

Mucocutaneous candidiasis. A revision

Abstract. Candidiasis is a mycotic infection and the most important etiological agent is *Candida albicans*, a commensal of the mucosae in human beings. The clinical manifestations are usually limited to skin, nails, mucosae and gastrointestinal tract, it rarely can be systemic and affect multiple internal organs. The purpose of this paper is to review and describe the mycological characteristics of *Candida*'s infections, its predisposing factors, as well as its pathogenesis and mycological diagnosis. We also include the current available pharmacological treatments.

Key words: yeasts, *Candida albicans*, mucocutaneous candidiasis, predisposing factors, clinical forms.

Resumen. La candidiasis es una micosis infecciosa no contagiosa cuyo agente etiológico más importante es *Candida albicans*, comensal de las mucosas del hombre. Esta entidad se manifiesta como una infección generalmente limitada a la piel, las uñas, las mucosas y el aparato gastrointestinal, pero puede ser sistémica y comprometer múltiples órganos internos. El propósito de este artículo es revisar, analizar y describir las características de *Candida*, factores predisponentes para la candidiasis, mecanismos patogénicos, formas de presentación clínica y métodos de diagnóstico. Se complementa con la actualización de las diferentes terapias farmacológicas disponibles para su tratamiento.

Palabras clave: levaduras, *Candida albicans*, candidiasis mucocutánea, factores predisponentes, formas clínicas.

Received 30 July, 2007; accepted 30 November 2007.

Recibido 30 de julio 2007; aceptado 30 de noviembre 2007.

Introducción

Los hongos son organismos eucarióticos, heterótrofos, uni o pluricelulares, constituidos por una pared celular rígida formada por quitina y polisacáridos complejos y una membrana citoplasmática rica en ergosterol, compuesto clave para la actividad de ciertos agentes antimicóticos [50]. Estos microorganismos, de acuerdo con el tipo de nutrición, composición de la pared celular y presencia de reproducción sexual pertenecen al Reino Fungi. La filogenia de este

*Autor para correspondencia: Janeth Villanueva Reyes
janvirey@hotmail.com*

Reino, basada en el estudio reciente de la secuenciación de seis genes (18S rRNA, 28S rRNA, 5.8S rRNA, elongación del factor 1-a (*EF1a*), y las subunidades *RPB1* y *RPB2* de la RNA polimerasa), muestra cinco phyla: Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota, Chytridiomycota y Glomeromycota [25]. Anteriormente se consideraba a la División Deuteromycota para incluir a los hongos que no se les conocía reproducción sexual; esta División informal incluía dos clases: Blastomycetes e Hyphomycetes; la primera incluía a hongos unicelulares que se reproducen por gemación (blastoconidios), como *Candida*, y la segunda, conformada por mohos septados con reproducción tipo

conidial, como los dermatofitos [50]. En la actualidad *Candida albicans* está incluida dentro del phylum Ascomycota, subphylum Saccharomycotina [25].

Aspectos históricos

El estudio de la candidiasis se inicia cuando Hipócrates describe por primera vez el muguet en individuos debilitados, mucho tiempo después, en 1837 Parrot y Trousseau, reconocen la candidiasis oral como consecuencia de enfermedades pre-existentes. En 1839, Langenbeck realiza el descubrimiento del organismo causal del muguet, al aislar un hongo en la boca de un paciente con aftas, posteriormente Berg en 1846 establece la relación causa-efecto entre el hongo y las lesiones orales. En 1847, el microorganismo fue clasificado por Gruby como *Sporotrichum* y localizado por Robin en el género *Oidium* (*O. albicans*), quien además describe la candidiasis sistémica. Más tarde se confunde con *Monilia candida*, aislada de vegetales en descomposición. En 1875, Haussmann demuestra que el organismo causal de las lesiones orales y vaginales era el mismo y en 1877, Grawitz describe el carácter dimorfo de este microorganismo, mientras que la candidiasis cutánea y mucocutánea crónica fueron descritas en 1907 y 1909, respectivamente. En 1923, Berkhout establece el género *Candida* y catorce años después Martin especifica las levaduras pertenecientes a éste. A partir de 1940, en la era post-antibiótica, cobra importancia como infección oportunista [6,38].

Este interés por la candidiasis fue desplazado por el auge adquirido por las enfermedades bacterianas. Paradójicamente, el control de tales enfermedades con vacunas, antibióticos y control sanitario, así como los avances logrados por la medicina moderna y el incremento de la sobrevivencia de los pacientes, ha traído consigo el resurgimiento de esta micosis.

Sinonimia. Candidosis, moniliasis.

Definición

La candidiasis es una micosis infecciosa no contagiosa producida por especies de levaduras pertenecientes al género *Candida*. El agente etiológico más importante es *Candida albicans*, comensal de las mucosas del ser humano, que produce infección generalmente limitada a la piel, las uñas, las mucosas y el aparato gastrointestinal, pero puede ser sistémica y comprometer estructuras profundas y órganos internos [38,62].

La candidiasis puede tener un curso agudo o crónico y de acuerdo a su localización, se puede clasificar en: candidiasis mucocutánea (infección de las membranas mucosas, de la piel y de las uñas), candidiasis sistémica o invasora (afección generalizada de órganos profundos) y el síndrome de candidiasis diseminada [51]. Generalmente es necesaria la presencia de alteraciones de los mecanismos de defensa y factores predisponentes que comprometan la integridad de los tegumentos o alteren la flora normal del huésped para el desarrollo de una candidiasis.

Etiopatogenia

Candida es el principal hongo patógeno oportunista en el humano, siendo la especie *C. albicans* la causa más común de candidiasis superficial y sistémica, y es el agente causal del 85-90% de las infecciones por levaduras. Existen más de 190 especies, tales como: *C. dubliniensis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilopsis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondi*, *C. lusitaniae*, *C. pseudotropicalis*, *C. zeylanoides* y *C. rugosa*, entre otras, que pueden ser aisladas de forma menos frecuente en procesos clínicos del hombre [38,62].

Todas las levaduras de este género poseen características macro y microscópicas muy semejantes y requieren para su distinción de procedimientos de laboratorio especiales basados en la fermentación y asimilación de carbohidratos; existen patrones típicos para cada especie y procedimientos más complejos como la producción de tubo

germinal y clamidoconidios, biotipificación, pruebas de asimilación y técnicas de biología molecular utilizadas para la demostración de “fingerprints o huellas dactilares” [51].

Las técnicas moleculares, como la recombinación genética, por ejemplo, han permitido demostrar como *C. glabrata* durante su evolución se asocia genéticamente con *Saccharomyces cerevisiae* debido a su cercanía filogenética [17].

Candida es un microorganismo saprobio que tiene dos presentaciones morfológicas (dimorfismo): una forma pequeña y esférica conocida como levadura (4-6 µm) que se reproduce por gemación simple y otras formas conocidas como hifas y pseudohifa (pseudomicelio), la cual consiste en cadenas de levaduras unidas entre sí y separadas por constricciones; siendo este último el estado morfogenético relacionado con su capacidad patógena. En los fluidos corporales y tejidos se pueden visualizar tanto levaduras como fragmentos de pseudohifas, así como también se puede observar la producción de tubos germinales por parte de ésta [16].

La pared celular de *C. albicans* está constituida por β-(1,3)-D-glucano (50-70%), manano (20%), quitina (10-20%), proteínas (3-6%) y lípidos (1-5%). Estudios por microscopía electrónica indican diferencias en la organización y composición de la pared celular en las dos diferentes formas morfogenéticas de esta levadura. La virulencia de *C. albicans* está relacionada con la producción de pseudomicelios, con la presencia de enzimas (proteínasa y fosfolipasa), la facilidad de adherencia al epitelio de las mucosas, la formación del tubo germinal y a la expresión genotípica.

Se han aislado tres genotipos diferentes de *C. albicans*, A: sin intrones, B: con contenido de intrones y C: mixto, con y sin contenido de intrones de genes 26S rRNA. La relevancia de estos tres genotipos en la patogénesis radica en la relación con sus dos principales factores de virulencia: la proteínasa extracelular y la actividad fosfolipasa, ya que el

genotipo B tiene mayor actividad proteínasa y fosfolipasa que los genotipos A y C, teniendo por ende mayor virulencia [27, 58]. El desarrollo de enfermedad por especies de *Candida* se produce en su fase micelial y depende de la compleja interacción entre la patogenicidad innata del microorganismo y los mecanismos de defensa del huésped.

La cavidad oral y el aparato gastrointestinal son los principales reservorios de *Candida*, y los mecanismos de defensa del tegumento intacto son los que controlan la aparición de la candidiasis mucocutánea. La flora gastrointestinal normal actúa antagonizando y suprimiendo el crecimiento candidiásico a través de la anaerobiosis, de la competencia de nutrientes y de la producción de sustancias inhibitorias como ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares no conjugados; además, previene la adherencia de *Candida* a los sitios de unión en los receptores de mucosa. La adherencia del germen a las células epiteliales es un factor importante en la colonización y posterior invasión del tejido y esta sobrecolonización estimula la producción de potentes opsoninas y anticuerpos contra un epítipo de *Candida*, que impiden la diseminación de la micosis [38,62].

Al cambiar la permeabilidad normal de la mucosa intestinal, las levaduras tienen acceso a la circulación, sin embargo, las propiedades fungistáticas del suero del huésped neutralizan la invasión a través de factores séricos, tales como el factor sérico de agregación, que refleja el entretrejido de los elementos de las hifas que han crecido; la transferrina y la lactoferrina, que a través de la captación del hierro disminuyen el aporte necesario para el crecimiento del hongo e inhiben su proliferación [38,51,62].

Candida, en la piel, al encontrar pérdida de la barrera epidérmica se adhiere a las células epiteliales e invade el estrato córneo a través de un proceso de lisis tisular epitelial por medio de la elaboración de enzimas queratolíticas, proteolíticas y fosfolipasas, produciendo una reacción inflamatoria local. El polisacárido manosa de la pared de *C. albicans*, patrón molecular asociado al patógeno (PAMPs) de

ésta, es reconocido por los Toll-like receptors (TLR) 2 y 4, lo cual dispara este sistema de señalización y activa la respuesta inmune innata de la piel y mucosas. Esto conlleva a la activación de la vía alterna del complemento, con producción de productos como C5a, que induce la quimiotaxis de neutrófilos, opsonización y fagocitosis de las levaduras circulantes o alojadas en los tejidos [26,44].

La prostaglandina E2 (PGE2), generada por la activación enzimática de las ciclo-oxigenasas COX 1 y 2, está implicada en la morfogénesis de *C. albicans*. La inhibición con antagonistas de los receptores TLRs 2 y 4, inhiben la producción de PGE2 inducida por *Candida*, lo cual sugiere un papel vital de los TLRs en el reconocimiento y señalización en la candidiasis [15,44].

Los polimorfonucleares (PMN) y macrófagos destruyen las levaduras a través de la liberación de sustancias fungicidas como productos reactivos de oxígeno y enzimas lisosómicas con posterior fagocitosis y muerte intracelular, evitando su diseminación a tejidos y logrando una estimulación de la inmunidad adaptativa con producción de una respuesta Th1 protectora, tal como el interferón-gamma (INF- γ) que juega un papel crucial y la interleucina (IL)-18 e IL-12 que estimulan la secreción de éste, observando que la ausencia de estos compuestos se asocia a diseminación de la infección, mortalidad, disminución de la eliminación de las levaduras durante la infección y decremento en el influjo de monocitos en el sitio de infección [32,45].

La muerte intracelular de *Candida* se produce por mecanismos oxidativos (sistema de mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-halógeno) y no oxidativos por parte de PMN y macrófagos, lo cual limita la infección y produce las manifestaciones cutáneas típicas de la enfermedad [38].

Candida, en mucosa oral, estimula la secreción local de numerosas citoquinas pro-inflamatorias e inmunoreguladoras por parte de las células epiteliales. Estas citoquinas estimulan la quimiotaxis y la inmunidad innata y/o adaptativa con infiltración local de neutrófilos y linfocitos T,

por lo cual bajos niveles de éstas conferirían alta susceptibilidad a infecciones orales por *Candida* [18,34].

En las personas con capacidad inmunológica normal, la candidiasis suele permanecer limitada a la piel y a las membranas mucosas, sin que ocurra diseminación, ya que al penetrar a la dermis, los neutrófilos y macrófagos se encargan de dañar su pseudomicelio, de su fagocitosis y destrucción. Por el contrario, en los pacientes vulnerables los reservorios mucosos se transforman en fuente de infección con posibilidad de diseminación de la enfermedad. Estos focos pueden ser detectados previa aparición de las manifestaciones sistémicas en más del 80% de los pacientes.

La hifa es la forma invasora, patógena y causante de las manifestaciones clínicas de la candidiasis y posee una proteína Hwp-1 que media la adherencia de ésta al queratinocito. Esta proteína forma enlaces covalentes de unión a las células epiteliales mediados por la enzima transglutaminasa, la cual incrementa hasta en un 80% dicha adherencia [39, 42, 43]. La penetración profunda al epitelio del microorganismo es mediada por la formación de la hifa, la cual usa el tigmotropismo, como mecanismo guía. La patogénesis requiere nueva expresión de factores de virulencia en cada nuevo estadio del proceso, lo cual conlleva a una rápida alteración en la expresión del fenotipo, que explicaría el relativo alto potencial patogénico de estas especies [46].

Candida requiere para su crecimiento la adquisición y el metabolismo del nitrógeno y posee un regulador transcripcional que contiene atrapadores de zinc conocido como factor-GATA, que asegura la eficiente utilización de las fuentes de zinc disponibles para el hongo. El factor-GATA activa la expresión de vías catabólicas de nitrógeno cuando las fuentes de zinc están ausentes o limitadas, fenómeno conocido como represión. Este fenómeno hace que no se altere el dimorfismo micótico y que no haya alteración en el crecimiento y habilidad en la utilización de los aminoácidos séricos por parte del hongo.

Esto indica el importante papel de la regulación del nitrógeno en la virulencia de *Candida albicans* [35], siendo el hongo patógeno más frecuente en humanos y posee un extenso repertorio de mecanismos de virulencia que favorecen la colonización e infección en el hospedero, con factores predisponentes, tales como: 1. Reconocimiento de biomoléculas (adhesinas): *Candida* puede expresar varios tipos de moléculas de adhesión que le permiten colonizar superficies epiteliales, además posee la expresión de la enzima aspartil-proteinasa que le facilita la penetración inicial a los queratinocitos [9]. 2. Morfogénesis: transición reversible entre la forma de levadura unicelular y la forma de crecimiento filamentosos o pseudohifa, mediadas por proteínas como las septinas [9, 21]. 3. Secreción de aspartil-proteinasas y fosfolipasas: la actividad proteolítica extracelular juega un papel importante en la patogenicidad de ésta y es consecuencia de una familia de 10 aspartil-proteinasas secretadas (Saps). Las funciones de las Saps en la virulencia de *C. albicans* durante el proceso infeccioso incluyen: la degradación de proteínas humanas, digestión de moléculas en la adquisición de nutrientes, digestión y distorsión de membranas celulares del huésped que facilita la adhesión e invasión tisular, digestión de células y moléculas del sistema inmune que favorece la resistencia contra el ataque antimicrobiano por parte del huésped [42]. 4. Expresión genotípica, que produce cambios en la expresión antigénica, morfología de la colonia y afinidad por el tejido, que le permiten una flexibilidad al microorganismo para adaptarse a condiciones hostiles del huésped o durante el tratamiento de la infección [9]. 5. La calcineurina, que es una proteína fosfatasa esencial en la virulencia de *C. albicans*, regula una variedad de procesos fisiológicos, como la progresión del ciclo celular, el crecimiento polarizado y la adaptación a un pH alcalino. En mutantes de *C. albicans*, en las que ambos alelos del gen *CMP1* que codifica para la subunidad catalítica calcineurina están ausentes, muestran inhibición del crecimiento y una hipersensibilidad para las altas

concentraciones de sodio, litio y manganeso, así como para el pH alcalino [7].

La candidiasis es el resultado de la interrelación entre los factores de virulencia del microorganismo y las defensas del huésped, de tal forma que la proliferación epidérmica y las respuestas inmunes de los linfocitos T, las respuestas inflamatorias e inhibitorias inespecíficas son expresadas cuando se combate la infección.

Epidemiología

C. albicans, la especie más importante, tiene amplia distribución mundial, ya que es parte de la flora normal del aparato gastrointestinal, de la mucosa oral (31-55%) y vaginal (13% de las mujeres), así como también de la piel periorificial de individuos sanos (25-50%). *Candida* vive en equilibrio con otros microorganismos del cuerpo humano, coexistiendo como comensal, pero cuando este balance se pierde, se torna patógeno causando compromiso mucocutáneo [5, 19].

Candida albicans es aislada en la cavidad oral entre 70-80%, *C. glabrata* y *C. tropicalis* entre 5-8% y se observa 10% de combinaciones de *C. albicans* con otras especies como *C. glabrata*, *C. parapsilopsis*, *C. krusei* o *C. tropicalis*, mientras que el aislamiento de otras especies es poco frecuente [62].

En el paciente con candidiasis existen factores predisponentes que determinan la transformación de *Candida* de una fase de blastoconidio a una fase micelial, con la consiguiente aparición de la enfermedad, entre ellos están: 1. Estados fisiológicos, como infancia, vejez y embarazo. 2. Factores locales como humedad, calor, oclusión y heridas. 3. Enfermedades endocrinas y metabólicas como obesidad, diabetes, hiper e hipoparatiroidismo, insuficiencia tiroidea, hiperuricemia, acrodermatitis enteropática y deficiencia de hierro. 4. Medicamentos como antibióticos, glucocorticoides, estrógenos, anticonceptivos, citostáticos y radioterapia. 5. Enfermedades debilitantes como neoplasias, infecciones, inanición, leucemia, linfomas, anemia aplásica y

transplantes. 6. Deficiencias nutricionales o del sistema inmune. 7. Disrupción de la integridad de las mucosas por trauma, cirugías, prótesis dentales, radiación, ulceración o neoplasias. 8. Cuerpos extraños, tales como prótesis valvulares cardíacas, prótesis articulares, monitores intravasculares, catéteres venosos, arteriales, urinarios y peritoneales. 9. Hiperalimentación endovenosa constante, respiración asistida, drogadicción. 10. Cirugías gastrointestinales, genito-urinarias y cardíacas. 11. Quemaduras extensas, cirugías dentales y diálisis peritoneal [5,55].

Vías de transmisión

La mayoría de las infecciones por *C. albicans* son de origen endógeno, a partir del mismo individuo, pero existe transmisión persona a persona como en el caso de los recién nacidos que se infectan al pasar por el canal vaginal de una madre infectada y de la balanitis adquirida por contacto sexual. *Candida* también puede aislarse del medioambiente, de la tierra, los alimentos, de objetos inanimados y del hombre donde la transmisión persona a persona puede realizarse por contacto directo. La contaminación por fomites se produce principalmente como consecuencia de acciones médicas tales como implantación de catéteres y reemplazos valvulares, así como por el uso de drogas ilegales por vía intravenosa en los adictos [51].

Actualmente se conoce que algunos brotes intrahospitalarios son el resultado de contaminación a partir del ambiente, de tal forma que estas formas nosocomiales adquieren mayor importancia que las adquiridas de forma endógena. Una alta proporción de pacientes son colonizados por *Candida* durante su estadía hospitalaria, pero muy pocos desarrollan una infección grave. La candidiasis invasora nosocomial ocurre en el 1-8 % de los pacientes admitidos, pero está presente en el 10% de los pacientes de unidad de cuidados intensivos y representa el 15% de todas las infecciones nosocomiales [19].

Cuadro clínico y tratamiento

Esta enfermedad puede comprometer piel, uñas, mucosas y órganos profundos, denominando candidiasis mucocutánea al compromiso de las membranas mucosas, la piel y sus anexos. Hay dos formas clínicas de candidiasis mucocutánea: candidiasis cutánea y candidiasis mucosa.

1. Candidiasis cutánea

Candidiasis neonatal: Es una infección candidiásica rara, presente al nacimiento, de predominio en recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g). Se presenta cuando la madre tiene infección vaginal antes del parto y se caracteriza por la presencia de una erupción maculo-papular, vesículas y pústulas en tronco y extremidades, que progresan dejando una descamación extensa. Hay dos formas clínicas: una sistémica invasora fatal, más común en neonatos cuya madre tuvo ruptura prematura de membrana amniótica, y una cutánea de curso benigno, que se manifiesta entre 3 a 7 días postparto como candidiasis orofaríngea y del área del pañal [54].

La adhesión epitelial y colonización de la piel y del aparato gastrointestinal por *Candida* es el primer paso en la patogénesis de la enfermedad invasiva, siendo *C. albicans*, la especie más frecuentemente aislada en los infantes afectados [8].

El manejo de la forma cutánea es con preparaciones antimicóticas tópicas asociado al uso de nistatina oral para disminuir el riesgo de una infección sistémica; la cual si se presenta debe ser manejada con anfotericina B bajo monitoreo estricto por el alto riesgo de nefrotoxicidad e hipokalemia neonatal o en una forma más segura con anfotericina B liposoma [49, 57, 61].

Dermatitis candidiásica del área del pañal: Esta entidad es el resultado de la progresiva colonización gastrointestinal de *C. albicans*, ya que las heces infectadas constituyen el más

importante foco de infección cutánea (85-90%). Se presenta sobretodo en el segundo y tercer mes de vida, en forma primaria o secundaria a una dermatitis por contacto o seborreica.

Hay algunos factores predisponentes adicionales tales como humedad, irritación, fricción, degradación bacteriana de la úrea hacia amonio, enzimas intestinales y el uso de detergentes y desinfectantes en el lavado de pañales.

Se manifiesta con humedad, erosión y maceración de la mucosa anal y de la piel perianal asociado a una placa intertriginosa con un collarite descamativo y pápulas eritematosas y vesículo-pústulas satélites. Generalmente empieza en el área perianal y en casos graves se extiende a periné, muslos, abdomen inferior y porción inferior de la espalda.

El tratamiento incluye medidas para reducir el tiempo de exposición del área del pañal a calor y humedad, así como también el uso de protectores como pasta de óxido de zinc y un adecuado manejo con terapia tópica con nistatina o derivados azólicos [24, 44].

Intertrigo candidiásico: Constituye la presentación más frecuente de la candidiasis cutánea y puede ser primario o por extensión de una localización en mucosas. Afecta grandes pliegues, como axilares, inguinales, submamaros, interdigitales y periné. Cuando afecta los espacios interdigitales de manos o pies, con maceración y coloración blanquecina de la piel, se denomina candidiasis interdigital o *erosio interdigitale blastomycetica* [6].

Se manifiesta por placas húmedas, maceradas, eritematosas con bordes festoneados, cubiertas por una capa blanquecina, asociada a sensación de ardor, prurito o dolor. También se observan lesiones satélites que inician como pequeñas vesículas que progresan hasta dar una réplica en miniatura de la lesión inicial.

Puede ser agudo presentando eritema y humedad, subagudo con eritema y maceración o crónico con eritema y

descamación. El objetivo del tratamiento es lograr una piel seca y se adiciona manejo tópico dos veces al día con nistatina o derivados azólicos. Para infecciones extensas se adiciona en forma oral fluconazol 150 mg/día por 1-2 semanas o itraconazol 100 mg/día por 1-2 semanas.

Paroniquia candidiásica: Es una inflamación periungueal dolorosa, a veces con salida de pus a la presión local, con posterior afección ungueal que puede ser aguda o crónica. Se presenta en personas que sumergen constantemente las manos en agua o en diabéticos, con síndrome de Cushing o enfermedad de Raynaud.

Hay pérdida de la cutícula, edema, eritema y dolor en el pliegue ungueal proximal con exudación de material purulento o caseoso, asociado a distrofia, onicolisis, estrías transversales y pigmentación de la placa ungueal. De forma ocasional, ésta permanece intacta pero con desprendimiento de su base y progresión de la lesión desde el borde externo con acumulación subungueal de *destritus* húmedos, simulando una dermatofitosis. El tratamiento con agentes tópicos usualmente es ineficaz, por lo que se recomienda el uso de itraconazol continuo o en pulsos de 200 mg dos veces al día por una semana durante 3 meses o fluconazol 150-300 mg por semana por 3 meses consecutivos [44].

Candidiasis y VIH: La mayoría de pacientes infectados con VIH presentan alguna forma de candidiasis durante su enfermedad, con episodios recurrentes de candidiasis orofaríngea en aquellos con recuentos de CD4 < 300/mm³.

La patogénesis de la candidiasis está asociada con la regulación de la expresión de genes que codifican para las aspartil-proteinasas secretadas (Sap). Estas enzimas actúan como citolisinas en los macrófagos durante la fagocitosis de *Candida*, están presentes en la penetración tisular y están relacionadas con la capacidad de adherencia de *Candida* a células epiteliales. Desde la introducción de nuevas terapias antirretrovirales para VIH, como los inhibidores de proteasas,

la candidiasis orofaríngea se observa con menor frecuencia en pacientes con SIDA, lo cual refleja no solo la mejoría del sistema inmune, sino la inhibición directa de Saps de *C. albicans* por éstos[40].

En estos pacientes, en el tratamiento de candidiasis orofaríngea esta indicado el uso de antimicóticos sistémicos, siendo el fluconazol el medicamento de elección, en dosis diarias de 100 a 200 mg durante 7 días.

El tratamiento oral durante dos semanas con itraconazol, fluconazol o ketoconazol se reserva para candidiasis esofágica, para casos refractarios o para pacientes con marcado inmunocompromiso, en los cuales se requiere terapia de mantenimiento o intermitente, con suspensión del medicamento una vez desaparezca la infección [44].

2. Candidiasis mucosa

Candidiasis orofaríngea: Según el aspecto se han descrito seis formas clínicas de candidiasis orofaríngea:

a. Candidiasis pseudomembranosa aguda (muguet o algodoncillo): La lesión clásica es el muguet, que se caracteriza por placas blanquecinas extensas que al desprenderse dejan una mucosa erosionada, ulcerada, inflamada, dolorosa y sangrante. Se acompaña con dificultad para la deglución. Es más común en neonatos de madres infectadas (con vulvovaginitis o candidiasis del pezón) y en niños.

El tratamiento se basa en medidas higiénicas locales y el uso de enjuagues con nistatina en suspensión oral: 0.5-1 ml (100,000 U) 4 veces al día por 1 semana o hasta 48-72 horas después de la resolución de los síntomas [51].

b. Queilitis angular (boqueras): Afecta las comisuras bucales, se manifiesta por un triángulo de base externa, constituido por eritema y fisuras, asociados a dolor en los ángulos de la boca.

Está asociada a factores de riesgo como mala oclusión dental (pérdida del espacio interdentario), deficiencia de vitaminas, anemia ferropénica, uso de antibióticos de amplio espectro, corticoides inhalados, disminución de la inmunidad celular, disminución de la producción salivar y xerostomía, que predisponen para este tipo de candidiasis oral. La reducción de la producción salivar por hipofunción de las glándulas salivares, disminuye la cantidad de anticuerpos disponibles en la mucosa (IgA), de lactoferrina y beta-defensina 2 con disminución de la protección que confiere la saliva, lo cual predispone al desarrollo de esta enfermedad [59].

El manejo incluye medidas higiénicas, remoción nocturna y desinfección de las prótesis dentales con clorhexidina, que en conjunto con la terapia tópica suele ser efectivo. Se reserva el uso de fluconazol oral a 150 mg/día por algunas semanas en casos refractarios.

c. Estomatitis atrófica crónica (estomatitis por prótesis dental): Esta presentación es frecuentemente asintomática, pero la superficie de la mucosa es roja y brillante, ocasionalmente se acompaña de inflamación, ardor, ageusia y glosodinia. Se asocia a eritema crónico y edema del paladar en contacto con la prótesis dental, al adherirse fácilmente *Candida* a ésta. Se presenta entre el 24% al 60% de usuarios de prótesis dentales, siendo más frecuente en mujeres [6, 51].

d. Candidiasis hiperplásica crónica (leucoplasia): Hay placas blanquecinas escasas en la lengua y otras áreas de la boca que no se desprenden. Es más frecuente en hombres y está asociada con el consumo de cigarrillos. Aunque las leucoplasias se consideran premalignas, no se ha encontrado asociación entre *Candida* y displasia o malignidad [6, 39, 52].

e. Glositis de la línea media (glositis romboidal media): Es una presentación poco frecuente. Cursa con lesiones asintomáticas simétricas en la región dorsal de los dos tercios

posteriores de la lengua con pérdida de las papilas y eritema. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con SIDA [52].

f. Lengua negra vellosa: Se manifiesta por hipertrofia de las papilas y lengua color negro verdusco dado por la presencia de *Candida* y otros hongos como *Geotrichum* [6].

Vulvovaginitis candidiásica: Es la segunda causa de infección vaginal en Estados Unidos, ya que el 75% de las mujeres han presentado un episodio durante su etapa fértil y entre un 40% y 50% han cursado con un segundo. Una pequeña subpoblación de mujeres presenta episodios recurrentes [47, 53] y se puede aislar esta levadura del aparato genital del 10% al 20% de las mujeres asintomáticas [62].

Se caracteriza por inflamación intensa de la mucosa vaginal, flujo blanquecino espeso, grumoso y abundante, placas blanquecinas o pseudomembranosas con pústulas satélites, prurito y ardor local intenso, dispareunia y disuria, síntomas que se exacerban una semana antes de la menstruación y se alivian un poco durante ésta. Puede comprometer periné, labios mayores, cara interna de muslos con extensión a la región púbica y los pliegues glúteos [47].

La colonización de la mucosa vaginal es estrógeno-dependiente y la ausencia de estimulación hormonal postmenopáusica causa una mucosa delgada y atrófica, con escasa producción de glicógeno, poco ávida para la levadura, razón por lo cual esta es poco frecuente en mujeres de edad avanzada; todo lo contrario ocurre durante el embarazo y la terapia de reemplazo hormonal en mujeres mayores, donde se observa incremento de la colonización (25-33%) [44, 60].

Existen factores ambientales que favorecen el crecimiento candidiásico como el uso de ropa interior pobremente ventilada, por el incremento de la humedad y temperatura perineal, así como el uso de contactantes químicos y de alérgenos locales y la presencia de reacciones de hipersensibilidad [62].

El manejo con agentes antimicóticos tópicos son curativos o en casos refractarios es efectiva una dosis única de 150 mg de fluconazol.

Balanitis candidiásica o balanopostitis: La piel del glande está macerada, con placas blanquecinas, vesículas, pústulas, erosión marcada y ulceraciones persistentes con períodos de exacerbación; si se acompaña de uretritis hay eritema del meato con disuria y polaquiuria. La terapia tópica es suficiente en la mayoría de los pacientes, si las lesiones persisten hay que considerar la posibilidad de diabetes mellitus en el paciente [6].

3. Candidiasis mucocutánea crónica (CMC)

Síndrome caracterizado por una serie de trastornos genéticos o inmunológicos que se presenta en la lactancia o la niñez como una afección crónica que compromete la piel, las uñas y las membranas mucosas, incluyendo el esófago.

Se desarrolla en la infancia como consecuencia de múltiples defectos en las defensas contra *Candida*, tales como: alteración de la inmunidad celular con anergia cutánea, linfotransformación disminuida, producción anómala de citoquinas, baja respuesta quimiotáctica monocitaria, pero sin mostrar tendencia a la diseminación de la enfermedad.

Los pacientes con CMC tienen una alteración en la producción de citoquinas específicas inducidas por *Candida* como IL-2, IL-10, IL-12, IL-6 e INF- γ , con notable reducción en la producción de IL-12 e incrementos marcados en los niveles de IL-6 e IL-10, que ocurren selectivamente en respuesta a la infección por *Candida*. Esto sugiere que los pacientes con CMC tienen un daño en la producción de citocinas tipo 1, posiblemente por defectos en los macrófagos o en las células dendríticas, lo cual resulta en la alteración de las respuestas protectoras mediadas por células. El continuo daño e inflamación conllevan a una alta producción de citocinas inhibitorias, como la IL-10, que reduce la producción de citocinas tipo 1 como mecanismo de

contrarregulación negativo que perpetua la infección [33].

De acuerdo a los factores genéticos y manifestaciones clínicas se clasifica en:

Grupo 1: casos familiares con herencia autosómica recesiva.

Grupo 2: casos familiares con factor genético desconocido.

Grupo 3: asociada con endocrinopatía, también conocido como síndrome por endocrinopatía por *Candida*, síndrome de candidiasis poliendocrina autoinmune o granuloma candidiásico. Grupo 4: casos del tipo del adulto.

La candidiasis mucocutánea crónica sin endocrinopatía se desarrolla en los primeros años de vida, mientras que la asociada con endocrinopatía se presenta entre el primer y el noveno año de edad, de tal forma que el 90% de las CMC se han manifestado antes de los 20 años.

La CMC se asocia a trastornos endocrinos en un tercio de los casos, presentando alteraciones como: hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, hipoadrenocortisolismo, timomas, displasia o aplasia tímicas, diabetes y anemia perniciosa [37].

Las lesiones cutáneas iniciales son papulopustulares y se transforman en nódulos que se abscedan o forman placas vegetantes, verrugosas, excrescentes, causando marcada desfiguración. Se presentan principalmente en cara, cuello, orejas y hombros y con menos frecuencia en cuero cabelludo, asociadas a candidiasis la seudomembranosa aguda (muguet o algodoncillo) y la queilitis angular.

Las uñas de las manos presentan oniquia y perioniquia, cambios de coloración, distrofia e hiperqueratosis, con formación de placas vegetantes locales. Al realizar coloraciones de PAS y Gomori-Grocott en muestras ungueales, se observan hifas extendiéndose en el tejido ungueal, hallazgo que se confirma en la escanografía electrónica microscópica ungueal donde se encuentran hifas penetrando al lecho ungueal [36].

El manejo y la prevención consisten en el tratamiento con azoles orales a largo plazo, con cursos

intermitentes o continuos de acuerdo a las remisiones de la enfermedad.

Métodos diagnósticos

Examen directo: Se puede realizar en fresco, con KOH o con tinción de Gram, observando abundantes esporas redondeadas u ovals, levaduras en gemación o no, pseudohifas e hifas verdaderas. La presencia de pseudomicelios o de micelios en una muestra reciente es indicio de enfermedad activa [6, 51].

Cultivo: Debe realizarse a la temperatura ambiente y se utilizan medios como el agar dextrosa de Sabouraud o con adición de antibióticos para frenar el crecimiento de bacterias contaminantes. Las colonias se desarrollan en 3-8 días. La identificación de las especies aisladas requiere los siguientes estudios: formación de tubos germinales a 37°C, formación de clamidosporas en cultivos en agar papa, agar harina de maíz y pruebas fisiológicas y bioquímicas como fermentación (zimograma) y asimilación de carbohidratos (auxanograma) [6, 51].

También se cuenta con pruebas bioquímicas comercializadas que se basan en la reacción de enzimas específicas de las diferentes especies y sustratos cromogénicos que dan colonias de colores diferentes: *Candida* ID, *Candida* ID2, CHROMagar-*Candida*, con el cual se identifican *C. albicans*, *C. krusei* y *C. glabrata* y además permite la identificación de otros microorganismos levaduriformes como *Trichosporon*, *Geotrichum* y *Cryptococcus* [6, 20].

Los hemocultivos carecen de la sensibilidad necesaria en pacientes sospechosos de candidemia o candidiasis diseminada, ya que solo son positivos en el 40-60% de los casos. Esta sensibilidad incrementa cuando se cultivan mínimo 20 ml de sangre y con el empleo de más de una técnica como lisis por centrifugación y cultivos en medios

bifásicos o empleando métodos no radiométricos automatizados (Bactec) [16].

Pruebas inmunológicas: Existen pruebas para detección tanto de antígenos como anticuerpos circulantes, tales como: inmunofluorescencia indirecta, aglutinación, inmunodifusión en gel de agar, contra-inmunolectroforesis y el método de ELISA para el diagnóstico de candidiasis crónicas o diseminadas.

Los individuos sanos al poseer *Candida* como parte de la flora normal, tienen anticuerpos circulantes (1:8-1:32), sin indicar esta enfermedad activa.

Las últimas técnicas utilizadas consisten en la identificación de antígenos derivados del hongo como el manano, el arabinol y la enolasa, así como del tubo germinal, en vez de anticuerpos, que indican un proceso activo.

En la actualidad se utilizan nuevos métodos de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la identificación de levaduras, logrando identificar 10 genes que codifican para antígenos inmunógenos, los cuales están asociados con diversas funciones incluyendo la regulación de la morfogénesis levadura-hifa, de la adhesión a las células del huésped, de mecanismos de nutrición, de biosíntesis de fosfolípidos y del catabolismo de aminoácidos. Cuatro genes codifican para determinantes de virulencia (Hwp-1, CST20, CPP1 y RBF1) y otro gen (LPD1) codifica para una proteína homóloga a los determinantes de virulencia bacterianos. Además, uno de los genes identificados, el CaNOT5 confiere defectos en la morfogénesis y disminuye la adherencia a las células epiteliales [10, 12].

Intradermorreacción: Se realiza con extracto de *Candida* (candidina) pero no tiene valor diagnóstico porque el 90-95% de las personas sanas reaccionan positivamente debido a que han tenido contacto previo con el hongo. Solo se utilizan para demostrar alteraciones de la inmunidad celular o para

desensibilizar pacientes alérgicos a los productos de *Candida* [6, 50].

Métodos de genotipificación: Incluye cariotipificación por electroforesis, pruebas de DNA, análisis de endonucleasas de restricción del DNA genómico, prolongación de fragmentos de restricción y ampliación polimórfica del DNA, que discriminan cada una de las especies de *Candida* [6, 10, 51]. La diversidad de patrones de “fingerprints o huellas dactilares” del DNA de *Candida* estudiados de acuerdo al área geográfica, determinan la diversidad molecular, clonalidad y evolución de esta levadura [15].

Histopatología: El aspecto histológico es variable e inespecífico, con la observación del agente dentro del tejido afectado y en formas profundas, el desarrollo de una reacción granulomatosa con infiltrado inflamatorio con predominio de PMN, mononucleares, con levaduras en forma de blastoconidios o pseudomicelios, con tinción de Gram, PAS y de metenamina de plata positivas [6, 36, 51].

Diagnóstico diferencial: El diagnóstico diferencial de la candidiasis cutánea incluye intertrigo, dermatitis de contacto, psoriasis inversa, tiña inguinal, eritrasma, dermatitis de la zona del pañal y dermatitis seborreica; el de paroniquia candidiásica con onicomycosis por dermatofitos e infección ungueal por *Pseudomonas*; el de candidiasis orofaríngea con liquen plano, pénfigo, nevo esponjoso, herpes y aftas bucales y el de vulvovaginitis candidiásica con vaginitis bacteriana, *Gardnerella* y tricomoniasis.

Tratamiento: Al contrario de lo que sucede con las infecciones bacterianas para las que existen múltiples tratamientos, son pocos los agentes terapéuticos que son efectivos en el tratamiento de las micosis. Sin embargo, se han realizado avances de importancia en los últimos años, motivado por el incremento de las infecciones causadas por

levaduras del género *Candida* y por la disminución de la susceptibilidad a antimicóticos tradicionales [22]. Hasta hace pocos años, se consideraba que los hongos eran regularmente susceptibles a agentes antifúngicos y se había observado que *Candida* podía adquirir resistencia a la 5-fluocitocina y a tratamientos prolongados con ketoconazol. Posteriormente se encontró *C. krusei* con resistencia intrínseca al fluconazol y *C. glabrata* con susceptibilidad variable a los azoles, motivos por los cuales se han implementado pruebas de susceptibilidad in vitro tendientes a determinar la resistencia a los azoles de las diferentes especies de *Candida* [1, 2, 5, 13, 48, 56].

Nuevos agentes antimicóticos: El uso de drogas antimicóticas ha sido limitada por la toxicidad, bajas tasas de eficacia y desarrollo de resistencia. Existen en la actualidad antifúngicos eficaces en el manejo de las infecciones micóticas graves [31].

La anfotericina B liposomal (AmB) se ha asociado con menores tasas de toxicidad y mayor eficacia que la AmB estándar (unida a desoxicolato), pero con un mayor costo.

Tres nuevos azoles se han desarrollado para el uso en infecciones micóticas superficiales e invasoras: voriconazol, ravuconazol y posaconazol, los cuales son triazoles con actividad antimicótica de amplio espectro.

Las equinocandinas y pneumocandinas son moléculas lipopeptídicas que actúan en la pared celular de *Candida* inhibiendo la enzima β -(1,3)-D-glucano sintetasa, bloqueando la síntesis del β -(1,3)-D-glucano, componente estructural esencial de la pared del hongo.

La caspofungina (MK-0991) fue la primera equinocandina aprobada por la FDA y es efectiva en pacientes con candidiasis orofaríngea y esofágica [4,30,63]; tiene una eficacia similar a la AmB, pero con menores efectos adversos y sin interacciones medicamentosas [14], por lo cual constituye un importante medicamento del armamentario antifúngico [28].

En estudios recientes se ha reportado susceptibilidad reducida de algunas especies de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilopsis* y *C. krusei* a la caspofungina [23, 29].

La anidulafungina, exhibe una potente actividad fungicida contra *Candida* sp. y fue aprobada recientemente (Febrero/2006) por la FDA para el tratamiento de pacientes con candidemia, peritonitis, abscesos intra-abdominales y candidiasis esofágica [11].

La combinación de la anfotericina B liposomal con las nuevas clases de agentes antimicóticos como las equinocandinas y/o los triazoles de amplio espectro tiene un efecto sinérgico positivo en el tratamiento de las micosis de difícil manejo [3].

Otro tipo de terapia novedosa ha sido el desarrollo de anticuerpos monoclonales (MAbs) protectores contra la infección por *C. albicans* a través de mecanismos como la inhibición de la germinación, inhibición de la adhesión, inducción de la opsonización, neutralización de enzimas y de factores de virulencia y a través de su actividad anticandidiásica directa.

Se han desarrollado varios tipos de MAbs, entre estos el MAbs C7 que potencia la acción de la IgA secretoria de la saliva contra un epítopo proteico de una manoproteína de superficie de PM >200 kDa expresada predominantemente en la pared celular del tubo germinal de *C. albicans*, lo cual inhibe en un 31.1% la adhesión de ésta a HEp-2 y en un 55.3% su unión a las células epiteliales; así como también produce una disminución del 38.5% de la filamentación de *Candida* mostrando un potente efecto fungicida que puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antimicóticos [41].

Literatura citada

- Andes, D., A. Forrest, A. Lepak, 2006. Impact of antimicrobial regimen on evolution of drug resistance in vivo: fluconazole and *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50:2374-2383.
- Andes, D., A. Lepak, J. Nett, 2006. In vivo fluconazole pharmacodynamics and resistance development in a previously susceptible *Candida*

- albicans* population examined by microbiologic and transcriptional profiling. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50:2384-2394.
- Antoniadou, A., D.S. Kontoyiannis, 2003. Status of combination therapy for refractory mycoses. *Current Opinion on Infectious Diseases* 16:539-545.
- Aperis, G., N. Myriounis, E.K. Spanakis, 2006. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opinion in Investigative Drugs*. 15:1319-1336.
- Arcaya, N.M., L.M. Mesa, M.R. Pineda, 2006. Profile of antifungal susceptibility of species of *Candida* isolated from hemocultures in a university hospital, Maracaibo, Venezuela. *Revista Iberoamericana de Micología* 23:97-100.
- Arenas, R., 2003. *Micología Médica Ilustrada*. 2da Ed. México. Interamericana-McGraw-Hill.
- Bader, T., B. Bodendorfer, K. Schroppel, 2003. Calcineurin is essential for virulence in *Candida albicans*. *Infectious Immunology* 71:5344-5354.
- Bendel, C.M., 2003. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Seminars in Perinatology* 27:357-364.
- Calderone, R.A., W.A. Fonzi, 2001. Virulence factor of *Candida albicans*. *Trends Microbiology* 9:327-335.
- Cheng, S., C.J. Clancy, M.A. Checkley, 2003. Identification of *Candida albicans* genes induced during thrush offers insight into pathogenesis. *Molecular Microbiology* 48:1275-1288.
- Cohen-Wolkowicz, M., D.K. Benjamin, W.J. Steinbach, 2006. Anidulafungin: a new echinocandin for the treatment of fungal infections. *Drugs Today (Barc)* 42: 533-544.
- Dassanayake, R.S., Y.H. Samaranyake, J. Yau, 2006. DNA fingerprinting elicited evolutionary trend of oral *Candida tropicalis* isolates from diverse geographic locales. *Indian Journal Medical Microbiology* 24:186-194.
- De Bedout, C., J. Ayabaca, R. Vega, 2003. Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica* 23:31-37.
- Denning, D.W., 2003. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 362:1142-1151.
- Deva, R., P. Shankaranarayanan, R.Ciccoli, 2003. *Candida albicans* induces selectively transcriptional activation of ciclooxigenase-2 in HeLa cells: pivotal roles of Toll-like receptors, p38 mitogen-activated protein kinase, and NF-kappa. *British Journal of Immunology* 171:3047-3055.
- Dismukes, W., 2000. Candidiasis. In: Goldman: Cecil Textbook of Medicine. W.B Saunders Company: 1871-1875.
- Dodgson, A., C. Pujol, M. Pfaller, 2005. Evidence for recombination in *Candida glabrata*. *Fungal Genetics and Biology* 42:233-243.
- Dongari-Bagtzoglou, A., P.L. Fidel, 2005. The host cytokine responses and protective immunity in oropharyngeal candidiasis. *Journal of Dentistry Research* 84:966-977.
- Eggimann, P., J. Garbino, D. Pittet, 2003. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infectious Diseases* 3:685-702.
- Ellepola, A.N., C.J. Morrison, 2005. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Journal of Microbiology* 43:65-84.
- Gonzalez-Novo, A., L. Labrador, A. Jimenez, 2006. Role of the septin Cdc10 in the virulence of *Candida albicans*. *Microbiology and Immunology* 50:499-511.
- Gupta, A., E. Tomas, 2003. New antifungal agents. *Dermatology Clinic* 21:565-576.
- Hakki, M., J.F. Staab, K. A. Marr, 2006. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50:2522-2524.
- Humphrey, S., J.N. Bergman, 2006. Practical management strategies for diaper dermatitis. *Skin Therapy Letters* 11:1-6.
- James, T.Y., F. Kauff, C.L. Schoch, P.B. Matheny, V. Hofstetter, C.J. Cox, et al., 2006. Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443:818-820.
- Kang, S.S., L.S. Kauls, A.A. Gaspari, 2006. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *Journal American Academy of Dermatology* 54:951-983.
- Karahan, Z.C., N. Akar, 2005. Subtypes of genotype A *Candida albicans* isolates determined by restriction endonuclease and sequence analyses. *Microbiology Research* 160:361-366.
- Kartsonis, N.A., J. Nielsen, C.M. Douglas, 2003. Caspofungin: the first in

- a new class of antifungal agents. *Drug Resistance Updates* 6:197-218.
- Katiyar, S., M. Pfaller, T. Edlind, 2006. *Candida albicans* and *Candida glabrata* clinical isolates exhibiting reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50:2892-2894.
- Kauffman, C.A., 2006. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Current Opinion in Microbiology* 9:483-488.
- Kauffman, C.A., 2006. Fungal infections. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3:35-40.
- Kosonen, J., A. Rantala, C.H. Little, 2006. Increased levels of *Candida albicans* mannan-specific T-cell derived antigen binding molecules in patients with invasive candidiasis. *Clinical Vaccine Immunology* 13:467-474.
- Lilic, D., I. Gravenor, N. Robson, 2003. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infectious Immunology* 71:5690-5699.
- Lilly, E.A., J.E. Leigh, S.H. Joseph, 2006. *Candida*-induced oral epithelial cell responses. *Mycopathologia* 162: 25-32.
- Limjindaporn, T., R.A. Khalaf, W.A. Fonzi, 2003. Nitrogen metabolism and virulence of *Candida albicans* require the GATA-type transcriptional activator encoded by GAT1. *Molecular Microbiology* 50:993-1004.
- Liu, J., P. Lei, 2003. Histopathologic and scanning electron microscope examination of the nail and hair in chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal American Academy of Dermatology* 49:154-156.
- Lopez-Jornet, P., C. Garcia-Ballesta, L. Perez-Lajarin, 2005. Mucocutaneous candidiasis as first manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type I. *Journal of Dentistry for Children* 72:21-24.
- Martin, A., G. Kobayashi, 1999. Yeast infection: Candidiasis, versicolor pytriasis. In: Fitzpatrick T, Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K. (eds.) *Dermatology in general medicine Fitzpatrick's*, 5ta Ed. New York, McGraw-Hill. Pp. 2498-2508.
- Messadi, S., G. Minowski, 2003. White lesions of the oral cavity. *Dermatology Clinic* 21:63-78.
- Monod, M., Z.M. Borg-von, 2002. Secreted aspartic proteases as virulence factors of *Candida* species. *The Journal of Biological Chemistry* 383:1087-1093.
- Moragues, M.D., M.J. Omaetxebarria, N.A. Elguezal, 2003. A monoclonal antibody directed against a *Candida albicans* cell wall mannoprotein exerts three anti-*C. albicans* activities. *Infectious Immunology* 71:5273-5279.
- Naglick, J.R., S.J. Challacombe, B. Hube, 2003. *Candida albicans* secreted aspartil proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 67:400-428.
- Naglick, J.R., F. Fostira, J. Ruprai, 2006. *Candida albicans* HWP-1 gene expression and host antibody responses in colonization and disease. *Journal Medical Microbiology* 55:1323-1327.
- Netea, M.G., N.A. Gow, C.A. Munro, 2006. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *Journal Clinical Investigation* 16:1642-1650.
- Netea, M.G., A.G. Vonk, M. Van Den Hoven, 2003. Differential role of IL-18 and IL-12 in the host defense against disseminated *Candida albicans* infection. *European Journal of Immunology* 33:3409-3417.
- Odds, F.C., 1994. Pathogenesis of *Candida albicans*. *Journal American Academy of Dermatology* 31:S2-5.
- Owen, M.K., T.L. Clenney, 2004. Management of vaginitis. *American Family Physician* 70:2125-2132.
- Posteraro, B., M. Tumbarello, M. La Sorda, 2006. Azole resistance of *Candida glabrata* in a case of recurrent fungemia. *Journal Clinical Microbiology* 44:3046-3047.
- Rao, S., U. Ali, 2005. Systemic fungal infections in neonates. *Journal of Postgraduate Medicine* 1: S27-29.
- Restrepo, A., 2004. Enfermedades micóticas. In: *Enfermedades infecciosas. Fundamentos de Medicina*. 6ta Ed. Medellín, CIB.19:259-261.
- Restrepo, A., 1999. Candidiasis. In: *Enfermedades infecciosas. Fundamentos de medicina*. 5ta Ed. Medellín, CIB: 265-276.
- Reznik, D.A., 2005. Oral manifestations of HIV disease. *Topics in HIV Medicine* 13:143-148.

53. Ringdahl, E.N., 2006. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Molecular Medicine* 103:165-168.
54. Rowen, J.L., 2003. Mucocutaneous candidiasis. *Seminars in Perinatology* 27:406-413.
55. Scheinfeld, N., M. Lambiase, 2006. Cutaneous candidiasis. Department of Dermatology, Brooke Army Medical Center. www.e-medicine.com. Clinical Knowledge base On line Medical Journal. Updated: Feb 8.
56. Sims, C.R., V.L. Paetznick, J.R., Rodriguez, 2006. Correlation between microdilution, E-test, and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of posaconazole against *Candida spp.* *Journal Clinical Microbiology* 44:2105-2108.
57. Smith, P.B., W.J. Steinbach, D.K. Benjamin, 2005. Neonatal candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America* 19:603-615.
58. Sugita, T., S. Kurosaka, M. Yajitate, 2002. Extracellular proteinase and phospholipase activity of three genotypic strains of a human pathogenic yeast, *Candida albicans*. *Microbiology and Immunology* 46:881-883.
59. Tanida, T., A. Okamoto, H. Wang, 2003. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 32:586-594.
60. Tarry, W., M. Fisher, S. Shen, 2005. *Candida albicans*: the estrogen target for vaginal colonization. *Journal of Surgery Research* 129:278-282.
61. Tiffany, K.F., P.B. Smith, D.K. Benjamin, 2005. Neonatal candidiasis: prophylaxis and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 6:1647-155.
62. Vázquez, J., J. Sobel, 2002. Mucosal candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America* 16:793-820.
63. Wiederhold, N.P., R.E. Lewis, 2003. The echinocandin antifungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 12:1313-1333.

