dental provee un sustrato estable para la colonización bacteriana, ya que al entrar en contacto la saliva con el diente se forma la película adquirida en donde se agregan componentes salivales como glicoproteínas, proteínas ricas en prolina, fosfoproteínas, proteínas ricas en histidina, amilasa y receptores para adhesión bacteriana.

Posteriormente comienza la fase de adherencia de otras bacterias a la biopelícula.

En 1990 se dio a conocer la composición y organización de la biopelícula dental gracias a Socransky, quien determinó que existen asociaciones específicas entre las bacterias de la biopelícula a las cuales denominó complejos bacterianos. El diagrama de complejos bacterianos representa tanto la secuencia de colonización, como la composición de la placa dentobacteriana subgingival.<sup>4</sup> Figura 9

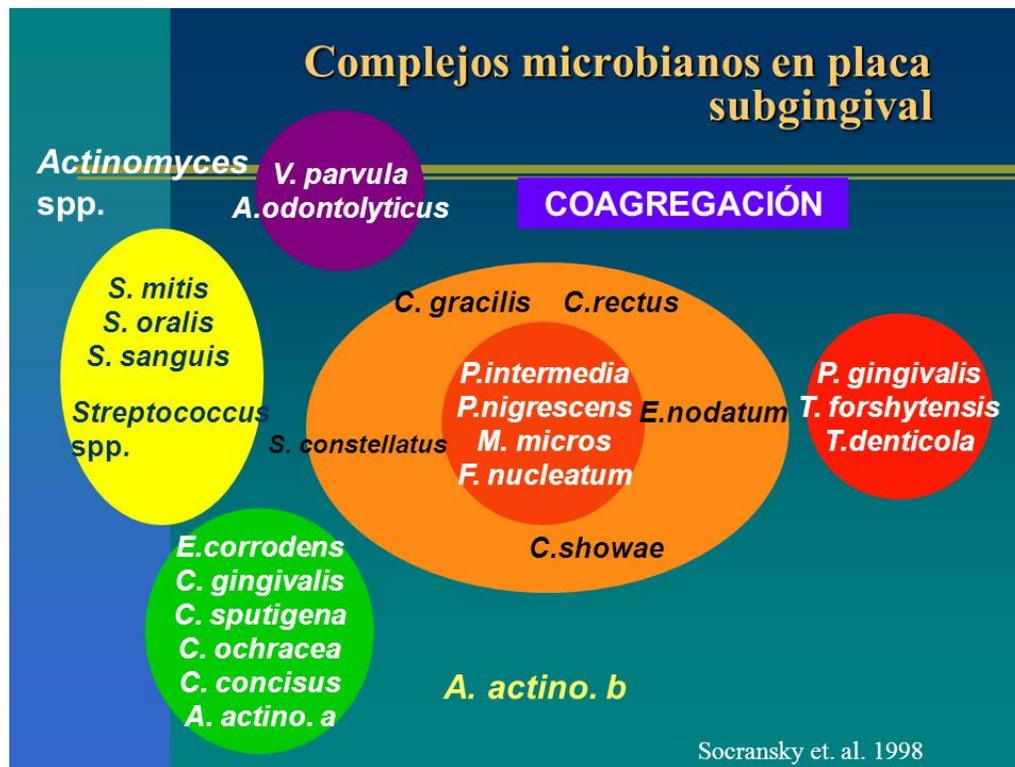


Figura 9 Diagrama de complejos bacterianos.<sup>23</sup>

Cada complejo se encuentra relacionado entre sí y ejemplifica la secuencia de colonización. De tal manera que dentro de los complejos amarillo y azul, se encuentran las especies pioneras de la superficie dental o colonizadores primarios. Los complejos morado, verde y naranja se forman por especies llamadas colonizadores puente o secundarios y finalmente el complejo rojo, está formado por colonizadores tardíos y que son patógenos periodontales reconocidos.<sup>4</sup>

Por otro lado la biopelícula supragingival suele ser más heterogénea en su arquitectura. Se pudieron observar dos capas diferentes: La capa basal se adhiere a la superficie del diente y se observaron cuatro tipos diferentes de biopelículas. Primero, una biopelícula compuesta únicamente de células de *Actinomyces* con forma de varilla, perpendicularmente orientadas a la superficie del diente. El segundo tipo es una mezcla de *Actinomyces sp.* y cadenas de cocos, identificados como *Streptococcus*, orientados perpendicularmente a la superficie del diente. El tercer tipo muestra una biopelícula con bacterias filamentosas, *Streptococcus* y levaduras, donde los *Streptococcus* forman una colonia distinta alrededor de las células de levadura (figura 10).<sup>24</sup>



Figura 10 *Streptococcus* forman una colonia distinta alrededor de las células de levadura.



El cuarto tipo es un biofilm compuesto principalmente de *Streptococcus* que crecen en estrecha proximidad a *Lactobacillus* sp., están orientadas perpendicularmente a la superficie del diente.

La segunda capa se puede encontrar encima de cualquier tipo de biopelícula de la capa basal. *Streptococcus* sp. pueden estar presentes como células dispersas heterogéneamente a través de la segunda capa de la biopelícula sin ninguna organización aparente, o pueden alinearse en la parte superior como una capa delgada. Además, colonizan grietas en la biopelícula.

Existe una dispersión heterogénea de células bacterianas que pertenecen al grupo *Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides* CFB. Finalmente, *Lactobacillus* sp. están orientados lejos de la superficie del diente están rodeados por células con diferentes morfologías.

La comprensión del papel de los microorganismos en las enfermedades orales requiere un concepto unificador que incorpore la diversidad, estructura y función de las biopelículas.

Los depósitos bacterianos compuestos por colonizadores iniciales como *Actinomyces* sp., *Streptococcus* sp., *Lactobacillus* sp. y *Cándida* sp. se refleja en los diferentes tipos de biopelículas de la primera capa de placa supragingival. La maduración de la biopelícula avanza a través de la coagregación de bacterias planctónicas a la biopelícula ya adherida y al crecimiento bacteriano. La segunda capa puede ser el resultado de ambos procesos. La presencia de *Streptococcus* sp. o las bacterias del grupo CFB pueden reflejar una transición crucial en la placa supragingival de predominantemente placa sacarolítica grampositiva a una placa proteolítica gramnegativa que podría ser el resultado de la disponibilidad de nutrientes, p. ej. Azúcares o proteínas dietéticas de la saliva y fluidos creviculares.



Se observó que después de tres semanas, la placa supragingival no perturbada se parecía morfológicamente a la placa subgingival.<sup>24</sup>

### **3.1 Composición de la saliva**

La saliva es un fluido biológico, viscoso, que tiene un pH cercano a la neutralidad. Aunque más del 90% de su contenido es agua, consta de componentes orgánicos e inorgánicos que resultan básicos para mantener las funciones reconocidas de la saliva. Dentro de las moléculas presentes en la saliva se han reportado: glicoproteínas, fosfoproteínas, péptidos, lípidos, minerales y otros compuestos que le otorgan propiedades físicas para participar en fenómenos de autoclisis, amortiguar las oscilaciones de pH conocido como sistema Buffer, lubricación, y humectación. Además de otras propiedades bioquímicas que están asociadas a la presencia de iones proteínas y péptidos que participan en procesos de defensa del huésped, mineralización y remineralización de las superficies dentales.<sup>4</sup>

La saliva es producto de la secreción de las glándulas salivales, tenemos tres grandes tipos de glándulas salivales que difieren en las características de la saliva que producen de acuerdo al tipo de células acinares que conforman sus unidades secretoras:

- Serosas cuya secreción es básicamente agua y amilasa salival. La glándula parótida es la principal secretora, esta responde a estímulos como la alimentación y la glándula menor de Von Ebner de secreción únicamente serosa.
- Mucosas, su secreción es rica en moco y mucinas. Las glándulas sublinguales y las glándulas menores palatinas son de secreción mucosa y tienen la característica de ser saliva muy viscosa.



- Las glándulas menores y submandibulares son de secreción mixta. Son responsables de la secreción más basal, sin presencia de estímulos.<sup>4, 25</sup>

Muchas de las proteínas y péptidos salivales tienen diferentes funciones en relación a la microbiota oral con el que interactúan. Dichas funciones pueden variar e incluso ser opuestas, ya que por un lado puede ser fuente de nutrientes para los microorganismos orales, así como un medio por el cual obtenerlos, y por otros algunos componentes pueden tener actividad antimicrobiana con efectos a diferentes niveles, como degradación de las paredes celulares, opsonización, y aglutinación entre otras. Algunas de las proteínas y péptidos salivales son:

- Amilasa salival: es la proteína más abundante de la saliva (40% - 60%) del contenido total proteínico de la saliva. Su función principal es la digestión inicial de carbohidratos complejos como el almidón transformándolo en formas más simples como dextrinas, oligosacáridos, maltosa e isomaltosacáridos, permite que tanto el huésped como los microorganismos puedan metabolizarlos para la obtención de energía. Al ser un componente de la película adquirida, las bacterias se pueden adherir a la superficie del esmalte mediante la interacción de dicho dominio. En contraparte también puede limitar el crecimiento de microorganismos al formar complejos con otras proteínas salivales y mediar fenómenos de coagregación que conducen a la reducción de la carga bacteriana por deglución.
- Proteínas ricas en prolina (PRP): 20% - 30% del contenido proteico de la saliva. Se dividen en PRP ácidas y básicas. Las PRPa tienen una alta afinidad a la hidroxiapatita, por lo que proporcionan un sitio de unión bacteriana iniciando la colonización.



Otras propiedades son las de lubricación y viscoelasticidad de la saliva, así como participar en el proceso de remineralización al estar o no fosforiladas.

- Lisozima salival: se considera un elemento de la inmunidad innata y es producida por glándulas salivales y neutrófilos orales. Su actividad enzimática puede conducir a la destrucción de la pared bacteriana y por lo tanto su eliminación. En la película adquirida facilita la unión y aglutinación de bacterias, pero inhibe específicamente bacterias del género *Streptococcus* y la actividad de las enzimas glicosiltransferasas.
- Lactoferrina: al modificarse da lugar a péptidos derivados de lactoferrina (LDP), con actividades bacteriostáticas, bactericidas, fungicidas, antivirales, antiinflamatorias y que forman parte integral de la película adquirida. Es sintetizada por las glándulas salivales, neutrófilos y células epiteliales. Su actividad bactericida es mediante la unión y eliminación de bacterias gram positivas como *Streptococcus mutans*. También puede mediar procesos de aglutinación bacteriana y de esta manera, alterar la composición de la biopelícula al inhibir su adhesión, otra función es su capacidad para disminuir especies reactivas de oxígeno libre y procesos inflamatorios.
- Histatinas: son pequeños péptidos que pueden tener funciones antibacterianas y antifúngicas al interferir en el metabolismo de la glucosa en hongos y bacterias. También por medio de interacciones electrostáticas desintegran las membranas bacterianas promoviendo la aglutinación y por tanto favoreciendo la eliminación celular. Las histatinas 1 y 3 tienen actividad bactericida y fungicida específicamente con *Cándida albicans*.
- Mucinas o glicoproteínas: son proteínas que forman moco dándole propiedades viscoelásticas a la saliva. Estas constituyen en la prevención de



la invasión por parte de patógenos oportunistas, así como la supervivencia de microorganismos que viven en simbiosis con el huésped. Se conocen dos mecanismos por los cuales las mucinas interactúan con los microorganismos, el primero es mediante la aglutinación de estos, lo que permite su remoción por deglución, tanto de bacterias, hongos y virus. El segundo mecanismo es mediante glucanos específicos presentes en estas proteínas, que pueden interactuar de forma selectiva con los microorganismos, lo que permite que los patógenos permanezcan dispersos y de esta manera, la proteína impide que se lleven a cabo procesos clave para virulencia de los microorganismos.

- Aglutina salival: es un receptor scavenger que se puede unir a un amplio rango de virus y bacterias. Tiene actividad inmunomoduladora al activar al sistema del complemento y formar parte de la película adquirida.
- Inmunoglobulina A secretoria: proviene del suero y pasa a la cavidad oral a través de fluido crevicular gingival. Sus funciones son la de neutralizar factores de virulencia bacterianos, limitar la adherencia microbiana, realizar aglutinación bacteriana, prevenir la penetración de antígenos en la mucosa oral y opsonización de bacterias para que puedan ser fagocitadas.
- Estaterina: forma parte de la película adquirida, facilita la unión de especies como *Actinomyces viscosus*, que pertenece a los géneros de bacterias de colonizadores tempranos. Induce la transición de hifa a levadura (forma no patógena) en *Cándida albicans* lo que le da un rol de antifúngico.
- Cistatinas: son parte de la familia de fosfoproteínas. Su función es la inhibición de las cistein-proteasas de bacterias y parásitos. Cistatina-S y cistatina-SN se unen a las superficies dentales, bacterias y lipopolisacáridos



bacterianos. Cistatina-C y Cistatina-S pueden inhibir el crecimiento de *Porphyromonas gingivalis*.

- Defensinas: son péptidos catiónicos y se reconocen dos subfamilias: alfa-defensinas y beta-defensinas, ambas tienen una amplia actividad antibacteriana. Esto se da porque tienen carga positiva que interactúa con la carga negativa comúnmente encontrada en la superficie de las bacterias presentes en la biopelícula, lo que lleva a su agregación e integración de las bicapas lipídicas de las membranas bacterianas, conduciendo a rupturas y formación de poros membranales. También se ha detectado actividad antifúngica y antiviral.<sup>4</sup>

### 3.1.1 Sistemas amortiguadores

Un sistema amortiguador es una sustancia capaz de regular el pH en una solución. Existen tres mecanismos específicos en la saliva como son los sistemas del bicarbonato, el fosfato y algunas proteínas, los cuales además de éste efecto, proporcionan las condiciones idóneas para autoeliminar ciertos componentes bacterianos que necesitan un pH muy bajo para sobrevivir.<sup>4, 26</sup>

El sistema ácido carbónico/bicarbonato ejerce su acción sobre todo cuando aumenta el flujo salival estimulado, se considera el principal amortiguador en la saliva, participa la enzima anhidrasa carbónica, y tiene mayor capacidad de neutralizar ácidos en pK de 6.1 a 6.3.<sup>4</sup>

El sistema fosfato, juega un papel fundamental en situaciones de flujo salival bajo, por encima de un pH de 6 la saliva está sobresaturada de fosfato con respecto a la hidroxiapatita, cuando el pH se reduce por debajo del pH crítico (5,5), la hidroxiapatita comienza a disolverse, y los fosfatos liberados tratan



de restablecer el equilibrio perdido, lo que dependerá en último término del contenido de iones de fosfato y calcio del medio circundante.<sup>26</sup>

Algunas proteínas como las histatinas, así como algunos productos alcalinos generados por la actividad metabólica de las bacterias sobre los aminoácidos, péptidos, proteínas y urea también son importantes en el control del pH salival, sin embargo este sistema ha sido poco estudiado y se sabe que trabaja cuando el pH salival se encuentra entre 3.4 y 5.<sup>4, 26</sup>

Con frecuencia la boca está expuesta a alimentos que tienen un pH mucho más bajo que el de la saliva y que son capaces de provocar una disolución química del esmalte (erosión), bajo estas condiciones, los mecanismos se ponen en marcha para normalizar el pH lo antes posible.<sup>26</sup>

### 3.2 Síntesis de polisacáridos

El papel de los polisacáridos es crítico para la formación de la biopelícula dental y también participa en el desarrollo de la caries, los polisacáridos cumplen funciones para la supervivencia y colonización de la biopelícula. Pueden ser clasificados como intracelulares y extracelulares.

La sacarosa es un disacárido que forma los polisacáridos intra y extracelulares y tiene mayor contribución en el desarrollo y establecimiento de la caries.

- Polisacáridos intracelulares: su objetivo es servir de reserva energética en bacterias como *Streptococcus mutans*.
- Polisacáridos extracelulares: tienen la función estructural, capacidad de adhesión, proporcionar cohesividad a los microorganismos, fungir como desarrollo de energía, conferir protección y como un mecanismo para retener mayor tiempo iones y moléculas necesarias para la supervivencia de las bacterias de la biopelícula.



## CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



Las bacterias tienen la capacidad de secretar enzimas y proteínas que pueden permanecer unidas a la superficie externa y que sirven tanto para la formación, degradación y unión de sacáridos simples para formar estructuras complejas.

Los polisacáridos extracelulares son sintetizados por dos grupos de enzimas: las glucosiltransferasas para síntesis de glucanos y las fructosiltransferasas para la síntesis de fructanos.

- Glucanos: se dividen en mutano y dextrano (insolubles). Dentro de las funciones de los glucanos está la formación de interacciones adhesivas ya sea célula-célula o célula-superficie dental y en menor medida ser reserva energética. Las enzimas que pueden degradar los glucanos con el fin de liberar isomaltosacáridos, son las dextranasas y mutanasas.

Las bacterias también pueden secretar y unir a su superficie proteínas llamadas GBP (proteínas de unión a glucano), de las cuales se puede mediar el proceso de unión al glucano y también puede estar asociada a procesos que favorezcan un ambiente acidogénico. Una característica importante de estas proteínas es que puede inducir la respuesta inmune en el huésped, conduciendo a la producción de anticuerpos IgA específicos para estas proteínas.<sup>4</sup>

#### 4. CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA

La caries dental es una enfermedad infecciosa, crónica, transmisible, que se caracteriza por la destrucción localizada de los tejidos duros dentales, por la acción de los ácidos producidos por los depósitos microbianos adheridos a los dientes, resultado del desbalance entre la microflora residente derivada de los cambios locales y factores de predisposición que varían de individuo a individuo.<sup>27,4</sup>

La caries de la infancia temprana se define como la presencia de una o más lesiones cavitadas o no cavitadas, dientes faltantes u obturados debido a la caries en cualquier diente primario en un niño de 71 meses de edad o menor. Se considera como caries de la infancia temprana cuando a los 3 años el índice ceo (cariados, extraídos por caries, obturados) es de  $\geq 4$ ; a los 4 años,  $\geq 5$  y a los 5 años  $\geq 6$ .

En niños menores de 3 años de edad, cualquier signo de caries de superficie lisa es indicativo de caries severas en la infancia temprana.<sup>13</sup> Figura 11



*Figura 11 Caries de la infancia temprana severa.<sup>28</sup>*

#### 4.1 Ventana de infectividad

La colonización microbiana de la cavidad oral se ha atribuido a las ventanas de infectividad de cada individuo. Estas ventanas se establecen por la exposición a determinada microbiota desde el nacimiento, durante las cuales se adquieren determinados microorganismos a ciertas edades de la infancia, pero no así en una edad adulta.

Asimismo, se ha demostrado que dicha flora se adquiere de la madre o el principal cuidador a edades tempranas (tabla 4).<sup>4</sup>

Tabla 4 Colonización de microorganismos de acuerdo a la edad

Bacteria	Ventana de infectividad
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	2-6 meses
<i>A. naeslundii</i>	12 meses
<i>A. viscosus</i>	
<i>A. gerencseriae</i>	
<i>Streptococcus sanguis</i>	9 meses
<i>Streptococcus mutans</i>	26 meses

*Streptococcus mutans* comienza a aparecer en el microbioma oral del neonato desde las 6 semanas después del nacimiento aproximadamente; estrechamente relacionado con la microbiota oral de la madre, pero aumenta la infectividad alrededor de los dos años de edad, también puede haber transmisión por otras personas como familiares cercanos o compañeros de guardería.<sup>29, 30</sup>

Se identifican como agentes causales de la caries de la infancia temprana alrededor de 139 especies donde los grupos taxonómicos más frecuentes son: *Granulicatella elegans*, *Veillonella sp.*, *Veillonella atypica*, *Neisseria flavescens*, *Campylobacter showae*, *S. mutans*, *C. albicans*, *Scardovia wiggisiae*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus cristatus* y *A. gerencseriae*<sup>4, 24</sup>.



Especies como *Veillonella*, *Lactobacillus gasseri* y *salivarius*, *Bifidobacterium*, *propionibacterium*, *Actinomyces gerencseriae*, *Atopobium*, *Streptococcus mutans*, *Corynebacterium*, *Prevotella histicola* y *Multisaccharivorax*. Estas bacterias se encuentran relacionadas a la progresión de la caries y su establecimiento en dentina en dientes primarios.<sup>4</sup>

#### 4.2 Etiología de la caries de la infancia temprana

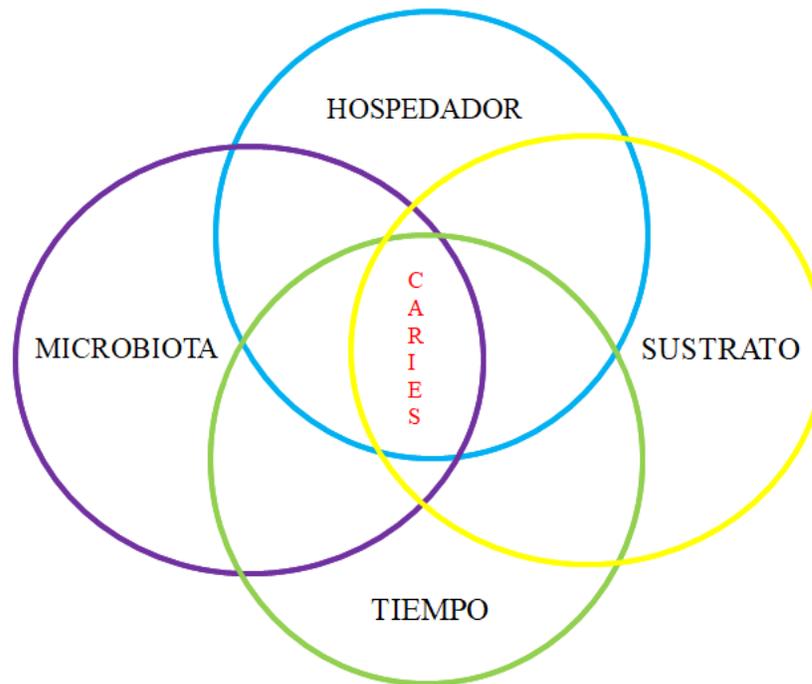
La caries es una patología que se debe a la interacción entre microorganismos productores de ácidos y la presencia de carbohidratos fermentables, así como otros factores del huésped, que incluyen a los dientes y la saliva. Lo que lleva al establecimiento de biopelículas causantes de caries en las superficies dentales susceptibles a las bacterias cariogénicas como *Streptococcus mutans* y el desarrollo adicional de una microbiota acidogénico-acidúrica, ambos factores primarios asociados con el inicio de la enfermedad.<sup>31</sup>

Existen muchos factores de riesgo: físicos, biológicos, ambientales, conductuales; además el número de bacterias que causan caries, la disminución en el flujo salival, poca o nula exposición al flúor, higiene oral deficiente y pobre alimentación. Los dientes con defectos en la estructura del esmalte son más susceptibles a las caries.

El diagrama de Keyes modificado por Newbrum representa que se requiere de cuatro factores juntos mantenidos en el tiempo para que la caries se desarrolle como enfermedad, ya que en condiciones normales, la placa bacteriana no es un ecosistema patológico. Su formación es un proceso normal y su presencia es hasta cierto punto beneficiosa ya que actúa como una barrera para la colonización de microorganismos extraorales. De manera natural cuando aumenta el aporte de sustratos procedentes de la dieta se producen ácidos orgánicos que dan lugar a la desmineralización, la cual es compensada por los componentes neutralizadores y remineralizadores del hospedador, estableciéndose un equilibrio fisiológico. La enfermedad de la

caries esta instaurada cuando dicha situación se mantiene en un hospedador susceptible.

El problema inicia cuando se produce una ingestión frecuente de azúcares, lo que determina en la biopelícula periodos prolongados de acidez, que con el tiempo ejercen una selección sobre la microbiota. Este ambiente favorece la colonización de especies que son capaces de producir gran cantidad de ácidos y crecer a pH ácido (figura 12).<sup>27</sup>



*Figura 12 Diagrama de Keyes modificado por Newbrum*



## 5. CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA

Las interacciones entre bacterias y hongos ocurren comúnmente en los seres humanos y pueden influir en la transición de un estado saludable a un estado enfermo dentro de un nicho del hospedero.<sup>34</sup>

La caries de la infancia temprana también puede incluir especies de hongos. Se ha demostrado que *Cándida albicans* con frecuencia se detecta en grandes cantidades en la saliva y la placa de niños pequeños con caries de la infancia temprana, y su presencia se ha asociado con la gravedad de la enfermedad. En contraste, *Cándida albicans* está ausente o se detecta esporádicamente en niños sin caries. Dada la naturaleza infecciosa de la enfermedad y la evidencia microbiológica disponible de la participación de *Cándida*, surge la pregunta de si el diagnóstico temprano de afecciones relacionadas con *Cándida*, como la candidiasis oral en el entorno pediátrico, puede ser un factor de riesgo identificable para caries de la infancia temprana.<sup>31</sup>

*Cándida* también se coadhiera con muchas especies orales comensales y mejora el transporte de hongos y la infectividad en enfermedades de la mucosa. Sin embargo, inicialmente se consideró que *Cándida* tenía poca o ninguna adhesión física con *Streptococcus mutans*, pero cuando la sacarosa está presente, la interacción adhesiva entre estos dos organismos aumenta.

La presencia de *Cándida albicans* se asoció con un enriquecimiento de una comunidad bacteriana acidúrica altamente acidogénica, con una mayor abundancia de *Streptococcus* (particularmente *Streptococcus mutans*) y ciertas especies de *Lactobacillus* / *Scardovia* y *salivaria* / *Veillonella* y *Prevotella*, así como niveles disminuidos de *Actinomyces*.<sup>34</sup>



### 5.1 Interacciones entre *Cándida albicans* y *Streptococcus mutans*

El consumo frecuente de sacarosa en los niños provee alimentación para *Streptococcus mutans* convirtiendo esta sacarosa en ácidos, produciendo glucanos extracelulares utilizando exoenzimas denominadas glucosiltransferasas, específicamente para glucanos insolubles producidos por la glucosiltransferasa B (GtfB), estos glucanos proporcionan sitios de unión bacteriana y forman el núcleo de la matriz extracelular de la biopelícula dental cariogénica.

*Cándida albicans* también tiene la cualidad de formar biopelículas, utilizando adhesinas y una proteína de la pared hifal (HWP1). La formación de biopelículas es vital para que *Cándida albicans* sobreviva como patógeno en la cavidad oral, ya que en la saliva se han encontrado mayores cantidades de *Cándida albicans* que en la biopelícula dental en pacientes con caries de la infancia temprana, esto sugiere que se utiliza la saliva como un puente para que las bacterias se adhieran a la superficie de la mucosa lo que puede proteger al hongo de ser eliminado. También esta coadhesión entre *Streptococcus mutans* y *Cándida albicans* en biopelículas es un mecanismo por el cual el hongo sobrevive en la cavidad oral en forma de levadura.

Se ha demostrado que el GtfB derivado de *Streptococcus mutans* tiene una alta afinidad a la superficie celular de *Cándida albicans*, pues este enlace produce glucanos que mejoran la capacidad de albergar células de *Streptococcus mutans* más viables que las biopelículas de una sola especie y acumulan más biomasa durante la formación de biopelículas de especies mixtas.

También GtfB mejora la formación de biopelículas de *Cándida albicans*; ya que se han utilizado preparaciones enzimáticas de GtfB activa, purificada y

libre de células con biopelículas de *Cándida albicans*. Donde GtfB mostró un aumento significativo en las expresiones de los genes HWP y adhesinas, los cuales aumentan la adhesión a las superficies de *Cándida albicans* (figura 13).<sup>35</sup>

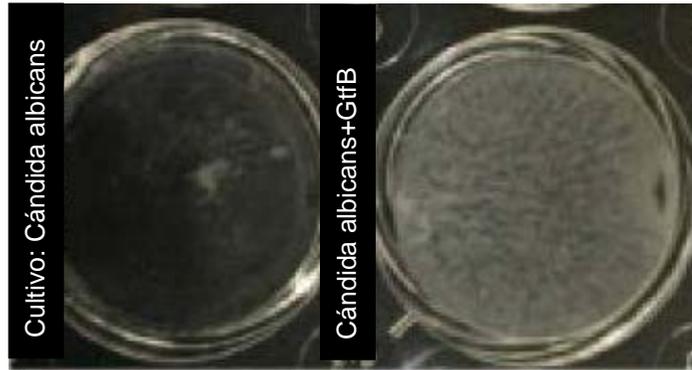


Figura 13 GtfB aumenta la expresión de genes de *Cándida albicans* para formar biopelículas.

GtfB puede unirse tanto a *Streptococcus mutans* como a *Cándida albicans* pero con avidez diferente. La fuerza y la estabilidad de unión de GtfB a la superficie de *Cándida albicans* fueron varias veces más altas en comparación con la adhesión enzimática a *Streptococcus mutans*. Por lo que cuando *Streptococcus mutans* está presente en la biopelícula dental, este aumenta la acumulación de *Cándida albicans* en el biofilm, lo que indica una interacción sinérgica entre los dos microorganismos.<sup>35</sup>

## 5.2 Desarrollo de *Cándida albicans* en la biopelícula dental

La presencia de *Streptococcus mutans* y *Cándida albicans* mejora el ensamblaje de la matriz rica en polisacáridos extracelulares, conformando biopelículas más grandes y gruesas.

Mediante la observación al microscopio se han obtenido datos de la agregación de los colonizadores iniciales a la biopelícula dental.

A las 6 horas se detectó la presencia de *Streptococcus mutans*, a las 8 horas se observó en toda la biopelícula dental microcolonias y levaduras de *Cándida albicans*, a las 18 horas las colonias de *Streptococcus mutans* estaban muy desarrolladas al igual que *Cándida albicans* en su forma de hifas y a las 42 horas el tamaño de la biopelícula se había incrementado, revelando grandes microcolonias, células fúngicas abundantes (tanto de levadura como de hifas), y la presencia de una matriz de polisacáridos extracelulares, las formas de levadura de *Cándida albicans* están enredados y rodeados por una matriz rica en polisacáridos extracelulares, mientras que las hifas se extienden desde la biopelícula hasta la fase fluida. (figura 14).<sup>36</sup>

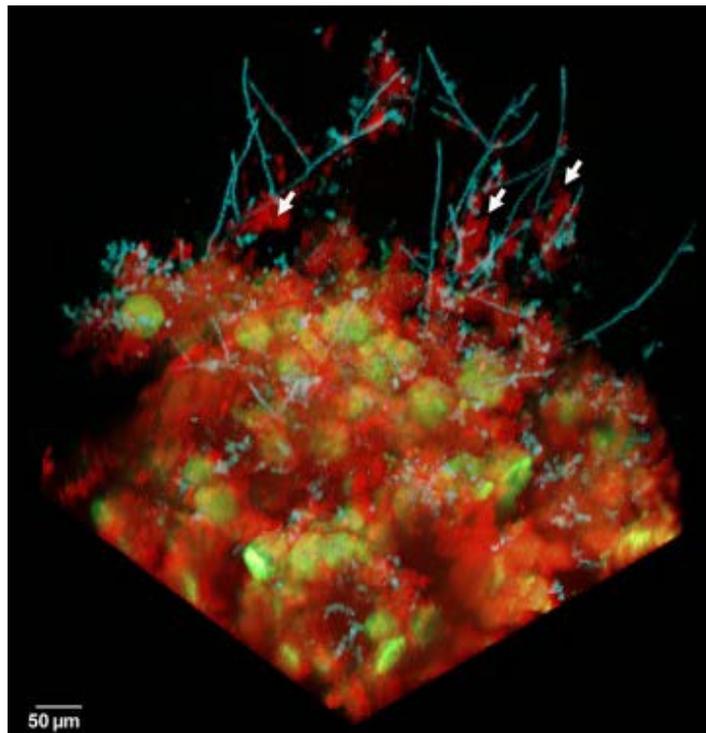


Figura 14 Representación tridimensional del biofilm de cospecies. Flechas blancas indican hifas extendidas hasta la fase fluida de la biopelícula.



### 5.3 Acidogenicidad y aciduricidad de *Cándida albicans*.

La biopelícula dental, es un entorno microecológico, donde los microorganismos sobreviven estrechamente unidos a la superficie del diente, retardan la difusión local de la saliva, lo que permite una actividad parcial continua de los ácidos; Una vez que se alcanza el pH cariogénico (5.4, 5.5), se produce la desmineralización del esmalte, con formación de caries.

*Cándida albicans* fermenta varios azúcares y produce ácidos; puede reducir el pH de un caldo azucarado de 7,0 a 3,5. Lo que podría conducir a la desmineralización dental.

En un estudio realizado por Zhang W. en la provincia de Uygur China. A niños con caries de la infancia temprana y niños libres de caries, se les tomaron muestras de biopelícula dental para aislar *Cándida albicans* y posteriormente aumentar los niveles de glucosa en los cultivos de *Cándida albicans*; en ambos casos aumentó la acidogenicidad, sin embargo cuando la concentración de glucosa alcanzó 1mol, tanto la acidogenicidad como el crecimiento de *Cándida albicans* fueron más pronunciados en el grupo con caries de la infancia temprana.<sup>37</sup>

En otro estudio realizado por Falsetta M.L., en donde utilizó ratones a los que infectó con *Streptococcus mutans* y *Cándida albicans* por separado y un grupo co-infectado, a los ratones se les pusieron condiciones de alimentación rica en sacarosa y bebidas azucaradas similares a la alimentación infantil durante dos semanas.

En los grupos infectados solo por un microorganismo los resultados fueron de caries incipiente o manchas blancas en grandes áreas, sin embargo en el grupo co-infectado las lesiones cariosas se vieron incluso en superficies lisas de los dientes y afectaron la dentina (figura 15).<sup>36</sup>

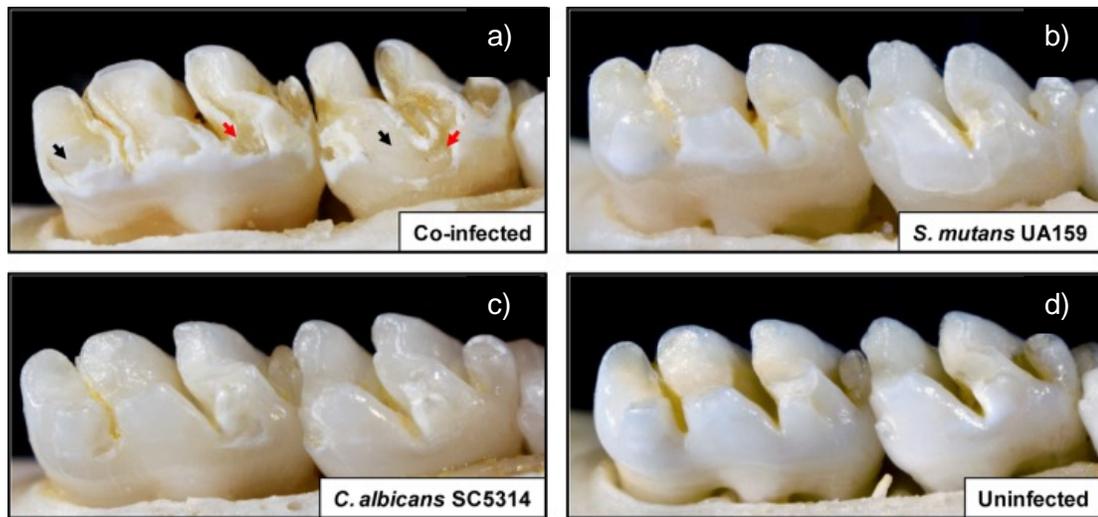


Figura 15 a) dientes co-infectados con *C. albicans* y *S. mutans*, presentan exposición de la dentina, b) dientes infectados con *S. mutans* con manchas blancas extensas, c) dientes infectados por *C. albicans* con manchas blancas iniciales y d) no infectados solo presentan desmineralizaciones iniciales en esmalte.

#### 5.4 Genotipos de *Cándida albicans*

El genotipado es un enfoque de biología molecular clásico y eficaz para estudiar la relación entre las especies, aclarando la asociación entre diferentes cepas. El genotipo de *Cándida albicans* cambia continuamente después de la infección del huésped para permitir la adaptación de hongos a nuevos entornos. En este sentido, la transmisión y colonización de microorganismos orales no solo está limitado por la fuente y la ruta de la infección, sino que también se ve afectada por el fondo genético del huésped, el estilo de vida y el entorno microbiano oral.

Hasta la fecha, se han identificado cinco genotipos de *Cándida albicans*, designados como genotipos A, B, C, D y E. Los genotipos A, B y C pueden detectarse en la mucosa oral y en la placa dental de niños. El genotipo D se encuentra en la bolsa periodontal de pacientes sistémicamente sanos con periodontitis, mientras que el genotipo E rara vez está presente en la cavidad oral.



Los resultados de la mayoría de los estudios en la placa dental de niños con caries de la infancia temprana y sin caries revelan que la cepa dominante es el genotipo A.<sup>37</sup>

Sin embargo en cada estudio ha variado la frecuencia en cómo se encuentran distribuidos los genotipos tanto en los grupos con caries de la infancia temprana y grupos libres de caries.<sup>37, 38</sup>

*Cándida albicans* exhibe un polimorfismo genético extremadamente alto en huéspedes de diferentes grupos étnicos y en huéspedes con diferente grado de caries, (patogenicidad, prevención de la disbacteriosis y selección de fármacos). El microambiente de la boca difiere entre los diferentes grupos de personas y, por lo tanto, la capacidad de colonización de diferentes genotipos de *Cándida albicans* también es diferente.

Por lo tanto, se deben realizar estudios adicionales para examinar la relación entre la cariogenicidad y el genotipo de *Cándida albicans*.<sup>38</sup>

### **5.5 Actividad de Saps en caries de la infancia temprana**

La actividad enzimática de Saps en *Cándida albicans* aislada de niños con caries de la infancia temprana es mayor en niños libres de caries.

Los niveles más altos de expresión génica se encontraron para Sap1 y Sap5 en el grupo con caries y para Sap5 en el grupo libre de caries. El nivel de transcripción de Sap1 en biopelículas dentales de niños con caries de la infancia temprana indica que Sap1 podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de caries.

Las actividades enzimáticas de *Cándida albicans* aisladas de niños con caries de la infancia temprana fueron significativamente más altas que en niños libres de caries. Además, la actividad enzimática podría estar relacionada con los genotipos de *Cándida albicans*, ya que, en el grupo del genotipo A, la actividad de Saps en el grupo con caries de la infancia temprana fue significativamente diferente que la del grupo libre de caries.

Un factor clave de la virulencia es la proteína aspártica secretada (SAP) que puede promover la adhesión de *Cándida albicans* a la superficie dental.

También se han hecho pruebas de adherencia en tubos de vidrio donde se añadieron suspensiones microbianas y en promedio en los aislamientos de niños con caries de la infancia temprana la adhesión al vidrio fue mayor (53.92%) que en niños sin caries (31.12%).<sup>39</sup>

### 5.6 Candidiasis oral y caries de la infancia temprana

Los pediatras son a menudo los primeros profesionales de la salud en encontrar caries de la infancia temprana, ya que los niños pequeños son mucho más propensos a visitar a los médicos de atención primaria que a los dentistas.

Sin embargo dentro de las primeras enfermedades detectadas en niños incluso antes de la erupción dentaria es la candidiasis oral.<sup>32</sup> Figura 16

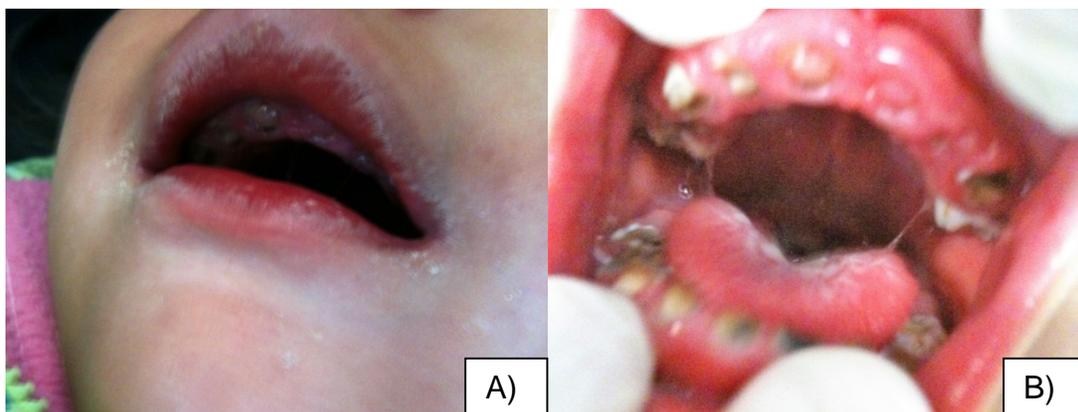


Figura 16 Paciente con candidiasis pseudomembranosa, glositis migratoria benigna y caries de la infancia temprana.<sup>40</sup>

La detección de la candidiasis oral se asoció fuertemente con la caries de la infancia temprana, en particular a las edades comprendidas entre los 13 y los 36 meses.<sup>32</sup> Figura 17 y 18



*Figura 17 Paciente con caries y candidiasis oral.<sup>40</sup>*



*Figura 18 A) Niña con queilitis angular, B) candidiasis pseudomembranosa y con caries de la infancia temprana severa.<sup>40</sup>*

La candidiasis oral temprana puede poner a los niños en alto riesgo de desarrollar caries de la infancia temprana. Entre aproximadamente un millón de niños, aquellos diagnosticados con candidiasis oral en el primer año de



vida tenían aproximadamente tres veces más probabilidades de ser diagnosticados por un pediatra con caries de la infancia temprana, lo que sugiere que la candidiasis podría servir como un posible factor de riesgo de caries que los pediatras podrían identificar. Estos datos son congruentes con los hallazgos clínicos de que *Cándida albicans* a menudo se detecta en la placa y la saliva de niños afectados con caries de la infancia temprana (tabla 5).<sup>32</sup>

Tabla 5 Índice de caries de la infancia temprana en niños con candidiasis oral diagnosticada antes de los doce meses y sin diagnóstico de candidiasis.

<b>EDAD</b>	<b>Niños con Candidiasis positiva (0 – 12 meses) que presentaron caries después de los 12 meses.</b>	<b>Niños con candidiasis oral negativa (0 – 12 meses) que presentaron caries después de los 12 meses.</b>
13 - 24 meses	10.86%	3.55%
25 – 36 meses	20.68%	7.62%
37 – 48 meses	21.36%	9.47%
49 – 60 meses	16.14%	8.79%
61 – 71 meses	11.04%	6.21%

Sin embargo no necesariamente se tiene que desarrollar *Cándida albicans* como una enfermedad en los tejidos, puesto que diferentes autores en diversas partes del mundo han hecho estudios analizando la biopelícula dental, saliva o muestras con hisopo de la cavidad oral y han encontrado que los niños con caries de la infancia temprana tienen altas cantidades de *Cándida albicans* comparado con los niños libres de caries.<sup>41</sup> Figura 19



Figura 19 Recolección de las muestras. <sup>42, 43, 44</sup>

La prevalencia de *Cándida albicans* en niños con caries de la infancia temprana osciló entre 24% y 100% en saliva, 44% y 80% en la biopelícula dental, 14,7% a 44% en muestras de hisopo y 60% a 100% en lesiones cariosas. La prevalencia de *Cándida albicans* en niños sin caries varió de 10% a 100% en saliva, 7% a 19% en placa y 6% a 7% en muestras de hisopo (tabla 6).<sup>41</sup>

Tabla 6 Comparación de estudios mundiales

<b>Autor</b>	<b>País donde se realizó el estudio</b>	<b>Cándida albicans detectada en niños con caries.</b>	<b>Cándida albicans detectada en niños sin caries.</b>
<b>Yang X.Q.<sup>46</sup></b>	China	57.1%	14.3%
<b>Qui R.<sup>30</sup></b>	China	44.1%	19.2%
<b>Xiao J.<sup>13</sup></b>	EUA	Saliva: 77% Placa: 83% Hisopo: 44%	Saliva: 12% Placa: 6% Hisopo: 6%
<b>Zhang W.<sup>38</sup></b>	China	48%	23.8%
<b>Moraga L.<sup>47</sup></b>	Chile	63%	35.5%
<b>Wu N.<sup>48</sup></b>	China	49%	7%
<b>Rozkiewics D.<sup>49</sup></b>	Polonia	64%	33%
<b>Cavalho F.G.<sup>51</sup></b>	Brasil	50%	14%

Los individuos con mayor presencia oral de cándida se asociaron con 5 veces más de probabilidades de experimentar caries de la infancia temprana.<sup>41</sup> Figura 20 y 21



*Figura 20 Caries de la infancia temprana severa y candidiasis oral.<sup>40</sup>*



*Figura 21 Caries de la infancia temprana.<sup>45</sup>*



### 5.7 Transmisión materna

En un estudio realizado por Xiao J. y colaboradores en la universidad de Rochester. Se reclutaron 18 parejas de madre e hijo con caries y caries de la infancia temprana y 17 parejas de madre e hijo libres de caries, se analizó la biopelícula dental y la saliva de cada participante buscando la presencia de *Cándida albicans* y los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

En el grupo con caries de la infancia temprana se detectó en las madres un 83.3% de *Cándida albicans* en el análisis de placa dental y un 83% en la biopelícula dental de los niños. Se detectaron *Streptococcus mutans* en las muestras de saliva / enjuague oral y placa en todos los sujetos con una alta tasa de detección ( $\geq 94\%$ ).

En el grupo libre de caries, la tasa de detección de *Cándida albicans* fue significativamente más baja en comparación con el grupo con caries. *Cándida albicans* solo se detectó en el 12% de las muestras de saliva y el 6% de las muestras de placa y frotis de los niños libres de caries. En el 29% de la muestra de enjuague oral, en el 12% de las muestras de placa y frotis de las madres de los niños libres de caries.

Se realizó también un examen de relación genética de *Cándida albicans* aislados en el grupo con caries. De 12 parejas en las que en ambos se encontró *Cándida albicans*, 11 resultaron pares idénticos y 1 par diferente. En las 6 parejas restantes solo se aisló *Cándida albicans* en el niño o en la madre pero no en ambos.

Estos hallazgos sugieren que la transmisión materna es al menos una fuente de contagio de *Cándida albicans*<sup>13</sup>. Figura 22



*Figura 22 Madre besando a bebé.<sup>51</sup>*

Por lo tanto es necesario orientar a los padres para disminuir la ventana de infectividad, realizar un tratamiento adecuado y oportuno de la candidiasis oral y de la caries de la infancia temprana. Recibir información del odontólogo para que una vez rehabilitada la boca, no tenga recaídas en la enfermedad, dando instrucciones de higiene como la técnica de cepillado, orientar a una dieta con menos consumo de sacarosa y revisiones con el odontólogo cada 3 meses para reforzar estas medidas y realizar aplicaciones tópicas de fluoruro.



## CONCLUSIONES

La caries de la infancia temprana es una enfermedad multifactorial de alta prevalencia en México, aproximadamente del 60% al 90% de niños la padecen. Está íntimamente relacionada con la ventana de infectividad, la mala higiene que da lugar a la colonización de bacterias como *Streptococcus mutans* que se agregan a la biopelícula dental, lo que proporciona un medio adecuado para que se agreguen más bacterias y hongos patógenos como *Cándida albicans* y así poder establecerse enfermedades como la candidiasis oral y la caries de la infancia temprana.

GtfB producido por *Streptococcus mutans* mejora la formación de biopelículas de *Cándida albicans*, aumentando la expresión de sus factores de virulencia.

El cirujano dentista deberá tener mayores acciones preventivas con pacientes que ya han presentado candidiasis oral en etapas tempranas, puesto que estos niños tienen más probabilidades de desarrollar caries de la infancia temprana al erupcionar los diente primarios.

Además el deber del cirujano dentista es educar y orientar a todas las mujeres en edad reproductiva, ya que se debe hacer conciencia de que la fuente de adquisición de *Cándida albicans* y otros microorganismos cariogénicos en niños son por medio de la madre.

Finalmente las acciones preventivas como el cepillado dental, aplicaciones tópicas de fluoruro, buena alimentación, atención y educación materna, controlan los factores de riesgo para evitar el establecimiento de estas enfermedades.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ledermann W. *Historia sucinta de Candida albicans, blanca pero no tanto*. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2017. vol.34, no.5 Pp 429-430. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000500429&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500429&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500429>
2. Barnett J. *A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, Candida albicans*. Published online in Wiley Inter Science. 2008. vol 25 (6): Pp 385–417. Disponible en: (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/yea.1595
3. Pumarola A. *Microbiología y parasitología médica*. 2º edición, Barcelona, Masson S.A. 1987; Pp 747-793.
4. Almaguer A. & Villagómez JG, *Ecología oral*, 1º edición, Ciudad de México, Manual moderno, 2017, Pp. 89-116.
5. Rodríguez J, Miranda J, Morejón H., & Santana J.C. (2002). Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. *Rev. Cubana de Estomatología*, 39(2), Pp 187-233.
6. Naglik J., Challacombe S. & Hube B. *Candida albicans Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis*. Rev. Microbiology and Molecular Biology. 2003. Vol 67 No. 3 Pp. 400–428
7. Staab J., Datta K. & Rhee P. *Niche-Specific Requirement for Hyphal Wall protein 1 in Virulence of Candida albicans*. PLoS ONE. 2013; 8 (11): e80842. Hallado en: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3832661&blobtype=pdf>
8. Li W., Yu D., Gao S., Lin, J., Chen, Z., & Zhao, W. (2014). *Role of Candida albicans-secreted aspartyl proteinases (Saps) in severe early childhood caries*. International journal of molecular sciences, 15(6), 10766-79. doi:10.3390/ijms150610766



9. Ghannoum, M. A. *Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis*. Clin. Microbiol. Rev. (2000)13:122–143. Hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88936/>
10. González-Gravina H, González-de Morán E, Zambrano O, Lozano Chourio M, Rodríguez-de Valero S, Robertis S, Mesa L. *Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of Candida spp* Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Oct 1;12(6):E419-23.
11. Nabbanja, J., Gitta, S., Peterson, S. & Rwenyonyi, C. M. (2012). Orofacial manifestations in HIV positive children attending Mildmay Clinic in Uganda. *Odontology*, 101(1), 116–120.
12. Patil S., Rao R., Majumdar B. & Anil S. *Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies* (2015) Rev. Front. Microbiol. Vol. 6:1391. Pp. 1-10
13. Xiao J., Moon Y., Li L., Rustchenko E., Wakabayashi H., Zhao X., Feng C., Gill S., McLaren S., Malmstrom H., Ren Y., Quivey R., Koo H. & Kopycka-Kedzierawski D. (2016) *Candida albicans* Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness. Rev. PLOS ONE 11(10): e0164242. DEFINICION DE CIT
14. Al-Rusan RM, Darwazeh AM & Lataifeh IM. The relationship of Candida colonization of the oral and vaginal mucosae of mothers and oral mucosae of mothers and oral mucosae of their newborns at birth. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol](#). 2017 Apr;123(4):459-463. doi: 10.1016/j.oool.2017.01.003.
15. Sapp J., Eversole L. & Wysoki G.. (2005). *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. España: Elsevier.
16. <http://www.pediatrpractica.com.ar/note.php?id=83>
17. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852015000300004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300004)
18. <https://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/4/94.jpg>
19. <https://candidiasisweb.com/tipos/mucocutaneas/mucosa-oral/queilitis-estomatitis-angular.php>



20. <http://www.pediatrpractica.com.ar/note.php?id=83>
21. Reyes K., Staines A., Amaya M., González D., García J., Sanchez L. & Rodriguez C. *Candidiasis mucocutánea crónica*. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:378-381
22. Lyu X, Zhao C, Yan Z & Hua H. *Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis*. *Rev. Drug Design, Development and Therapy* (2016) Volume 16:10. Pp. 1161-1171.
23. Hallado en: <https://slideplayer.es/slide/3538733/>
24. Zijng V., van Leeuwen M., Degener J., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R. & Harmsen H. (2010) *Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth*. *Rev. PLoS one*. Volume 5 Issue 2 e9321. Pp. 1-9.
25. Yazigi R. (2006). Rincones olvidados de la Gastroenterología II: Las glándulas salivales y el papel de la saliva. *Gastr Latinoam*; Vol 17, Nº 3: 338-350.
26. Llena Puy, Carmen. (2006). La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(5), 449-455. Encontrado en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-69462006000500015&lng=es&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500015&lng=es&tlng=pt).
27. Liebana J. (2002). *Microbiología oral*. Madrid: McGRAW-HILL. Pp. 561
28. <https://odontologia.do/dientes-con-carries-en-la-infancia-cause-del-biberon/>
29. Chu, D. M., Ma, J., Prince, A. L., Antony, K. M., Seferovic, M. D., & Aagaard, K. M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature medicine*, (2017) 23(3), 314–326. doi:10.1038/nm.4272
30. Rojas F. S. & Echeverría L. S. Early childhood caries: infection disease? (2014) [Volume 25, Issue 3](#), Pp 581-587.
31. Jean J., Khare R., Bailey L. C., Forrest C.B., Hajishengallis E, & Koo H..



- (2018). *Retrospective analysis of conditions related to Candida in childhood and caries in early childhood*. *Pediatr Dent*, 40 (2), 131-135.
32. Jean J., Goldberg S., Khare R, Bailey LC, Forrest CB, Hajishengallis E, Koo H. *Retrospective Analysis of Candida-related Conditions in Infancy and Early Childhood Caries*. *Pediatr Dent*. 2018 Mar 15;40(2):131-135.
33. <http://patoral.umayor.cl/patoral/?p=689>
34. Xiao J., A. Grier, R.C. Faustoferri, S. Alzoubi, A.L. Gill, C. Feng, Y. Liu, R.G. Quivey, D.T. Kopycka-Kedzierawski, H. Koo, and S.R. Gill. Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC. *J Dent Res*. 2018 Dec;97(13):1468-1476. doi: 10.1177/0022034518790941
35. Ellepola K, Liu Y, Cao T, Koo H & Seneviratne CJ. *Bacterial GtfB Augments Candida albicans Accumulation in Cross-Kingdom Biofilms*. *Rev. J Dent Res* (2017) Sep;96(10):1129-1135.
36. Falsetta, M. L., Klein, M. I., Colonne, P. M., Scott-Anne, K., Gregoire, S., Pai, C. H., Gonzalez-Begne, M., Watson, G., Krysan, D. J., Bowen, W. H. & Koo, H. (2014). Symbiotic relationship between Streptococcus mutans and Candida albicans synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infection and immunity*. 82(5), 1968-81.
37. Qiu, R., Li, W., Lin, Y., Yu, D., & Zhao, W. (2015). Genotypic diversity and cariogenicity of Candida albicans from children with early childhood caries and caries-free children. *BMC oral health*, 15(1), 144. doi:10.1186/s12903-015-0134-3
38. Zhang W., Li Y, Lin J., Abduryin A.& Zhao W. (2018). *Cariogenicity of Candida albicans of distinct genotypes among 3-5-year-old Uygur children in Kashgar, China- a case-control study*. *BMC oral health*, 18(1):203. doi:10.1186/s12903-018-0658-4.
39. Li, W., Yu, D., Gao, S., Lin, J., Chen, Z., & Zhao, W. (2014). Role of Candida albicans-secreted aspartyl proteinases (Saps) in severe early



childhood caries. *International journal of molecular sciences*, 15(6), 10766-79.

doi:10.3390/ijms150610766

40. Mtra. Rosina Pineda y Gómez Ayala.

41. Xiao, J., Huang, X., Alkhers, N., Alzamil, H., Alzoubi, S., Wu, TT, Castillo, DA, Campbell, F., Davis, J., Herzog, K., Billings, R., Kopycka-Kedzierawski, DT, Hajishengallis, E.,... Koo, H. (2017). *Candida albicans* and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-analysis, 52 (1-2), 102-112.

42. [https://www.researchgate.net/figure/Recoleccion-de-saliva-muestra-basal-usando-pipeta-descartable-de-5ml\\_fig3\\_311067439](https://www.researchgate.net/figure/Recoleccion-de-saliva-muestra-basal-usando-pipeta-descartable-de-5ml_fig3_311067439)

43. [https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Eliminacion-de-la-placa-bacteriana-calcificada-con-el-raspado-supragingival\\_fig4\\_293800832](https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Eliminacion-de-la-placa-bacteriana-calcificada-con-el-raspado-supragingival_fig4_293800832)

44. [https://es.123rf.com/photo\\_53532643\\_muestra-m%C3%A9dica-esp%C3%A9cimen-biol%C3%B3gico-saliva-de-beb%C3%A9-ni%C3%B1o-boca-cabruto-con-hisopo-de-algod%C3%B3n-aisladas-sobre-un-fondo-b.html](https://es.123rf.com/photo_53532643_muestra-m%C3%A9dica-esp%C3%A9cimen-biol%C3%B3gico-saliva-de-beb%C3%A9-ni%C3%B1o-boca-cabruto-con-hisopo-de-algod%C3%B3n-aisladas-sobre-un-fondo-b.html)

45. <https://www.uv.mx/cienciauv/blog/cariestempranadelainfancia/>

46. Yang XQ, Zhang Q, Lu LY, Yang R, Liu Y, Zou J. Genotypic distribution of candida albicans in dental biofilm of chinese children associated with severe early childhood caries. *Archives of Oral Biology*. 2012;57:1048–1053.

47. Lozano Moraga CP, Rodriguez Martinez GA, Lefimil Puente CA, Morales Bozo IC, Urzua Orellana BR. Prevalence of candida albicans and carriage of candida non-albicans in the saliva of preschool children, according to their caries status. *Acta Odontol Scand*. 2017;75:30–35

48. Wu N, Lin J, Wu L, Zhao J. Distribution of candida albicans in the oral cavity of children aged 3-5 years of uygur and han nationality and their genotype in caries-active groups. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14:748–757. [[PubMed](#)]

49. Rozkiewicz D, Daniluk T, Zaremba M, Cylwik-Rokicka D, Stokowska W, Pawińska M, Dabrowska E, Marczuk-Kolada G, Waszkiel D. Oral candida albicans carriage in healthy preschool and school children. *Advances in medical sciences*. 2006a;51(1):187–190. [[PubMed](#)]

50. *Carvalho FG, Silva DS, Hebling J, Spolidorio LC, Spolidorio DM* Presence of mutans streptococci and Candida spp. in dental plaque/dentine



## CÁNDIDA ALBICANS Y SU RELACIÓN CON LA CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.

---



of carious teeth and early childhood caries. *Arch Oral Biol.* 2006 Nov; 51(11):1024-8.

51. <https://www.imagenesmy.com/imagenes/de-bebe-dando-besos-d5.html>