

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**



**INSTITUTO DE CIENCIAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**



*“La tierra no es de nosotros, nosotros somos de la tierra”*

**TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO**

**“Determinantes sociales de la salud involucradas en la candidiasis emergente en Puebla”**

**PRESENTA:**

**M.C. Karen del Carmen Morales Ramírez**

**COMITÉ TUTORAL**

**DIRECTOR:**

**D.C. Ricardo Munguía Pérez**

**CODIRECTOR:**

**D.C. Raúl Ávila Sosa Sánchez**

**ASESORES:**

**D.C. Manuel Huerta Lara**

**D.C. María Teresa Zayas Pérez**

**D.C. Esperanza Duarte Escalante**

**Diciembre-2025**

# Contenido

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	4
ÍNDICE DE TABLAS .....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. OBJETIVOS.....	6
3.1. Objetivo general.....	6
3.2. Objetivos Particulares .....	7
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
5. HIPÓTESIS .....	7
6. JUSTIFICACIÓN .....	7
7. ANTECEDENTES .....	8
7.1 Microbioma y medio ambiente.....	8
7.2 Factores ambientales que intervienen en la sucesión microbiana.....	8
7.3 Micobioma .....	8
7.4 Patógenos emergentes.....	9
7.4 Estadística ecológica.....	9
7.4.1 Índice de diversidad de Shannon.....	10
7.4.2 Coeficiente de comunidades de Sorensen (CC) .....	10
7.5 Epidemiología .....	10
7.5.1 Candidiasis .....	11
7.5.2 Candidiasis oral.....	12
7.5.3 Candidiasis invasora.....	12
7.5.4 Situación de la Candidiasis en Puebla y Tlaxcala .....	13
7.6 Factores de virulencia, resistencia antifúngica y producción de biopelículas	16
7.7 El costo económico de las Candidiasis .....	17
7.8 Determinantes sociales de la salud.....	17
7.8.1 Índice de marginación (IM) .....	18
7.8.2 Índice de desarrollo humano (IDH).....	19
8. DIAGRAMA DE TRABAJO .....	19
9. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	19
10. METODOLOGÍA.....	21
10.1 Objetivo I. Descripción de los determinantes sociales de la salud (DSS)....	22
10.1.2 Características de los individuos.....	22

<b>10.2 Objetivo II. Identificación de la diversidad de especies emergentes de <i>Candida</i> mediante estadística ecológica en diferentes muestras de individuos...</b>	<b>23</b>
<b>10.2.1</b> Aislamiento e identificación fenotípica de <i>Candida</i> de muestras clínicas ..	23
<b>10.2.2</b> Identificación molecular .....	26
<b>11.2.3</b> Amplificación por PCR de la región ITS para identificar especies de <i>Candida</i> a través de análisis filogenético .....	27
<b>10.2.4</b> Análisis de la diversidad de especies de <i>Candida</i> emergentes mediante estadística ecológica .....	29
<b>10.3 Objetivo III. Evaluación de la sensibilidad antifúngica .....</b>	<b>29</b>
<b>10.4 Objetivo IV. Análisis de la relación entre las DSS con la candidiasis causada por especies emergentes. ....</b>	<b>30</b>
<b>11. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>11.1 Objetivo I. Características de los individuos y las muestras .....</b>	<b>32</b>
<b>11.1.2</b> Indicadores del índice de Marginación (IM) .....	36
<b>11.1.3</b> Indicadores del índice de desarrollo humano (IDH) .....	38
<b>11.2 Objetivo II. Diversidad de especies de <i>Candida</i>. ....</b>	<b>41</b>
<b>11.2.1</b> Índice de Shannon .....	48
<b>11.2.2</b> Coeficiente de comunidades de Sorensen (CC) .....	49
<b>11.3 Objetivo III. Evaluación de la sensibilidad antifúngica .....</b>	<b>49</b>
<b>11.4 Objetivo IV. Análisis de la relación entre las DSS con la candidiasis por especies emergentes .....</b>	<b>50</b>
<b>11.4.1</b> Modelo de predicción (clasificación) de los determinantes sociales de la salud más importantes en la colonización por <i>Candida</i> . ....	50
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>51</b>
<b>13. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>59</b>
<b>14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>60</b>
<b>15. REFERENCIAS .....</b>	<b>61</b>
<b>12 ANEXOS .....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo 1 .....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo 2 .....</b>	<b>77</b>
<b>Anexo 3 .....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo 4 .....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo 5 .....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo 6 .....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo 7 .....</b>	<b>85</b>
<b>Figura suplementaria 1 .....</b>	<b>86</b>

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Figura 1.</b> Esquema del estudio para establecer la relación entre los determinantes sociales de la salud (DSS) y la colonización/infección por <i>Candida sp.</i> ....	19
<b>Figura 2.</b> Diagrama de trabajo. Colecta y procesamiento de muestras de la comunidad universitaria. ....	24
<b>Figura 3.</b> Diagrama de trabajo. Colecta y procesamiento de muestras de pacientes provenientes de un hospital de 3er nivel. ....	25
<b>Figura 4.</b> Estructuras características de <i>C. albicans</i> : <b>4A</b> corresponde a blastoconidios, <b>4B</b> tubo germinal y <b>4D</b> : clamidoconidios. ....	26
<b>Figura 5.</b> Preparación del inóculo de levaduras (M44-A). Tomado de Cantón Lacasa et al [120]. ...	30
<b>Figura 6.</b> Distribución de manifestaciones clínicas según especie de <i>Candida</i> . Se muestra la frecuencia de aislamientos de levaduras asociados a ocho manifestaciones clínicas: balanitis, candidiasis cutánea, candidemia, candidiasis vulvovaginal, candidiasis invasiva, infección del tracto respiratorio e infección del tracto urinario. ....	35
<b>Figura 7.</b> Grado de marginación por entidad federativa, 2020. Puebla-21, Tlaxcala-29. Tomado de CONAPO, (2020). ....	37
<b>Figura 8.</b> Grado de marginación por municipio. CONAPO, (2020). ....	38
<b>Figura 9.</b> Grado de marginación promedio de las juntas auxiliares que forman parte de la zona norte del municipio de Puebla de Zaragoza. Tomado de: Informe IMC, CONAPO, 2020. ....	38
<b>Figura 10.</b> Índice de desarrollo humano (IDH) ( <b>10A</b> ) y sus componentes: educación ( <b>10B</b> ), salud ( <b>10C</b> ) e ingresos ( <b>10D</b> ) en el municipio de: Puebla de Zaragoza y municipios de Tlaxcala contiguos a Puebla. Tomado de PNUD, 2020. ....	41
<b>Figura 11.</b> (a) Distribución del género <i>Candida</i> identificado en pacientes de la comunidad universitaria. (b) Distribución de especies por sexo de la población universitaria, F = Femenino; M = masculino. ....	42
<b>Figura 12.</b> Electroforesis en gel de agarosa del ensayo de PCR de aislados de <i>Candida</i> . <i>C. albicans</i> (carriles 6, 13, 19, 20,21, 42, 48, 49, 53, 4b, 8b, 20b, 22b, 24b, 47b) y <i>N. glabratus</i> (carriles 31, 33, 37, 6b, 31b, 35b, 36b). (C-) Testigo negativo. (M) Marcador de 100 pb. ....	44
<b>Figura 13.</b> Distribución del género <i>Candida</i> identificadas en muestras clínicas de pacientes con diferentes tipos de candidiasis. Esta distribución refleja un perfil clínico caracterizado por el predominio de <i>C. albicans</i> (51.1%), junto con una proporción relevante de especies de <i>Candida</i> no- <i>albicans</i> (48.9%). ....	46
<b>Figura 14.</b> Distribución porcentual de especies fúngicas aisladas en las poblaciones estudiadas. .	48
<b>Figura 15.</b> Comparación del índice de diversidad de Shannon (H') en 2 poblaciones: pacientes de la comunidad universitaria y pacientes de un hospital de 3er nivel. ....	49
<b>Figura 16.</b> (a) Distribución de los 47 aislados según su perfil de susceptibilidad frente a cuatro antifúngicos: 5-fluorocitosina (5FC, 1 µg), anfotericina B (AB, 100 µg), nistatina (NY, 100 UI) y fluconazol (FCA, 25 µg). Se muestran los aislamientos clasificados como resistentes (R) y sensibles o sensibles dependientes de la dosis (SDD/S). Se observa una alta proporción de resistencia en todos los agentes, especialmente en 5FC, AB y NY. (b) Comparación de la actividad antifúngica de los cuatro fármacos frente a siete especies de <i>Candida</i> . Se observa una mayor sensibilidad de FCA, mientras que los demás tratamientos muestran baja eficacia generalizada en la mayoría de las especies. ....	50

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Dimensiones del IM que identifican 6 formas de exclusión a través de la encuesta propuesta por el autor. Modificado de CONAPO (2020). ....	22
<b>Tabla 2.</b> Dimensiones del IDH que identifican el bienestar a través de la encuesta propuesta por el autor. Modificado de PNUD (2015). ....	23

<b>Tabla 3.</b> Identificación de especies de <i>Candida</i> , de acuerdo con el tamaño del amplicón obtenido. Tomado de García-Salazar et al. [108].	27
<b>Tabla 4.</b> Secuencias de referencia obtenidas del GenBank, incluidas en el análisis filogenético	28
<b>Tabla 5.</b> Distribución de las características de los pacientes colonizados y no colonizados de la comunidad universitaria.	32
<b>Tabla 6.</b> Distribución de pacientes con candidiasis incluidos por grupo etario y sexo	33
<b>Tabla 7.</b> Distribución de los indicadores del índice de marginación (IM) de la comunidad universitaria.	36
<b>Tabla 8.</b> Distribución de los indicadores del índice de desarrollo humano (IDH) de la comunidad universitaria	39
<b>Tabla 9.</b> Distribución del número de casos de cultivos mixtos de cavidad oral en pacientes femeninos ( <b>F</b> ) y masculinos ( <b>M</b> ) de la comunidad universitaria.	42
<b>Tabla 10.</b> Comparison of identification methods applied to 33 yeast isolates. Results obtained with BD Phoenix, CHROMagar <i>Candida</i> , phenotypic tests, and PCR are included. PCR-C directly identified 22 isolates (highlighted in blue); 15 were characterized as <i>C. albicans</i> and seven as <i>N. glabratus</i> .	43
<b>Tabla 11.</b> Determinantes asociados con la colonización por <i>Candida</i> en estudiantes de la comunidad universitaria.	51

## 1. INTRODUCCIÓN

La influencia del cambio climático y la globalización ha traspasado fronteras, así mismo la explosión demográfica, la esperanza de vida, la marginación y falta de políticas públicas que beneficien a poblaciones vulnerables, han sido el escenario propicio para la generación y propagación de enfermedades emergentes [1,2]. Por otro lado, la industrialización y los progresos tecnológicos conllevan cambios en el comportamiento humano y la vida social, que repercuten también en la salud humana [3,4]. Es por esto que en la problemática ambiental se debe considerar un análisis interdisciplinario; una herramienta actual, son las determinantes sociales de la salud, que consideran características biológicas intrínsecas, como la familia, los sistemas socioeconómicos, los políticos y las interacciones medioambientales [5]. Por lo tanto, la modificación del microbioma humano, ocasionado por factores ambientales, tiene un fuerte impacto en la salud y es especialmente significativo en microorganismos potencialmente patógenos [6] como *Candida* y sus especies emergentes, cuando se ve comprometido el sistema inmune del hospedero por las condicionantes ambientales. En el 2001, la OMS reconoció la emergencia de las micosis oportunistas, entre ellas la candidiasis, y propuso abordar esta problemática de salud pública y ambiental, de manera interdisciplinaria [7]. **Pertinencia:** El presente estudio establecerá las determinantes sociales de la salud (Índice de Desarrollo Humano IDH e Índice de Marginación IM) involucradas en la candidiasis ocasionada por especies emergentes en diferentes muestras poblacionales de Puebla y Tlaxcala. De esta manera podremos generar conocimiento científico innovador obteniendo una mayor comprensión de este problema complejo, para inferir las medidas de control de la candidiasis emergente, beneficiando al sector salud y social.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La candidiasis es una enfermedad fúngica oportunista de importancia clínica, causada por diversas especies del género *Candida*. Las levaduras de *Candida* son habitantes de piel, las membranas mucosas de la tráquea, del tracto gastrointestinal y genitourinario entre otros; conformando parte del microbioma [8,9]. *Candida albicans* es la principal causante de infección nosocomial en torrente sanguíneo, denominada candidemia [10,11]. Diversos factores ambientales y socioeconómicos (determinantes sociales de la salud) provocan variaciones sobre la colonización por *Candida*, como la hospitalización, diversas terapias farmacológicas, el tipo de alimentación, condiciones de higiene, hábitos alimenticios, cambios ambientales, desnutrición, obesidad, VIH/SIDA y la condición social [11–13]. Se ha observado un cambio hacia especies de *Candida* no *albicans*, debido a factores ambientales que generan inmunosupresión severa y al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, principalmente en países [14–16]. Debido a estos factores, han surgido otras especies patógenas emergentes como; *N. glabratus*, *C. parapsilopsis* y *C. tropicalis* en Estados Unidos, además de *C. parapsilosis* y *N. glabratus* en América Latina [13]; por otro lado, *C. auris* aislada por primera vez en Japón, cuya frecuencia global es poco reportada y de difícil identificación por métodos clásicos, se considera un patógeno emergente de difícil erradicación [17]. Asimismo, estas especies han generado morbimortalidad en grupos poblacionales bien establecidos: pacientes hospitalizados, con VIH/SIDA, desnutrición, enfermedades crónico-degenerativas y con edades extremas [17,18]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado recientemente una clasificación de patógenos fúngicos prioritarios, destacando su impacto creciente en la salud pública, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas. Esta categorización se fundamenta en la preocupación por la resistencia antifúngica y la limitada disponibilidad de clases terapéuticas eficaces. De las 19 especies evaluadas, *C. albicans* y *C. auris* fueron identificadas como patógenos de prioridad crítica, dada su elevada prevalencia y resistencia emergente a los tratamientos. *N. glabratus*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* fueron clasificadas como patógenos de alta prioridad, mientras que *P. kudriavzevii* fue ubicada en el grupo de prioridad media, lo que refleja su creciente relevancia clínica [19].

Un enfoque interdisciplinario permitirá entender el potencial patogénico de *Candida* generando información científica actual que permita proponer políticas públicas para su posible control-erradicación de la candidiasis por especies emergentes que afectan a grupos vulnerables en el contexto de la nueva realidad socioambiental [20,21].

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo general

Evaluar los determinantes sociales de la salud (DSS) involucradas en la candidiasis causada por especies emergentes en diferentes muestras poblacionales de Puebla y Tlaxcala.

### **3.2. Objetivos Particulares**

- I. Describir las determinantes sociales de la salud (IDH, IM) en diferentes poblaciones de individuos.
- II. Identificar la diversidad de especies emergentes de *Candida* mediante estadística ecológica en los individuos de las diferentes muestras poblacionales.
- III. Evaluar los mecanismos de virulencia (termotolerancia y la resistencia a diversos antifúngicos) de las diferentes especies de *Candida* identificadas como emergentes.
- IV. Analizar la relación de los DSS con la candidiasis por especies emergentes para proponer medidas de control-erradicación desde la perspectiva interdisciplinaria.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué determinantes sociales de la salud (IM, IDH) están relacionadas con la candidiasis ocasionada por especies emergentes en los individuos de las diferentes muestras poblacionales de Puebla y Tlaxcala?

### **5. HIPÓTESIS**

Los determinantes sociales de la salud que están relacionados con la candidiasis ocasionada por especies emergentes en los individuos de Puebla y Tlaxcala son la edad, la seguridad social, tipo de alimentación / servicio, tipo de muestra.

### **6. JUSTIFICACIÓN**

En los países en desarrollo las enfermedades oportunistas son una causa importante de morbilidad y mortalidad. A nivel mundial la candidiasis representa el 78 % de las enfermedades fúngicas oportunistas emergentes asociadas principalmente a factores ambientales, sociales y económicos (determinantes sociales de la salud), en México los datos reportados muestran patrones similares, los cuales están influenciados por el factor desnutrición y enfermedades crónico degenerativas siendo las causas más frecuentes de inmunodeficiencia considerándose como un indicador de riesgo de muerte [10,22], ligadas estrechamente a condiciones ambientales, sociales, de alta marginación y limitado acceso a programas de apoyo social e instituciones de salud (seguridad social), esto hace a las poblaciones altamente vulnerables a las infecciones oportunistas, por *Candida spp.* Aunado a los cambios en los hábitos sociales y alimentarios del ser humano a lo largo de su historia biológica ha llevado a la emergencia de numerosas enfermedades, que constituye una nueva e importante amenaza para la salud, y modifica la manera en que debemos abordar el estudio interdisciplinario de las poblaciones vulnerables ya que el tratamiento de la candidiasis representa un costo elevado para los sistemas de salud. La candidiasis es la enfermedad fúngica oportunista más frecuente, tanto en niños como en adultos mayores y en las últimas décadas las enfermedades debidas a *Candida spp.* han aumentado de forma significativa, emergiendo como patógenas nuevas especies, resistentes a antifúngicos y formadoras de biopelículas [15,16], por lo tanto, es importante establecer los determinantes sociales de la salud relacionadas con la candidiasis por especies emergentes en individuos

de Puebla y Tlaxcala, para una clara comprensión de la infección ocasionada por este patógeno.

## **7. ANTECEDENTES**

### **7.1 Microbioma y medio ambiente**

El microbioma constituye el conjunto de microorganismos asociados a un individuo. La mucosa y la superficie cutánea del ser humano está constantemente en contacto con el medio ambiente. En esta superficie existen diversos sectores, con diferentes características de humedad, temperatura, pH y disponibilidad de nutrientes, donde residen varios microorganismos [6,23], y que en su conjunto forman el medio ambiente que los rodea, es decir, todo lo que afecta a un organismo durante su vida, tanto factores bióticos (otros microorganismos) como abióticos (inertes) [24]. El microbioma conforma la flora basal que es característica de cada sector del organismo y está constituida por gérmenes que siempre están presentes en ese lugar. Por ejemplo: *Staphylococcus epidermidis* en la piel o *E. coli* en el intestino. En cambio, la flora transitoria es variable de un ser humano a otro y está compuesta por gérmenes que colonizan en forma intermitente un determinado sector. Esta flora transitoria puede incluir microorganismos potencialmente patógenos para el propio individuo u otras personas que entran en contacto con él [23]. La flora humana normal desde diversos puntos de vista representa un importante mecanismo de defensa del huésped, contribuye al desarrollo de la respuesta inmunológica, además de evitar la colonización de la piel o las mucosas por microorganismos que pueden ser patógenas [6,25].

### **7.2 Factores ambientales que intervienen en la sucesión microbiana**

En la sucesión microbiana en el tracto gastrointestinal intervienen diversos factores relacionados con el hospedero, lo que incluye la carga microbiana del ambiente, los hábitos alimenticios, la composición de la microbiota materna, el pH intestinal, la interacción entre los microorganismos, la temperatura ambiental, el proceso digestivo, los ácidos biliares, las secreciones del hospedero, la terapia con drogas, los nutrientes, la microbiota residente y la respuesta inmune, que influyen en la composición, sucesión, estabilidad y cambios del microbioma [26,27]. La microbiota entonces se va modificando dinámicamente por una serie de interacciones entre el huésped y el ambiente, que involucran los hábitos alimenticios, el uso de antibióticos, las enfermedades crónicas degenerativas y el estilo de vida [8,28,29].

### **7.3 Micobioma**

El cuerpo humano contiene un gran número de diferentes microorganismos incluidos hongos llamado micobioma. Algunos de estos microorganismos son benéficos y otros no presentan efectos cuando se produce un cambio en su naturaleza o puede existir una disminución de la resistencia del organismo frente a ellos, esto permite que un tipo de hongo crezca en exceso, provocando una infección en la piel u otros lugares del [30,31]. La levadura *Candida albicans* es un integrante del micobioma y puede afectar a todas las zonas de la piel, así como a las membranas mucosas, prefiriendo lugares húmedos y

calientes. Las infecciones por *C. albicans*, concretamente la variante que se encuentra en las membranas mucosas (cavidad oral, intestinos, etc..) o en los genitales, son muchas veces contagiosas, pueden extenderse de una persona a otra por contacto directo (contacto sexual, por ejemplo), en personas que trabajan en ambientes húmedos, provocan eczema (dermatitis). El papel del microbioma fúngico en la enfermedad probablemente se ha subestimado, su impacto en la salud humana y ambiental es significativo especialmente con microorganismos potencialmente patógenos como *Candida* cuando el hospedero se ve inmunocomprometido [31,32], además de aquellas especies emergentes que han surgido en los últimos años.

#### **7.4 Patógenos emergentes**

Las enfermedades infecciosas emergentes se definen como aquellas cuya incidencia en humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o amenaza con aumentar en un futuro cercano. La aparición puede deberse a la propagación de un nuevo agente, al reconocimiento de una infección que ha estado presente en la población pero que no se ha detectado, o al reconocimiento de que una enfermedad establecida tiene un origen infeccioso. La emergencia también puede usarse para describir la reaparición (o reemergencia) de una infección conocida después de una disminución en la incidencia [33]. En otras palabras, pueden ser nuevas infecciones resultantes de cambios o evolución de organismos existentes, infecciones conocidas que se propagan a nuevas áreas geográficas o poblaciones, infecciones no reconocidas previamente que aparecen en áreas que experimentan una transformación ecológica, o infecciones antiguas que vuelven a emerger debido a la resistencia a los antimicrobianos [34]. Dentro de las enfermedades emergentes condicionadas por patógenos de reciente aparición se encuentran las infecciones fúngicas [22,35].

#### **7.4 Estadística ecológica**

Como se mencionaba con anterioridad, las alteraciones en el medio ambiente que rodea a *Candida* puede causar su crecimiento descontrolado y provocar infecciones. En este sentido es importante investigar cómo cambia la diversidad de especies de *Candida* al modificar ciertos factores ambientales o en diferentes circunstancias de inmunosupresión y cómo se relaciona con el hospedero, lo anterior con la ayuda de estadística ecológica.

La ecología estadística es el subcampo de la estadística que se enfoca en la aplicación de estadísticas para la resolución de problemas ecológicos. Aunque la definición de ecología sugiere un enfoque en los problemas a nivel de la comunidad, el uso del término se aplica de una manera más amplia tanto al análisis de la población (una sola especie) como al nivel de la comunidad (múltiples especies). Un problema importante no es solo las especies en un sistema y cómo pueden cambiar como resultado del estrés ambiental, sino también cómo cambia el sistema en sí. El análisis de multiespecies se interesa en los diferentes tipos de organismos y la abundancia de estos tipos en un área. La diversidad mide esta variación en tipo y abundancia. La diversidad ha sido bastante importante en la teoría

ecológica y los investigadores han escudriñado en cómo cambia la diversidad con la latitud, cómo se relaciona con el área y si se relaciona con la estabilidad de un ecosistema. En ecología estadística, los investigadores han proporcionado numerosas formas de medir la diversidad y evaluar las propiedades de estas medidas [36].

#### 7.4.1 Índice de diversidad de Shannon

En una herramienta que ayuda a determinar la diversidad de especies tomando en cuenta el número de especies en el área de estudio (riqueza) y la cantidad de individuos de cada una de las especies (abundancia relativa) [37]. La fórmula es la siguiente:

$$H' = - \sum_{i=1}^S p_i \log_n p_i$$

Donde:

S = Número de especies (riqueza de especies)

$p_i$  = Proporción de individuos de la especie  $i$  respecto al total de individuos (es decir la abundancia relativa de la especie  $i$ ):

$n_i$  = Número de individuos de la especie  $i$

N = Número de individuos de todas las especies

$H'$  = Resultado de la ecuación que normalmente varía entre 0,5 y 5. Menor a 2 es bajo y superior a 3 es alto en relación con la biodiversidad.

#### 7.4.2 Coeficiente de comunidades de Sorensen (CC)

La similitud entre las comunidades mediante el coeficiente de comunidades de Sorensen (CC) permite comparar 2 comunidades simultáneamente en virtud de la presencia/ausencia de especies en cada una de ellas [38]. La fórmula de cálculo es la siguiente:

$$I.Sorensen = \frac{2c}{a + b} * 100$$

Donde:

a = número de especies que aparecen en la comunidad A

b = número de especies que aparecen en la comunidad B

c = número de especies que aparecen en ambas comunidades o sitios

### 7.5 Epidemiología

La investigación epidemiológica describe la distribución de las enfermedades y eventos de salud en poblaciones humanas y contribuye a la caracterización de las condiciones que influyen en esta. Las enfermedades producidas por exposición a agentes contaminantes del medio ambiente (agentes químicos, físicos, biológicos, psicológicos o de seguridad) son llamadas “enfermedades ambientales” [2,39]. La epidemiología ambiental se enfoca en

estudiar la relación entre la salud humana y las condiciones del entorno, con el objetivo de identificar riesgos ambientales que puedan impactar a las poblaciones (OMS 2015). El entorno en el que se desarrollan las personas influye significativamente en su estado de salud, un principio ya esbozado por Hipócrates en el siglo V a. C. en su tratado *Sobre los aires, las aguas y los lugares*, en el cual argumentaba que los factores ambientales eran determinantes en la aparición de enfermedades [39]. Esta perspectiva ha sido retomada por diversos autores que reconocen el valor del contexto ambiental para comprender el perfil de salud de las comunidades [4]. En este marco, resulta pertinente abordar la epidemiología de las infecciones fúngicas oportunistas como la candidiasis, cuya incidencia puede estar influenciada por factores ambientales y clínicos específicos. *Candida* (estado anamorfo) es un género de levaduras perteneciente al filo Ascomycota, que comprende aproximadamente 200 especies reconocidas [9,40]. En los apartados 7.5.1, 7.5.2 y 7.5.3 del presente estudio se desarrollan aspectos relevantes de la epidemiología de la candidiasis, vinculando los factores ecológicos, clínicos y hospitalarios que contribuyen a su emergencia y diseminación.

### 7.5.1 Candidiasis

La candidiasis es una enfermedad fúngica causada por especies del género *Candida*, enfermedad oportunista muy frecuente en nuestros días, influenciada por factores ambientales que favorecen su crecimiento y transformación a su forma patógena [26,41]. El género *Candida* forma parte de la microbiota del ser humano, actualmente se ha incrementado la frecuencia de aislamientos de especies, como *N. glabratus*, *C. parapsilosis*, *P. kudriavzevii*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, entre otras, sin embargo, *C. albicans* sigue siendo la principal responsable de las infecciones invasoras [41–43]. Un hallazgo muy importante es la identificación de la especie *C. auris*, en 2016 la OPS/OMS y la Center for Diseases Control and Prevention (CDC) emitieron una alerta epidemiológica en la que se describe a esta levadura como un hongo emergente que representa una amenaza para la salud mundial debido a la alta tasa de mortalidad existente, que es alrededor de 60%, por lo anterior representa un problema de salud pública debido a que, a diferencia de las otras especies del género *Candida*, presenta dificultades en su identificación, resistencia múltiple a los antifúngicos y capacidad de persistir en el ambiente hospitalario y de diseminarse entre los pacientes con gran facilidad [44]; La mayoría de las veces la infección por *Candida spp.* es de origen endógeno, es decir, causada por levaduras integrantes de la microbiota autóctona del paciente. Los datos obtenidos en la comunidad muestran que *Candida* coloniza principalmente en el tracto intestinal del hombre (entre 50% y 70%), en boca, tracto genital femenino (hasta 30%) y, en piel (alrededor 7%) [45]. Si se analizan las manos del personal de salud, la frecuencia de colonización por levaduras del género *Candida* va desde 20% hasta 80%; el personal médico está colonizado cerca de 20%; y el personal de enfermería y auxiliares paramédicos en 80%. Esto pone en evidencia como los factores ambientales como son los entornos hospitalarios influyen de manera directa en la colonización de los individuos por el género *Candida* [46].

### 7.5.2 Candidiasis oral

La candidiasis es una enfermedad cosmopolita muy frecuente y una de las micosis más importantes en cavidad bucal afectando a ambos sexos a cualquier edad [47]. Para que *Candida spp* se convierta en patógeno en cavidad bucal tienen que coincidir una serie de factores tanto sistémicos como locales según los criterios de diferentes autores como son: edades extremas, embarazo, diabetes mellitus, hipotiroidismo, estado nutricional, dieta rica en carbohidratos, obesidad, ingesta de alcohol, uso de marihuana, tabaquismo, inmunosupresión, el uso de antibióticos de amplio espectro, falta de higiene oral, mal estado bucodental, leucemia, SIDA, cáncer bucal y uso de prótesis [48–50]. En los países en desarrollo las enfermedades oportunistas son una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil [12,43,51]. Gaitán et al (2012), encontraron una asociación de frecuencias relativas altas de *Candida* en la mucosa bucal de niños con infección por VIH/sida y desnutrición [12]. Asimismo, se ha hallado que la desnutrición incrementa 4,5 veces el riesgo de colonización bucal por *Candida*, lo cual coincide con observaciones hechas en niños desnutridos quienes tienen un riesgo mayor de colonización por especies no-*albicans* como *P. kudriavzevii*, *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Trichosporon spp*. Este hallazgo es importante porque la colonización de la mucosa bucal de niños desnutridos por especies no-*albicans* incrementa la posibilidad de desarrollar candidiasis bucal refractaria a tratamiento antifúngico, debido a que las especies no-*albicans* muestran mayor resistencia a los antifúngicos de uso común [52,53].

### 7.5.3 Candidiasis invasora

La candidiasis invasiva (CI) se refiere a las infecciones del torrente sanguíneo (candidemia) e infección profunda, afectando casi cualquier órgano de forma secundaria tras la diseminación hematógena de la levadura [54,55]. La CI puede manifestarse como absceso intraabdominal, peritonitis (inflamación del peritoneo, el tejido que recubre la pared interna del abdomen y los órganos abdominales), neumonía, pielonefritis, endocarditis, meningitis [16,56] en pacientes críticos. La candidiasis invasiva (CI) representa la infección fúngica invasiva más frecuente en contextos hospitalarios, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 40 % y el 60 %. Los pacientes con inmunosupresión o aquellos que cursan enfermedades críticas, especialmente en unidades de cuidados intensivos, presentan un riesgo elevado de desarrollar esta entidad. Cerca del 90 % de los casos de CI son atribuibles a cinco especies predominantes: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *P. kudriavzevii* y *N. glabratus*, aunque existen más de 30 especies vinculadas a cuadros clínicos en humanos. La distribución de estas especies varía según la región geográfica, observándose un incremento en la detección de especies no-*albicans*, fenómeno que podría estar relacionado con la presión selectiva ejercida por el uso extendido de antifúngicos como azoles y equinocandinas [16].

En el programa de vigilancia antifúngica DISCO ARTEMIS, se realizó la identificación de especies y el perfil de susceptibilidad antifúngica de 134,715 aislados clínicos de *Candida* obtenidos de casos de CI en 127 centros médicos de 39 países, durante un período de 6.5

años (1997 a 2003), se pudo observar que la lista de especies de *Candida no-albicans* a partir de muestras clínicas sigue creciendo cada año. Dado el aumento del número de pacientes inmunocomprometidos en todo el mundo, un número cada vez mayor de especies previamente "no patógenas" están emergiendo como patógenos oportunistas. Además del aumento del número de especies reportadas por programas de vigilancia tales como DISCO ARTEMIS, los cambios en el tiempo respecto a la distribución de especies también pueden ser observados. A pesar del hecho de que *C. albicans* se mantuvo como la especie más común causante de CI en todo el mundo (66%), se observó una tendencia a la disminución en el aislamiento de *C. albicans* con respecto al tiempo [57]. Esta disminución en la frecuencia de *C. albicans* es consistente con los hallazgos de Trick et al. (2002) [58], en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en EE. UU con un aumento de las tasas de aislamiento de *C. tropicalis* (del 4,6 al 7,5%) y *C. parapsilosis* (del 4,2 al 7,3 %), entre 1997 y 2001. Se ha observado también que las tasas de aislamiento de especies raras tales como *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, y *C. famata* aumentaron entre 2 y 10 veces durante el curso del estudio (DISCO ARTEMIS), la frecuencia de aparición de las especies de *Candida no-albicans* varía en todo el mundo desde un mínimo de 37% en América Latina y un máximo de 70% en Noruega, siendo *N. glabratus*, un importante patógeno fúngico emergente oportunista en los Estados Unidos [42,59–62]. Adicionalmente infecciones invasivas causadas por *C. auris* han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes en estado crítico en las UCI. Similar a otras infecciones invasivas de *Candida*, las infecciones por *C. auris* se asocian con altas tasas de mortalidad mundial que van del 30 al 60% [18], y del 22 al 57% en Estados Unidos [63], de acuerdo con el CDC, desde el 2016 hasta la fecha, *C. auris* ha sido aislado en 48 países incluido México [18,64]. En diciembre del 2020 se emitió una alerta epidemiológica por parte del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica del gobierno del México [65]. Lo anterior debido al reporte de un brote de *C. auris* (aislado de torrente sanguíneo) por primera vez en México que comenzó en un paciente sin COVID-19 a finales de mayo de 2020 que se diseminó a 12 pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos, la mortalidad fue del 83,3% (5/6) entre los pacientes con candidemia [66,67].

#### **7.5.4 Situación de la Candidiasis en Puebla y Tlaxcala**

Debido a la escasa información existente respecto a la epidemiología de la candidiasis en ambas entidades federativas se incluyeron artículos anteriores al 2015 además de informes emitidos por la secretaría de salud pública y repositorios académicos.

La candidiasis urogenital o vulvovaginal es la única micosis de reporte obligatorio ante las autoridades sanitarias en México. De acuerdo con los informes de los anuarios de morbilidad de la secretaría de salud a nivel nacional, la distribución de casos nuevos de la enfermedad por grupos de edad para el año 2021 fue de 118,089 personas con candidiasis urogenital, siendo el grupo etario más afectado de 25-44 años con 53,752 casos. En Puebla y Tlaxcala se reportaron 7814 y 1086 casos respectivamente, siendo el grupo de 25 a 44 años el más afectado en ambas entidades con 3,633 y 564 casos respectivamente.

## Puebla

Sánchez Hernández et al. (2009) [68], investigaron la incidencia de *Candida* en pacientes provenientes de la ciudad de Puebla en dos periodos; de enero del 2001 a diciembre del 2007, encontraron que de todas las pacientes estudiadas (818), el 28% (230 mujeres) presentaron candidiasis vulvovaginal por *C. albicans*, también se pudo constatar que el nivel socioeconómico medio y las amas de casa constituyeron el mayor porcentaje de casos. En un estudio realizado en junio del 2010 a enero del 2011 por López García et al., (2012) [70], se determinó la prevalencia de especies de *Candida* en mujeres con displasia cervical en un hospital de la ciudad de Puebla, donde el 11% (32) de cultivos de exudado vaginal fueron positivos a candidiasis en pacientes con un rango de edad de 19-51 años, siendo *C. albicans* la más frecuente (53%) seguido de *P. kudriavzevii* (41%) y *C. tropicalis* (6%). Mora Ramírez et al. 2014 [71], durante el periodo de octubre a diciembre de 2012, investigó la frecuencia de infecciones vaginales en pacientes en el último trimestre de embarazo que acudieron a consulta externa o al servicio de urgencias del Hospital de la Mujer del Estado de Puebla. Sus resultados mostraron que de 115 (52%) pacientes positivas a infección, el 23% (27) lo causaron especies de *Candida*, siendo *albicans* la más frecuente seguida de *P. kudriavzevii* y por último *C. tropicalis*. Cabe señalar que la mayoría de las pacientes se encontró en el rango de 21 a 30 años. Garita et al., en 2016 [72], determinaron la prevalencia y microbiología de la neumonía nosocomial en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional del ISSSTE, en la ciudad de Puebla, del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015, donde se reportaron 65 casos (16% del total de infecciones nosocomiales) de los cuales el 31% correspondieron a infecciones por especies de *Candida* siendo *albicans* la más frecuente, otra especie aislada en menor proporción fue *P. kudriavzevii*. En el estudio se concluyó que entre los factores de riesgo asociados se encuentra la edad avanzada (grupo de 61-70), enfermedades crónico-degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial entre otros) y dispositivos invasivos. En un estudio realizado por Prieto Santa Ana et al. 2006 [73], entre marzo de 2003 y junio de 2004 para conocer aspectos clínicos, micológicos y terapéuticos de la candidiasis oral, además de la aplicación de 4 esquemas de tratamiento terapéutico (2 tópicos y 2 sistémicos) en 97 pacientes seropositivos al VIH, se observó que *C. albicans* fue la especie más frecuente aislada tanto en los exudados iniciales (92%) como en los realizados al finalizar los esquemas de tratamiento, y 8% correspondieron a otras especies de *Candida* (*C. tropicalis*, *N. glabratus*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilopsis*, *C. utilis*, *C. sp*). La edad promedio fue de 34,97 años con predominio del sexo masculino y de una conducta heterosexual como tendencia y prevaleció la forma de presentación clínica pseudomembranosa. De acuerdo con lo reportado por Hernández Santiago (2018) [74], en un estudio para investigar la frecuencia de fenotipos de resistencia bacteriana y susceptibilidad antifúngica de levaduras, en cultivos aislados de pacientes de un hospital en el periodo enero 2015 a abril 2017, la levadura aislada con más frecuencia fue *C. albicans* (54.4% de los aislamientos levaduriformes). Otras levaduras de importancia en los cultivos fueron *N. glabratus* (17.4%) y *C. tropicalis* (12%). En menor proporción se hallaron a *C. lusitaniae* (4%), *C. parapsilosis* (3%), *C. intermedia* (3%), *P. kudriavzevii* (2%) y *C.*

*famata* (1%). La mayoría presentó resistencia al menos en una ocasión a anfotericina B, siendo *C. albicans* la principal (n=25, 37.3%), seguida de *C. tropicalis* (n=21, 31.3%) y *N. glabratus*. Para el fluconazol sólo se reportaron 6 casos por parte de *N. glabratus* y para Voriconazol dos casos también de *N. glabratus* y uno de *C. albicans*. No se reportaron resistencias para caspofungina, flucitosina ni micafungina.

Por otro lado, en un estudio para evaluar la diversidad etiológica de la onicomicosis en 51 pacientes adultos con enfermedades crónico-degenerativas de un hospital de segundo nivel de la ciudad de Puebla, se observó que de los casos de enfermedad en las uñas el 17% (9/51) pertenecieron a *C. albicans* y en menor proporción *N. glabratus* (6%; 3/51). También se pudo observar que la onicomicosis estuvo presente en mayor porcentaje en hombres que en mujeres, y en individuos con ocupación agrícola. La frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas asociadas a onicomicosis fueron; diabetes mellitus, con mayor frecuencia; seguido de hipertensión, insuficiencia hepática e insuficiencia renal crónica [75]. Méndez Tovar y colaboradores (2003) [76], estudiaron la frecuencia de las micosis en la Sierra Norte de Puebla donde incluyeron habitantes de las comunidades rurales de Ayotoxco de Guerrero, Mazatepec y Zacatipan. Se detectaron 86 casos de micosis, de los cuales seis correspondieron a levaduras del género *Candida* con la siguiente distribución: *C. lusitaniae* (2) en pie y uñas de pies, *C. parapsilosis* (1) en uña de mano, *C. famata* (1) y *tropicalis* (1) en uñas de pies y *C. guilliermondii* (1) en pies. Los autores concluyeron que en Mazatepec y Ayotoxco fueron las comunidades donde se detectaron todos los casos de micosis en pies y en uñas de pies, el único factor asociado fue el uso de calzado cerrado.

Por otro lado, se realizó un estudio comprendido en el periodo del 01 de enero 2015 al 01 de enero 2017 para identificar factores de riesgo en la aparición de candidemia relacionada con catéter en 59 pacientes pediátricos de un hospital. Los resultados microbiológicos mostraron que en los pacientes con candidemia asociada a catéter venoso central, la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans* (36%) seguido de *N. glabratus* (22%), *C. tropicalis* (20%), *C. parapsilosis* (14%) y por último *P. kudriavzevii* (8%). Los pacientes más afectados se encontraron en un rango de edad de 15 a 18 años y como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Candida*, el uso de antibióticos de amplio espectro, sitio y tiempo de estancia del catéter, uso de aminos [77].

### *Tlaxcala*

Respecto a la epidemiología de la candidiasis en Tlaxcala, los únicos informes encontrados se obtuvieron de repositorios académicos. En un estudio realizado para determinar las características epidemiológicas de pacientes con endocarditis infecciosa en el Hospital Infantil de Tlaxcala en el periodo de noviembre de 2011 a marzo de 2014, se encontraron 14 casos de los cuales 3 (21.3%) pertenecieron a infección por *Candida spp.* siendo factores de riesgo: el uso de catéter central y presencia de inmunosupresión (desnutrición, oncológicos, enfermedades renales, cuadros infecciosos con predominio en tracto gastrointestinal y urinario) [78]. De acuerdo con lo reportado por Luna Villega (2015) [79], en un estudio realizado en cavidad oral de niños que presentaron distintos grados de desnutrición, pertenecientes a un programa de oportunidades del Centro de Salud de San Juan Huactzinco, Tlaxcala, se logró obtener un total de 168 aislamientos pertenecientes a

18 especies de las cuales 39% (7 especies) son levaduras y donde el género *Candida* representa al 34 %, siendo *C. albicans* la más frecuente (33%), seguida de *C. tropicalis* (28%), *C. dubliniensis* (21%), *P. kudriavzevii* (16%) y *N. glabratus* (2%). En un estudio realizado entre mayo y diciembre de 2015, se evaluó la frecuencia de especies de *Candida* en la cavidad oral de 35 niños aparentemente sanos del municipio de San Francisco Papalotla, Tlaxcala. De las muestras analizadas, se obtuvieron 33 aislados pertenecientes al género *Candida* (98 %) y dos aislados del género *Trichosporon spp.* (2 %). Las especies de *Candida* identificadas, ordenadas de mayor a menor frecuencia, fueron: *N. glabratus* (30.3 %), seguida por *C. albicans* y *C. tropicalis* (ambas con 24.24 %), *C. parapsilosis* (9.09 %), *C. dubliniensis* (6.06 %) y *C. lusitaniae* (6.06 %). El estudio evidenció perfiles de resistencia a anfotericina B en varias especies, mientras que se observó sensibilidad generalizada frente a ketoconazol [80].

### **7.6 Factores de virulencia, resistencia antifúngica y producción de biopelículas**

La colonización de *Candida spp.* depende de su adaptación, la efectividad de los mecanismos defensivos del hospedero, así como la adhesión del hongo a la superficie celular y su crecimiento, esto en función a los cambios que inducen, la producción de enzimas extracelulares (proteasas, fosfolipasas, lipasas, queratinasas, peptidasas, aspartil proteínasa secretadora SAP y hemolisinas), producción de biopelículas, además de la transición morfológica que conlleva a la transformación de los blastoconidios a pseudohifas o hifas verdaderas que ayudan a la adherencia y penetración de *Candida* a la célula hospedera siendo esta la forma patógena [8,26,81].

Los antifúngicos son compuestos, naturales o sintéticos, que pueden producir modificaciones en estructuras básicas de la célula fúngica inhibiendo su desarrollo y alterando su viabilidad. Actualmente, existen varias familias de antifúngicos disponibles en el mercado siendo una de los más comunes los azoles, que inhiben la enzima 14 $\alpha$ -lanosterol-desmetilasa, afectando la biosíntesis de ergosterol, un importante componente de la membrana plasmática fúngica, el tratamiento antifúngico de primera línea indicado para las infecciones fúngicas superficiales y sistémicas es fluconazol, por otra parte las equinocandinas se han incorporado principalmente para el tratamiento de candidiasis. Con el incremento paulatino de población de riesgo y el uso indiscriminado de los antifúngicos, se ha observado un incremento considerable en la resistencia de *Candida* a los antimicóticos [18,82,83].

Una biopelícula es una población de microbios asociada a una superficie y embebida en una matriz de polímeros extracelulares. Una biopelícula puede estar formada por una sola especie o por múltiples especies de hongos y bacterias. La biopelícula es un estado de crecimiento natural común para muchos microorganismos, siempre que la humedad y los nutrientes disponibles sean suficientes [81,84,85]. La destreza para formar biopelículas está íntimamente asociada con la habilidad para causar infección y como tal debe ser considerada como un importante determinante de virulencia durante la candidiasis, ya que

la biopelícula provee resistencia a los medicamentos antifúngicos y protege al microorganismo frente a las defensas del huésped, los cuales tienen importantes repercusiones clínicas. Los estudios sobre la formación de biopelículas, puede ofrecer información importante sobre la habilidad que tienen las diferentes especies de *Candida* de contribuir a la resistencia a los diferentes antifúngicos y a plantear así otras estrategias preventivas que se podrían emplear para evitar la formación de estas y su resistencia a los antimicóticos [41,81,86].

### **7.7 El costo económico de las Candidiasis**

Solo en los Estados Unidos, el costo de atención médica estimado para tratar las infecciones sistémicas por *C. albicans* está entre \$ 1.5 y \$ 2.000 millones de dólares por año, lo que representa aproximadamente el 70% del monto total gastado en infecciones fúngicas sistémicas [87,88]. Un factor que contribuye a esa estadística es la habilidad de *C. albicans* para desarrollar la resistencia a las drogas antifúngicas, así como la adhesión a superficies pasando de células levaduriformes a hifas, para así proceder a invadir tejidos y a su vez llevar a cabo la producción de [41,87,89–91] llevando a una baja o nula respuesta a los tratamientos convencionales que da como resultado, infecciones sistémicas poco tratables y altamente mortales [15,92].

Ahora es esencial la identificación de los aislados clínicos de *Candida* a nivel de especie y considerar un programa ordenado de pruebas de sensibilidad *in vitro* para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. La mortalidad atribuible a CI sigue siendo alta en gran parte debido a los retrasos en la administración de tratamiento antifúngico adecuado. El costo económico de la infección por *Candida spp.* se ha estudiado poco, en un estudio realizado por Rocco (2000) [93], se observó que la candidemia prolonga la estancia hospitalaria unos 11 días, y la necesidad de ventilación mecánica, 10 días. Un estudio realizado en México en pacientes colonizados por *Candida* ingresados en UCI, se observó que la estancia aumentaba 6,2 días con respecto a los no colonizados. Pero, en el caso de enfermos infectados el aumento fue de 12,7 días. El exceso de costo estimado fue de 8.000 pesos para los colonizados y de 16.000 para los infectados [94].

### **7.8 Determinantes sociales de la salud**

La organización mundial de la salud (OMG) propone la definición de salud como “el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de enfermedad”. Esta definición permite abordar perspectivas diversas como aspectos sociales de la salud como son los determinantes sociales de la salud [5].

Marc Lalonde (1974) tomó como fundamento la relación entre la salud y la enfermedad tanto con factores biológicos como de origen socioeconómicos. Lalonde propuso un modelo que establece que la salud de una comunidad está condicionada por la interacción de cuatro factores o dimensiones de la realidad denominados Determinantes de la Salud que contempla [5,95]:

**Medio ambiente:** Son aquellos factores externos al cuerpo humano y sobre los cuales la persona tiene poco o ningún control.

**Estilo de vida:** Toma en cuenta los hábitos de las personas relacionados con conductas (alimentarias, vida sexual, actividad física, adicciones etc.).

**Biología humana:** Condicionada por la carga genética, factores hereditarios, los procesos de maduración, envejecimiento, y los diferentes aparatos internos del organismo, dada la complejidad del cuerpo humano, su biología puede repercutir sobre la salud de maneras múltiples, variadas y graves.

**Servicios de atención sanitaria:** Es la accesibilidad a los servicios de salud que atienden a los individuos y poblaciones. De acuerdo con la comisión de Determinantes Sociales de la Salud que forma parte de la OMS, la accesibilidad a la atención de la salud es esencial para una salud equitativa [95]

En este sentido los DSS son las condiciones sociales, económicas y ambientales que influyen en el estado de salud de las personas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los DSS son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud. Esas circunstancias son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local [96]. Ejemplos específicos de las DSS incluyen educación, vivienda, alimentos, entorno de trabajo, acceso a servicios, desempleo, atención de salud [97].

En años más recientes se sostiene con mayor fuerza que las condiciones socioeconómicas en que las personas viven influyen fuertemente en sus posibilidades de tener una buena salud. La pobreza, las desigualdades sociales, la discriminación, la vivienda pobre, la inseguridad alimentaria, las condiciones de vida poco saludable en la infancia y la falta de trabajo son determinantes de la mayor parte de las enfermedades, muertes y desigualdades en salud entre países y dentro de un mismo país [98]. La salud y la enfermedad obedecen a un gradiente social: cuanto más baja sea la posición socioeconómica de una persona, menores serán sus posibilidades de gozar de buena salud [99].

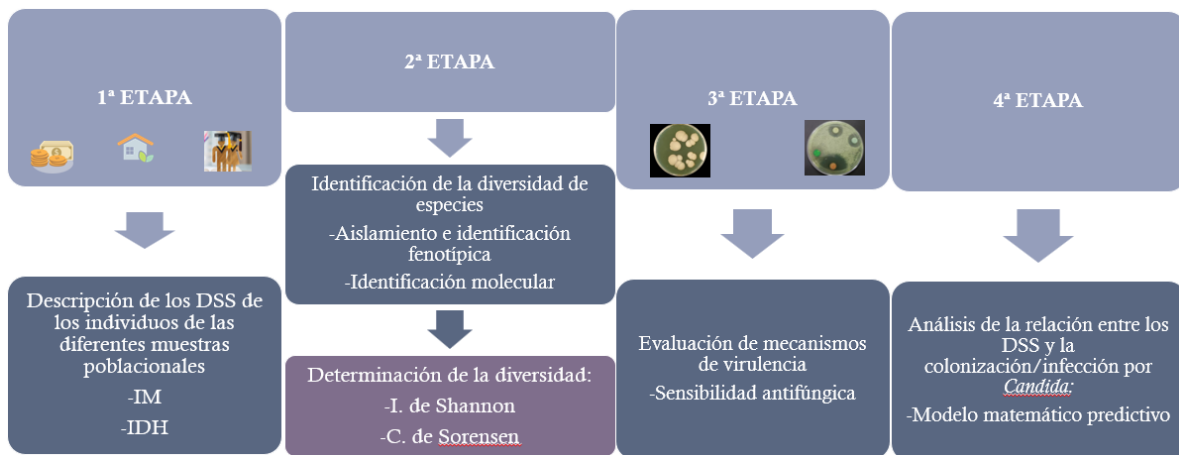
### 7.8.1 Índice de marginación (IM)

El índice de marginación (IM) por municipio resume cuatro dimensiones de expresión del fenómeno: educación, vivienda, distribución de la población e ingresos monetarios. Las dimensiones identifican 9 formas de exclusión medidas a través de porcentajes de la población que no tiene acceso a los servicios esenciales. El IM es un indicador sintético estimado mediante un modelo multivariado (método de distancia  $P_2$  o  $DP_2$  mostrado en el **Anexo 1**) que agrega la información contenida en un conjunto de indicadores o dimensiones sociales. Con la obtención del IM mediante el método  $DP_2$ , los valores se clasifican en 5 categorías ordinales con el método de Dalenius y Hodges para obtener el grado de marginación [100,101].

## 7.8.2 Índice de desarrollo humano (IDH)

El índice de desarrollo humano (IDH) por entidad federativa y municipio que proporciona el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, es una medida resumida del logro promedio en dimensiones clave del desarrollo humano: una vida larga y saludable (índice de salud mediante la esperanza de vida al nacer), estar informado (índice de educación) y tener un nivel de vida decente (índice de ingresos). El IDH es la media geométrica de los índices normalizados para cada una de las tres dimensiones cuyas formulas y cálculos se encuentran en el **Anexo 2**. Los valores estimados del IDH se encuentran en un rango de 0 a 1, teniendo un mayor índice de desarrollo resultados cercanos a 1. Valores de IDH < 0.550 indica un valor bajo, IDH de 0.550-0.699 un valor medio, IDH de 0.700-0.799 valor alto y finalmente IDH  $\geq 0.800$  un nivel muy alto [102,103].

## 8. DIAGRAMA DE TRABAJO



**Figura 1.** Esquema del estudio para establecer la relación entre los determinantes sociales de la salud (DSS) y la colonización/infección por *Candida* sp.

## 9. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

**Tipo de Estudio:** Observacional, descriptivo y transversal.

**Universo de Estudio:** 184 aislados de *Candida* en muestras clínicas de pacientes de la comunidad universitaria recibidas en el periodo de primavera del 2022 a otoño 2024 y de pacientes de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Puebla recibidas de marzo a julio del 2022.

**Tamaño de la Muestra:**

66 pacientes provenientes de la comunidad universitaria con al menos una especie de *Candida* aislada en muestras clínicas.

88 pacientes provenientes de un hospital de tercer nivel con al menos una especie de *Candida* aislada en muestras clínicas.

*Sede y lugar de estudio:* Laboratorio de Micología del Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

*Criterios de inclusión:*

CUNIV

1. Pacientes que mostraron al menos una especie de *Candida* aislada en muestras clínicas.
2. Pacientes con datos generales completos.
3. Participación de forma voluntaria y firma de consentimiento informado.

HOSP3N

1. Muestras recolectadas en el periodo 2021-2022.
2. identificación microbiológica de al menos una especie del género *Candida* en muestras clínicas
3. datos generales completos

*Criterios de exclusión:*

CUNIV

1. Aislados contaminados
2. Exceder el límite de edad

HOSP3N

1. Aislados de *Candida* no viables o contaminados.

*Características de las muestras:*

Especímenes recolectados: saliva, orina de chorro medio y sonda vesical; aspirado traqueal, lavado transtraqueal, expectoración; hemocultivos, liquido de diálisis; catéter, heridas, secreciones y exudado vaginal

## 10. METODOLOGÍA

### **Recolección de muestras**

1. Se recolectaron muestras de saliva de la *comunidad universitaria* de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla en el periodo de primavera del 2022 a otoño del 2024. A cada participante se le proporciono por escrito las indicaciones de la toma de muestra, la solicitud del consentimiento informado (**Anexo 3**) y una encuesta con los componentes básicos del índice de marginación (IM) y el índice de desarrollo humano (IDH) (**Anexo 4**). La colecta de muestras se realizó por duplicado (en SDA y CHROMagar™ *Candida* (Difco™)) siguiendo las siguientes indicaciones:
  - Depositar una muestra de la primera saliva del día en cada una de las placas proporcionadas sin tocar con los dedos el interior y los bordes.
  - El paciente puede realizar su rutina alimentaria y de limpieza bucal normal la noche previa.
  - El paciente no deberá tomar agua ni comer o cepillarse los dientes antes de depositar la muestra.
  - Al depositar la muestra en las placas se recomienda que sea en un tiempo breve (lo más rápido posible), ya que mantener abiertas las placas por un tiempo prolongado puede contaminar el medio de cultivo.
  
2. Los aislados de levaduras de muestras clínicas de *pacientes del hospital de tercer nivel* de la ciudad de Puebla se obtuvieron en dos periodos, marzo del 2021 y julio del 2022, según la metodología descrita en el “Manual De Procedimientos Del Servicio De Microbiología Clínica” de la Secretaría de Salud. Se observó la morfología colonial de las diferentes muestras clínicas inoculadas en placas de agar Mac Conckey, dextrosa Sabouraud y sangre de carnero sospechosas de levaduras. Para la identificación de levaduras en las distintas muestras se siguieron los siguientes criterios:
  - Urocultivos. Seleccionar las placas en el caso de:
    - Urocultivos de sonda vesical que tengan recuentos en agar mayor o igual a 1 UFC/ml.
    - Urocultivos de pacientes ambulatorios que tengan >100,000 UFC/ml.
    - Urocultivos de niños que tengan conteos >80,000 UFC/ml.
    - Urocultivos de mujeres embarazadas con conteos >10,000 UFC/ml.
  - Expectoraciones y/o secreciones (lavado endotraqueal, aspirado bronquial y transtraqueal). Seleccionar aquellas que tengan:
    - Según la clasificación de Washington y Murray, en el frotis o laminilla de tinción Gram se encuentren < 10 células epiteliales/ campo en objetivo a 10x y ≥ 25 leucocitos polimorfonucleares [104].Seleccionar las placas de:
    - Muestras de aspirado bronquial y transtraqueal con recuentos >100,00 UFC/ml.
    - Lavado bronquial >1000 UFC/ml, además de tomar en cuenta la lectura de la laminilla.
    - Las placas sembradas de heridas cuyo índice Q (**Anexo 5**) observado en un frotis con tinción de Gram sea igual o mayor a +1.

- Muestras de exudado faríngeo, hemocultivos, coprocultivos y tejidos que tengan crecimiento levaduriforme.
- Muestras vaginales y uretrales con crecimiento levaduriforme y cuyas laminillas (tinción Gram) presenten levaduras, blastoconidios o pseudohifas (Test de Amsel).
- De las placas sembradas con catéter deberán seleccionarse aquellas que tengan recuentos >15 UFC de acuerdo a la técnica semicuantitativa de Maki.

## 10.1 Objetivo I. Descripción de los determinantes sociales de la salud (DSS).

### 10.1.2 Características de los individuos

- I. La evaluación de los determinantes sociales de la salud (DSS) en la comunidad universitaria se proporcionó a los participantes una encuesta de 9 items (preguntas) (**Anexo 4**) con los principales indicadores del índice de marginación y el índice de desarrollo humano.

Se adaptó la metodología original de CONAPO para determinar el Índice de Marginación (IM), considerando dos dimensiones principales:

1. **Condiciones de vivienda**, que reflejan cinco formas de exclusión a través de indicadores relacionados con el acceso a servicios esenciales. A diferencia de la propuesta original, en la presente adaptación se utiliza una encuesta que indaga directamente si cada persona cuenta con servicios básicos en su vivienda, tales como energía eléctrica, sanitario, drenaje entre otros.
2. **Distribución de la población**, que se evalúa mediante la procedencia de los individuos (urbana o rural), también recabada por encuesta.  
La estimación individual de ambas dimensiones dentro de la muestra poblacional se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Dimensiones del IM que identifican 6 formas de exclusión a través de la encuesta propuesta por el autor. Modificado de CONAPO (2020).

Índice de marginación (IM)		
Dimensiones	Indicadores (CONAPO)	Propuesta del autor (encuesta)
<b>Vivienda</b>	Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares (por estado/municipio)	¿Cuenta en su vivienda con?
	Sin energía eléctrica	Energía eléctrica
	Sin drenaje ni sanitario	Sanitario / Drenaje
	Sin agua entubada	Agua potable
	Con hacinamiento	N° de personas/N° de dormitorios
	Con piso de tierra	Piso de tierra
<b>Distribución de la población</b>	Porcentaje de población en localidades con menos de cinco mil habitantes	Lugar de residencia (urbano/rural)

Al igual que el Índice de Marginación (IM), el Índice de Desarrollo Humano (IDH) proporcionado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) fue adaptado para su aplicación en la población de la comunidad universitaria. Se consideraron las tres dimensiones que evalúan el bienestar de la población (salud, educación y vivienda), integrando los indicadores originales del PNUD con los propuestos en la encuesta diseñada por el autor. La estimación individual de estos indicadores para los participantes de la muestra poblacional se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Dimensiones del IDH que identifican el bienestar a través de la encuesta propuesta por el autor. Modificado de PNUD (2015).

Índice de Desarrollo Humano (IDH)		
Dimensión	Indicadores (PNUD)	Propuesta del autor (encuesta)
Educación	Años promedio de escolaridad	Máx. grado de estudios
Nivel de ingresos	Nivel de ingresos	Gastos en el hogar
Salud	Esperanza de vida al nacer	Peso y talla (IMC)

La construcción y validación de las encuestas modificadas se realizó de acuerdo con Blanco (2011) [105], los indicadores de cada dimensión, una vez que se obtuvo el instrumento de medición, se sometieron a una prueba piloto aplicándolo a una pequeña muestra del total de la población.

- II. Para analizar los DSS en la población atendida en un hospital de tercer nivel, se consultaron los informes del Consejo Nacional de Población (CONAPO) y del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), con el objetivo de obtener el Índice de Marginación y el Índice de Desarrollo Humano, respectivamente.

**10.2 Objetivo II.** Identificación de la diversidad de especies emergentes de *Candida* mediante estadística ecológica en diferentes muestras de individuos.

#### *Cepas de referencia*

El procesamiento de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera:

##### **10.2.1** Aislamiento e identificación fenotípica de *Candida* de muestras clínicas

- I. Las muestras clínicas de cavidad oral recolectadas de la **comunidad universitaria** (CUNIV) fueron procesadas de forma inmediata, en un plazo no mayor a dos horas, con el fin de preservar la viabilidad de las levaduras. Posteriormente, se sembraron en agar dextrosa Sabouraud (SDA) y CHROMagar™ *Candida* (Difco), y se incubaron a una temperatura de  $28 \pm 2$  °C. Entre las 24 y 48 horas posteriores, se observaron colonias características en los medios de cultivo, las cuales fueron evaluadas mediante examen directo con azul de algodón. Los aislados de *Candida* se subcultivaron en SDA para obtener cultivos axénicos. Las especies presuntivas de *C. albicans* se sometieron a

pruebas de producción de clamidoconidios en agar harina de maíz, así como a pruebas de filamentación en suero humano y termotolerancia a 45°C. El esquema de trabajo se muestra en la figura 2.



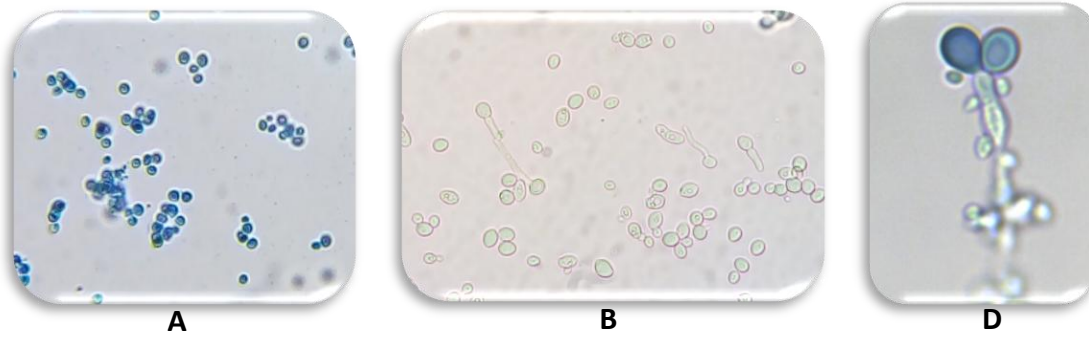
**Figura 2.** Diagrama de trabajo. Colecta y procesamiento de muestras de la comunidad universitaria.

- II. Los aislados clínicos provenientes del **hospital de tercer nivel** (HOSP3N) fueron subcultivados en agar dextrosa Sabouraud (SDA). La identificación inicial se realizó mediante paneles Phoenix ID para levaduras, utilizando el sistema automatizado BD Phoenix M50. Este equipo se basa en métodos de identificación bioquímica que incluyen pruebas de fermentación, oxidación, degradación e hidrólisis de diversos sustratos, así como el empleo de sustratos cromogénicos y fluorogénicos de fuente única de carbono. La utilización y degradación de estos sustratos específicos se detecta mediante diferentes sistemas de indicadores [106]. Los resultados y reportes se obtuvieron por medio del software BD Epicenter, diseñado específicamente para la gestión de datos microbiológicos [107]. Posteriormente, los aislados se subcultivaron en CHROMagar™ *Candida* para corroborar la identificación presuntiva de especies y se llevaron a cabo pruebas de producción de clamidoconidios, filamentación y termotolerancia a 45°C exclusivamente para los aislamientos presuntivos de *C. albicans*. El esquema de trabajo se muestra en la figura 3.



**Figura 3.** Diagrama de trabajo. Colecta y procesamiento de muestras de pacientes provenientes de un hospital de 3er nivel.

- Producción de clamidoconidios de *Candida albicans* en agar harina de maíz. Para la lectura se colocó un cubreobjetos estéril sobre el área sembrada y se incubó a  $28 \pm 2$  °C por tres a cinco días. Se colocó una gota de azul de algodón en un portaobjetos tapándolo con el cubreobjetos usado sobre el área sembrada, posteriormente se observó al microscopio con objetivo de 40X.
- Se realizaron pruebas biológicas de tubo germinal o filamentación en suero humano para diferenciar a *C. albicans* de otras especies. Se sembró una asada de levaduras en 0.5 ml del suero y se incubó a 37 °C durante 2 a 4 h. Posteriormente se observó al microscopio en objetivo de 10X y 40X para la diferenciación de especies (Duarte et al., 2009).
- Se realizó la prueba de termotolerancia en aislados presuntivos de *C. albicans* con el fin de corroborar la especie. La prueba se realizó en agar dextrosa Sabouraud (SDA) a 45°C con un tiempo de crecimiento de 24 a 48 h [26].
- El estudio microscópico de los organismos se realizó mediante examen en fresco y tinción con azul de algodón para evidencia la existencia de blastoconidios (Fig. 4a), pseudohifas o tubo germinal (Fig. 4b), clamidoconidios (Fig. 4d), con un tamaño y forma característica a partir de cultivo. Se tomará como control positivo las cepas de referencia antes mencionadas.



**Figura 4.** Estructuras características de *C. albicans*: **4A** corresponde a blastoconidios, **4B** tubo germinal y **4D**: clamidoconidios.

### 10.2.2 Identificación molecular

#### Extracción de DNA de levaduras

Los aislados que presentaron resultados de identificación fenotípica discrepante (Tabla 3 y Anexo 6) fueron analizados por métodos moleculares. Para validar los resultados obtenidos, se incluyeron como controles las cepas de referencia *N. glabratus* ATCC® 2001™ y *C. albicans* ATCC® 18804™. Tanto los aislados clínicos como las cepas de referencia se cultivaron en 3 ml de medio YPD (1 % extracto de levadura, 2 % peptona, 2 % dextrosa) y se incubaron a 30 °C durante 24 horas. Posteriormente, las levaduras se recuperaron por centrifugación a 8000 rpm durante 1 minuto, descartando el sobrenadante. La extracción de DNA genómico se realizó utilizando el kit Fungi/Yeast Genomic DNA Isolation (Norgen Biotek Corp., CA), siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante.

#### Identificación de especies de *Candida* a través de PCR

Se llevó a cabo la PCR Cand, que identifica ocho de las especies de *Candida* más frecuentes (*C. albicans*, *N. glabratus*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *P. kudriazevii*, *C. guilliermondii*/*Meyerozyma guilliermondii*, *C. lusitaniae*/*Clavispora lusitaniae* y *C. dubliniensis*), de acuerdo con las condiciones descritas por García-Salazar et al. (2022)[108]. Se utilizaron los cebadores CandF (5'-AGCTTGCGTTGATTACGTCCCTGCCC-3') y CandR (5'-TTCACCTCGCCGCTACTAAGGCAATCCC-3'). Las reacciones se llevaron a cabo en un volumen final de 25 µL, conteniendo: 10 ng de DNA de cada aislado, 200 µM de dNTP's (Jena Bioscience), 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 100 pmol de cada oligonucleótido (Cand-F y Cand-R) (Sigma-Aldrich, USA), 1U de *Taq* DNA Polimerasa (Jena Bioscience) y amortiguador de PCR 1X. Como control positivo se utilizaron 10 ng de DNA de las cepas de referencia de *C. albicans* ATCC® 18804™ *N. glabratus* ATCC® 2001™, y como control negativo agua desionizada (Milli-Q). El programa de amplificación fue: 1 ciclo de 3 min a 94° C; 33 ciclos

de 30 s a 95° C, 30 s a 55° C, 1 min a 72° C y una extensión final de 5 min a 72° C. Al finalizar la reacción, se analizaron 6 µL de los productos de amplificación por electroforesis en gel de agarosa (Axygen Bioscience) al 1.5%, teñido con Midori Green (NIPPON Genetics) en amortiguador TBE 0.5X a 70 V por dos horas. Como marcador de tamaño molecular se utilizó el 100 pb DNA Ladder (PROMEGA, USA). Las imágenes de los geles se capturaron en un fotodocumentador (Cleaver Scientific Ltd, UK). La identificación molecular de las levaduras se realizó con base en el tamaño del amplicón específico para cada especie (Tabla 3).

**Tabla 3.** Identificación de especies de *Candida*, de acuerdo con el tamaño del amplicón obtenido. Tomado de García-Salazar et al. [108].

<b>Especie</b>	<b>Tamaño del amplicón (pb)</b>
<i>C. albicans</i>	850
<i>N. glabratus</i> / <i>N. glabratus</i>	1000
<i>C. tropicalis</i>	790
<i>C. parapsilosis</i>	731
<i>P. kudriavzevii</i> / <i>P. kudriazevii</i>	800
<i>C. guilliermondii</i> / <i>M. guilliermondii</i>	1100
<i>C. lusitaniae</i> / <i>C. lusitaniae</i>	590
<i>C. dubliniensis</i>	810

### 11.2.3 Amplificación por PCR de la región ITS para identificar especies de *Candida* a través de análisis filogenético

Once aislados que mostraron discrepancias en su identificación según las pruebas fisiológicas, cromogénicas y automatizadas (Anexo 2)

Se realizó el análisis filogenético a partir de las secuencias obtenidas por la amplificación de la región ITS1-5.8S-ITS2 del ADN ribosomal, de acuerdo con lo descrito en la literatura científica [109–112]. Se emplearon los cebadores universales ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') e ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') (Sigma-Aldrich, USA), de acuerdo con las condiciones descritas por Mirhendi et al. (2006) [113]. Las reacciones se llevaron a cabo en un volumen final de 25 µL, conteniendo: 10 ng de DNA de cada aislado, 200 µM de dNTP's (Jena Bioscience), 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 100 pmol de cada oligonucleótido, 1U de *Taq* DNA Polimerasa (Jena Bioscience) y amortiguador de PCR 1X. Como control positivo se utilizaron 10 ng de DNA de las cepas de referencia de

*C. albicans* ATCC® 18804™ *N. glabratus* ATCC® 2001™, y como control negativo agua desionizada (Milli-Q). El programa de amplificación fue: 1 ciclo de 5 min a 94°C; 25 ciclos de 30 s a 94° C, 45 s a 56° C, 1 min a 72° C y una extensión final de 7 min a 72° C. Al finalizar la reacción, se analizaron 6 µL de los productos de amplificación por electroforesis en gel de agarosa (Axygen Bioscience) al 1.5%, teñido con Midori Green (NIPPON Genetics) en amortiguador TBE 0.5X a 70 V por dos horas. Como marcador de tamaño molecular se utilizó el 100 pb DNA Ladder (PROMEGA). Las imágenes de los geles se capturaron en un fotodocumentador (Clever Scientific Ltd).

### *Secuenciación de fragmentos amplificados*

Los productos de PCR obtenidos de los once aislados de *Candida*, se enviaron para Los productos de PCR obtenidos de los once aislados de *Candida*, se enviaron para secuenciación bidireccional (Psomagen, Inc., Rockville, MD, USA). Para el análisis de las secuencias, se utilizó el programa BioEdit versión 7.2 (<https://bioedit.software.informer.com/7.2/>), que permitió corroborar manualmente las secuencias obtenidas en el proceso de secuenciación (forward y reverse) de cada muestra y generar una secuencia consenso. Cada secuencia se analizó con el programa Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) versión 1.4.9 Para el análisis de las secuencias, se utilizó el programa BioEdit versión 7.2 (<https://bioedit.software.informer.com/7.2/>), que permitió corroborar manualmente las secuencias obtenidas en el proceso de secuenciación (forward y reverse) de cada muestra y generar una secuencia consenso. Cada secuencia se analizó con el programa Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) versión 1.4.9 [114] (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>,) para confirmar su identidad.

### *Análisis filogenético*

Se incluyeron secuencias de referencia de diferentes especies de *Candida* (Tabla 4), correspondientes a la región ITS para realizar el análisis filogenético mediante máxima verosimilitud e inferencia bayesiana. Se utilizó el programa MEGAX ([www.megasoftware.net/](http://www.megasoftware.net/), consultado el 7 de octubre de 2025) para obtener un árbol mediante Máxima Verosimilitud [115], consultado el 7 de octubre de 2025) [116]. El soporte de las ramas se calculó mediante bootstrap con 1000 repeticiones [117].

**Tabla 4.** *Secuencias de referencia obtenidas del GenBank, incluidas en el análisis filogenético*

Species / Reference Strain	GenBank Accession Numbers
<i>Candida parapsilosis</i>	LC389747.1; EU564206.1; EU552502.1; LC389733.1; KY102294.1; KM014590.1; EU564200.1; EU552499.1; EU564205.1; MF767638.1
<i>Candida metapsilosis</i>	EU484055.1; KM014585.1
<i>Candida orthopsilosis</i>	KJ451699.1; EU552495.1; EU557371.1; KY102262.1; KC846140.1; KF738147.1; EU557370.1

<i>Candida tropicalis</i>	KY102470.1; OR859805.1; MH793862.1; MH545915.1
<i>Candida albicans</i>	KF241849.1; KC905077.1; KF241847.1
<i>Candida dubliniensis</i>	KP131696.1; KP131697.1; KC905080.1
<i>Clavispora lusitaniae</i>	KY102563.1; AY493434.1; KP131851.1
<i>Candida haemulonis</i>	JX459674.1; JX459675.1
<i>Candida auris</i>	KT305985.1; KT305984.1
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	MH545918.1
<i>Debaryomyces hansenii</i> var. <i>hansenii</i>	GQ376085.1
<i>Debaryomyces hansenii</i>	PQ143187.1
<i>Diutina rugosa</i>	GU144663.1; KT336717.1
<i>Yarrowia lipolytica</i>	KP132909.1; KP132908.1
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	KC905771.1; HQ396523.1
<i>Pichia norvegensis</i>	AB278166.1; AB278165.1
<i>Nakaseomyces braccarensis</i>	JN882338.1; JN882340.1; KP674833.1
<i>Nakaseomyces nivariensis</i>	(CN); JN183443.1; PV053621.1; OR690735.1; OR690737.1; KP068747.1; KP068746.1; KP131740.1
<i>Nakaseomyces glabratus</i>	ON479770.1; OW988753.1; LC317496.1; KP068740.1; KC408956.1; KC408962.1; KP675693.1; MF187253.1; MF187263.1; KP675655.1; MF371417.1; KP674942.1; KY575045.1; KP675517.1
<i>Pichia kudriavzevii</i>	MZ677198.1; FJ231424.1; KC886644.1; MK394162.1; MK592834.1; KP674762.1

---

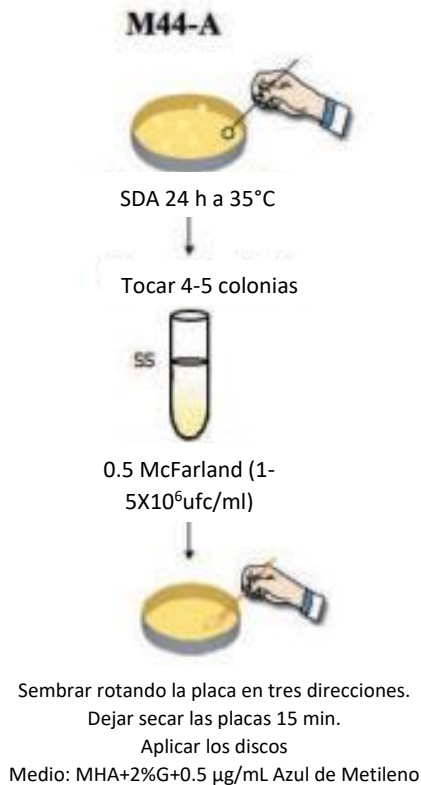
#### 10.2.4 Análisis de la diversidad de especies de *Candida* emergentes mediante estadística ecológica

- I. Índice de Shannon. Aporto información acerca de la diversidad de especies y la dominancia de estas en escala del 0 al 5.
- II. La similitud entre las comunidades utilizando el coeficiente de comunidades de Sorensen (CC) basado en la presencia o ausencia de las especies.

#### 10.3 Objetivo III. Evaluación de la sensibilidad antifúngica

La sensibilidad a diferentes antifúngicos se llevó a cabo según el CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) documento M44-A método de difusión en disco [118] (Figura 5).

El perfil de sensibilidad antifúngica se realizó mediante el método de difusión en disco (documento M44-A del CLSI), en aislamientos de *Candida* no *albicans*, debido a que estas han sido asociadas con mayores niveles de resistencia antifúngica [119]. Para las pruebas se utilizaron discos comerciales (BIO-RAD, France) impregnados con los siguientes agentes antifúngicos: 5-fluorocitosina (5FC, 1 µg), anfotericina B (AB, 100 µg), nistatina (NY, 100 UI) y fluconazol (FCA, 25 µg). La interpretación de los halos de inhibición se realizó conforme a los criterios establecidos por el fabricante. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado para garantizar la reproducibilidad de los resultados. Como controles de calidad se emplearon las cepas de referencia *C. tropicalis* ATCC® 66029™ y *N. glabratus* ATCC® 2001™.



**Figura 5.** Preparación del inóculo de levaduras (M44-A). Tomado de Cantón Lacasa et al [120].

**10.4 Objetivo IV.** Análisis de la relación entre las DSS con la candidiasis causada por especies emergentes.

#### *Comunidad universitaria*

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución de las especies encontradas y de los determinantes sociales de la salud (DSS) de la población colonizada y no colonizada. Para evaluar la asociación entre los DSS individuales y el tipo de población (colonizada y no colonizada), se utilizó la prueba de Chi<sup>2</sup> de Pearson para variables categóricas y la correlación de Spearman para datos continuos. Se establecieron diferencias significativas con un valor  $p < 0,05$ , para un nivel de confianza del 95 %.

Se utilizó un modelo de regresión logística binaria múltiple para identificar los determinantes sociales más importantes asociados a la colonización por *Candida* en pacientes de la comunidad universitaria. El análisis se realizó utilizando la función de enlace logit por defecto para evaluar la relación entre la variable dependiente y las variables independientes. Se tomó como variable respuesta (dependiente) el tipo de población (colonizada = 1 y no colonizada = 0). Se consideraron como variables predictoras:

- 1) Edad (19-23 = 1; 23-27 = 2; 27-31 = 3; 31-35 = 4)
- 2) Nivel de Marginación CONAPO
- 3) Nivel de peso: Bajo peso, Normopeso, Sobrepeso, Obesidad
- 4) Género: Femenino, Masculino
- 5) Seguridad social: Uso de seguro social, Sin uso de seguridad social
- 6) Frecuencia de alimentación alta en carbohidratos (harinas, pan dulce, pastas, pizza, antojitos, refrescos, jugos etc.): Frecuentemente (4 o más veces por semana), A veces (3 o menos veces por semana), Casi nunca o nunca
- 7) Caries: Si, No
- 8) Infección de cualquier tipo al momento del muestreo: Con infección, Sin infección
- 9) Zona de procedencia: Urbana, Rural
- 10) Municipio de procedencia: foráneo, local

Las variables predictoras incluidas en el modelo se seleccionaron utilizando el método de selección de términos hacia atrás. Este método comienza con un modelo que incluye todas las variables predictoras y elimina iterativamente la variable menos significativa, basándose en un criterio predefinido, hasta que todas las variables restantes sean significativas. El criterio de eliminación se basó en el valor p de las pruebas de Wald, utilizando un umbral de significancia de 0.05. Las variables con un valor p superior a 0.05 se eliminaron del modelo en cada paso.

Para asegurar un modelo adecuado y resultados válidos, se verificaron pruebas de bondad de ajuste (valor p > 0,05) y el área bajo la curva ROC (0,7259). El modelo de regresión se validó utilizando un conjunto de prueba. El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico Minitab® Statistical Software (Minitab, LLC) versión 22.

#### *Pacientes provenientes de hospital de 3er nivel*

Los datos obtenidos fueron organizados en una base de datos electrónica. Se empleó estadística descriptiva para determinar la frecuencia de las variables cualitativas expresadas en porcentajes, y las variables cuantitativas, cuando correspondía, como medidas de tendencia central.

Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia, gráficos de barras agrupadas, diagramas circulares y mapas de calos para facilitar la visualización de la distribución de especies y su relación con las diferentes variables.

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución de las especies identificadas y su relación con determinantes sociales de la salud, como edad, tipo de servicio, origen de las muestras y diagnóstico. La asociación entre estos factores y la distribución por sexo se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado ( $X^2$ ) de Pearson, considerando diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0.05$  y un nivel de confianza del 95 %.

Los análisis se realizaron utilizando el software Microsoft Excel versión 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) y Minitab® Statistical Software (Minitab, LLC) versión 22.

## 11. RESULTADOS

### 11.1 Objetivo I. Características de los individuos y las muestras

#### *Comunidad universitaria*

Las características sociodemográficas y los indicadores de los determinantes sociales de la salud se muestran en la tabla 5. Se reclutaron en total 112 pacientes de los cuales el 58.9% (n=66) presento colonización oral por *Candida*, 39 mujeres y 27 hombres de la comunidad universitaria de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de la población en general fue de 22.3 años. El porcentaje de mujeres colonizadas (59.09%) fue mayor que el porcentaje de hombres colonizados (40.91%). Se contabilizaron pocas personas con infección microbiana y muy pocas personas bajo tratamiento médico. La mayoría de los estudiantes menciono no tener caries, sin embargo, en la población colonizada se observó una mayor frecuencia de caries (36.36%; n=24) que en la población no colonizada (19.57%; n=9). En cuanto a la alimentación, el 65.15% (n=43) de los pacientes colonizados consumían frecuentemente alimentos altos en azúcar en comparación con el 41.3% (n=19) de los estudiantes no colonizados. Solamente el consumo frecuente de azúcares mostró una asociación significativa con el tipo de población (colonizada o no colonizada), según el análisis de chi cuadrado ( $X^2$ ) (p=0.013), lo que sugiere una posible implicación nutricional en el estado de colonización.

**Tabla 5.** Distribución de las características de los pacientes colonizados y no colonizados de la comunidad universitaria.

Characteristics	Colonized N=66		Non-colonized N=46		Total N = 112 N (%)	P-Value
	N	%	N	%		
<b>*Edad</b>	22.8±3.80		21.60±2.79		22.31±3.46	
1) 19-23	47	84.78	39	71.21	86 (76.79)	0.070
2) 23-27	8	12.12	5	10.87	13 (11.61)	
3) 27-31	6	9.09	0	0.00	6 (5.36)	
4) 31-35	5	7.58	2	4.35	7(6.25)	
<b>Sexo</b>						
Femenino	39	59.09	29	63.04	68 (60.71)	0.673
Masculino	27	40.91	17	36.96	44 (39.29)	
<b>Seguro médico gratuito</b>						
Sí lo usa	38	57.58	32	69.57	70 (62.50)	0.197
No lo usa	28	42.42	14	30.43	42 (37.50)	
<b>Infección microbiana</b>						
Sin infección	52	16.67	37	80.43	89 (79.46)	0.832
Con infección	14	21.21	9	19.57	23 (20.54)	
Con tratamiento médico	5	21.73	2	8.69	7 (30.43)	0.770
Sin tratamiento médico	9	39.13	7	30.43	16 (69.56)	
<b>Caries</b>						
Con caries	24	36.36	9	19.57	33 (29.46)	0.055
Sin caries	42	63.64	37	80.43	79 (70.54)	
<b>Alimentación alta en azúcar</b>						
Frecuentemente (4 o más días)	43	65.15	19	41.30	62 (55.36)	<b>0.013</b>

A veces (3 o menos días) 23 34.85 27 58.70 50 (44.64)

The values in the table are represented by frequencies and percentages, unless stated as average ± DE.

P-Value determined by Chi-square test (Chi2)

\*P-Value determined by Spearman's correlation

S/D = Sin Datos

Statistical tests performed with Minitab® statistical software (Minitab, LLC) version 22. 2024.

### *Pacientes del hospital de 3er nivel*

#### *Características de la población*

Las personas incluidas en este trabajo fueron atendidas en el hospital de tercer nivel ubicado en la ciudad de Puebla, con residencia en las colonias de la zona norte del municipio de Puebla de Zaragoza, así como algunas zonas del estado de Tlaxcala, todas afiliadas al servicio de salud médica gratuita que proporciona el gobierno de México. Se analizaron un total de 88 pacientes con aislamiento de levaduras del género *Candida*. En dos de ellos se identificaron dos especies distintas. La distribución por sexo y grupo etario se presenta en la Tabla 6. La edad promedio de la población fue de 46.3 años con un mínimo de 13 y máximo de 89 años. La mayoría de los casos correspondió a adultos mayores (≥60 años), seguidos por el grupo de 40–59 años. El porcentaje de pacientes con candidiasis fue mayor en el sexo femenino (53/88; 60%) que en el masculino (35/88; 40%).

**Tabla 6.** Distribución de pacientes con candidiasis incluidos por grupo etario y sexo

Variables	Sexo		
	Femenino n=53	Masculino n=35	N (%) N=88
<i>Edad</i>	42.7±19.9	51.88±16.1	46.39±18.9
13-19	6	2	8 (9.09)
19-29	9	0	9 (10.23)
29-39	10	3	13 (14.77)
39-49	7	10	17 (19.32)
49-59	10	9	19 (21.59)
60 y más	11	11	22 (25.00)

### *Manifestaciones clínicas*

#### *Infección del tracto urinario*

La infección por *Candida* más frecuente correspondió al tracto urinario, con un total de 42 casos (47.7%) distribuidos en 27 mujeres y 15 hombres. Se identificaron cinco especies de levaduras en esta manifestación clínica, predominando *C. albicans* (n=22) y *N. glabratus* (n=15). En menor proporción se recuperaron *C. tropicalis* (n=2), *C. dubliniensis* (n=2) y *P. kudriavzevii* (n=2) (Figura 6). *N. glabratus* y *P. kudriavzevii* formaron parte de un cultivo mixto proveniente de una paciente femenina con diagnóstico de infección en vías urinarias. La edad de los pacientes

oscilo entre los 15 y 89 años, el grupo etario más afectado fue de 60 años y más (n=15), seguido por los de 49 a 59 (n=10) y de 39 a 49 años (n=10). Dentro de los antecedentes clínicos relevantes se registraron: enfermedad renal crónica (n=2), enfermedad renal aguda (n=2), pielonefritis (n=3), hidronefrosis (n=1), diabetes mellitus tipo 1 (n=2) y tipo 2 (n=3), cetoacidosis diabética (n=2), infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) (n=4), enfermedades vasculares (n=4), trastornos hepáticos y biliares (n=4), enfermedades gastrointestinales (n=3), infecciones bacterianas (n=4), antecedentes quirúrgicos (n=2), choque séptico (n=2), epilepsia (n=1) y tres pacientes sin diagnóstico clínico (S/D). La mayoría de las muestras asociadas a esta población infectada fueron obtenidas mediante sonda vesical (n=30), mientras que solo 12 correspondieron a orina.

#### *Infecciones de tracto respiratorio*

Se registraron 17 aislamientos de *Candida spp.* en muestras respiratorias, correspondientes al 19.3% del total de casos analizados. La infección se presentó en siete pacientes femeninas y diez masculinos. Las especies identificadas incluyeron *C. albicans* (n=9), *N. glabratus* (n=5), *C. tropicalis* (n=1), *C. dubliniensis* (n=1) y *P. kudriavzevii* (n=2) (Figura 6). Cabe destacar que *N. glabratus* y *P. kudriavzevii* formaron parte de un cultivo mixto proveniente de un paciente masculino con diagnóstico de neumonía. Se observó una mayor afectación en el grupo de 39 años en adelante, con mayor frecuencia en pacientes de 60 años o más. El historial clínico reveló que en la mayoría de los pacientes se presentaron enfermedades subyacentes. Se observaron enfermedades respiratorias en 6 pacientes que incluyeron: neumonía (n = 2); neumonía atípica (n = 1); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (n = 1) e infección por SARS-CoV-2 (n = 2). También fueron frecuentes las comorbilidades sistémicas, como diabetes mellitus tipo 2 (n = 1), enfermedad cerebrovascular (n = 1), enfermedad renal crónica (n = 1), insuficiencia hepática (n = 1), obstrucción intestinal (n = 1) e insuficiencia arterial (n = 1). Un paciente fue diagnosticado con infección por VIH y otro con una infección asociada a la atención médica (IAAS). En tres pacientes, no se disponía de un diagnóstico clínico principal en las historias clínicas revisadas.

#### *Candidiasis vulvovaginal y balanitis*

Se identificaron 13 casos de candidiasis vulvovaginal (14.7% del total), siendo *N. glabratus* la especie más prevalente (n=7), seguida de *C. albicans* (n=5). Además, se detectó un aislamiento de *P. kudriavzevii* (Figura 6). Las pacientes afectadas presentaron edades comprendidas entre los 13 y 49 años, con predominancia en el grupo de 19 a 29 años. Entre los antecedentes clínicos relevantes se registró un caso de cetoacidosis diabética, diez pacientes cursaban embarazo al momento del diagnóstico, y dos no contaban antecedentes clínicos relevantes.

Por otro lado, dentro de las muestras de origen genital, se reportó un caso de balanitis atribuido a *N. glabratus* en un paciente de 59 años, sin antecedentes médicos relevantes.

#### *Candidiasis invasiva y candidemia*

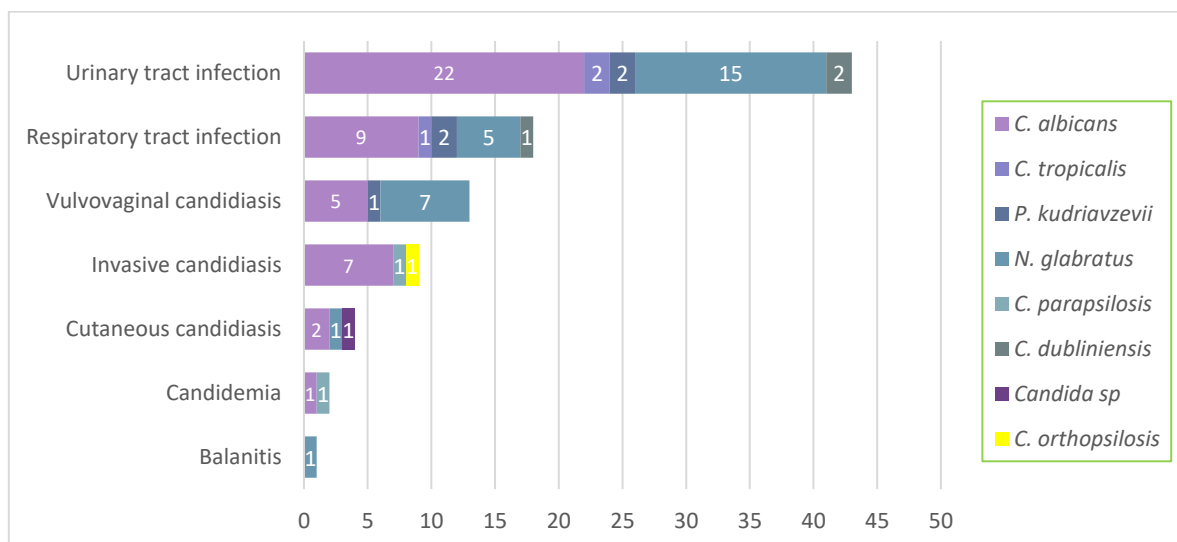
Se reportaron 9 pacientes (10.2%) con candidiasis invasiva: cinco pacientes femeninas y cuatro masculinos, con edades comprendidas entre 15 y 63 años. El grupo de edad más afectado fue el de 29 a 39 años. Las afecciones clínicas relevantes incluyeron infecciones intraabdominales graves: pancreatitis (n=1), peritonitis asociada a diálisis peritoneal (n=2), peritonitis asociada a catéter de Tenckhoff (n=1), sepsis abdominal (n=1) y choque séptico (n=2). Los otros dos casos fueron infecciones graves de tejidos blandos: herida gangrenosa de Fournier (n=1) y angina de Ludwig (n=1). Los agentes etiológicos fueron *C. albicans* (n=7), *C. parapsilosis* (n=1) y *C. orthopsilosis* (n=1).

Se documentaron dos episodios de candidemia: uno en un paciente masculino de 13 años con diagnóstico de neumonía atípica, en el cual *C. albicans* fue el agente aislado; el segundo correspondió a *C. parapsilosis*, recuperado de un paciente masculino de 52 años con antecedente de enfermedad renal crónica.

### *Candidiasis cutánea*

Se identificó candidiasis cutánea en cuatro pacientes (4,5 %; 4/88), incluidos tres hombres (de 30 a 63 años) y una mujer de 51 años. Las infecciones parecían estar asociadas a puntos específicos de alteración de la barrera cutánea o a afecciones subyacentes. Estas incluían una dehiscencia de una herida posquirúrgica, una nefrostomía y el un drenaje tipo Penrose. Un paciente tenía antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Las especies identificadas en estos sitios fueron *C. albicans* (n = 2), *N. glabratus* (n = 1) y un aislado que no pudo identificarse a nivel de especie (*Candida spp.*).

La figura 6 muestra la distribución de especies de *Candida* según el tipo de manifestación clínica (véase Anexo 7). En términos generales se observa que *C. albicans* fue la especie predominante en la mayoría de las manifestaciones clínicas.



**Figura 6.** Distribución de manifestaciones clínicas según especie de *Candida*. Se muestra la frecuencia de aislamientos de levaduras asociados a ocho manifestaciones clínicas: balanitis,

*candidiasis cutánea, candidemia, candidiasis vulvovaginal, candidiasis invasiva, infección del tracto respiratorio e infección del tracto urinario.*

### 11.1.2 Indicadores del Índice de Marginación (IM)

#### *Comunidad universitaria BUAP*

Todos los pacientes mencionaron contar con servicios básico en sus hogares (electricidad, sanitario/drenaje) y solo 1 paciente sin agua potable entubada en su hogar. El 7.14% de la población total presento hacinamiento en el hogar. Respecto al grado de marginación, ambas poblaciones (colonizada y no colonizada) mostraron una mayor frecuencia de estudiantes que vivían en una colonia con un grado bajo de marginación (38.1% y 45.71% respectivamente) seguido de estudiantes que vivían en una zona con grado medio de marginación (25.76% y 23.91%). Poco más de la mitad de los individuos encuestados de la población total mencionaron ser estudiantes locales procedentes del municipio de Puebla (56.25%; n=63) y la mayoría ser procedentes de una región o zona urbana (83.04%; n=93). De acuerdo con el uso de seguro social, el 42.42% (n=28) de los pacientes colonizados confirmaron no utilizar el servicio en comparación con un 30.43% (n=14) de estudiantes no colonizados. Los resultados del análisis de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre los determinantes del Índice de Marginación (IM) y el tipo de población evaluada (Tabla 7).

**Tabla 7.** Distribución de los indicadores del índice de marginación (IM) de la comunidad universitaria.

Characteristics	Colonized N=66		Non-colonized N=46		Total N = 112 N (%)	P-Value
	N	%	N	%		
<b>Indicadores del IM</b>						
Electricidad	66	100	46	100	112 (100)	
Sanitario/drenaje	66	100	46	100	112 (100)	
Agua						/
Drinking water in the household	65	98.48	45	97.83	110 (98.21)	
Without drinking water in the household	1	1.52	1	2.17	2 (1.79)	
Hacinamiento						
Hacinamiento en el hogar	4	6.06	4	8.70	8 (7.14)	0.594
Sin hacinamiento en el hogar	62	93.94	42	91.30	104 (90.91)	
Tipo de piso						
Otros materiales	64	98.46	46	100	110 (99.10)	1
Piso de tierra	1	1.54	0	0	1 (0.90)	
S/D	1	1.54	0	0	1 (0.90)	
Área residencial						
Urbana	54	81.82	39	84.78	93 (83.04)	0.681
Rural	12	18.18	7	15.22	19 (16.96)	
*MI (CONAPO) <sup>1</sup>		0.95±0.01		0.95±0.02	0.95±0.02	
5- Muy alto (≥0.92)	5	7.58	2	4.35	7 (6.25)	0.668
4-Alto (0.92-0.94)	8	12.12	5	10.87	13 (11.61)	
3-Medio (0.94-0.96)	17	25.76	11	23.91	28 (25.00)	
2-Bajo (0.96-0.97)	23	34.85	22	47.83	45 (40.18)	
1-Muy bajo (0.97-0.99)	13	19.70	6	13.04	19 (16.96)	

The values in the table are represented by frequencies and percentages, unless stated as average ± DE.

P-Value determined by Chi-square test (Chi2)

\*P-Value determined by Spearman's correlation

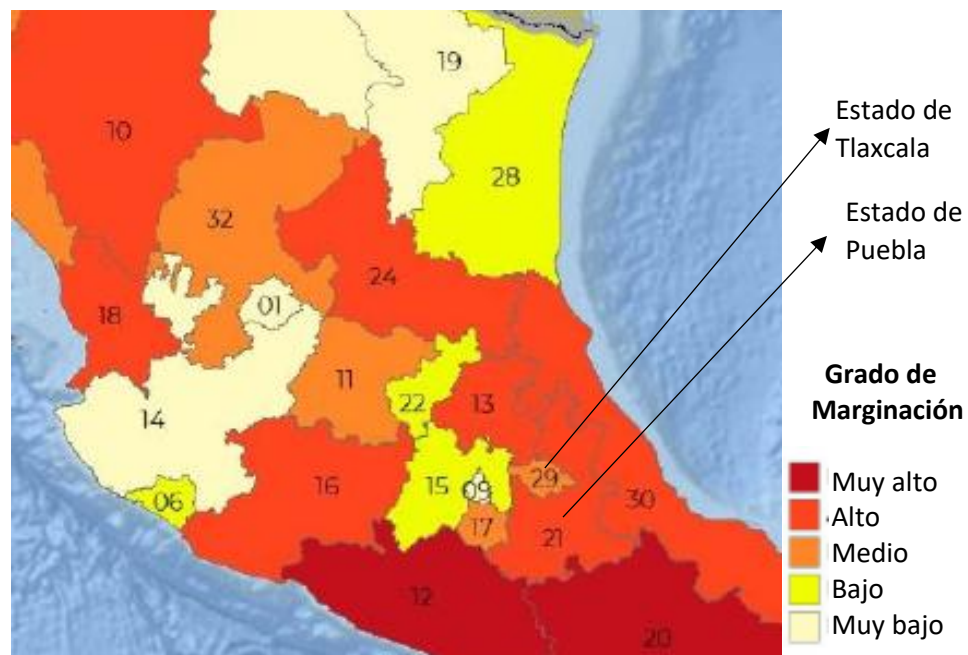
S/D = Sin Datos

Statistical tests performed with Minitab® statistical software (Minitab, LLC) version 22. 2024.

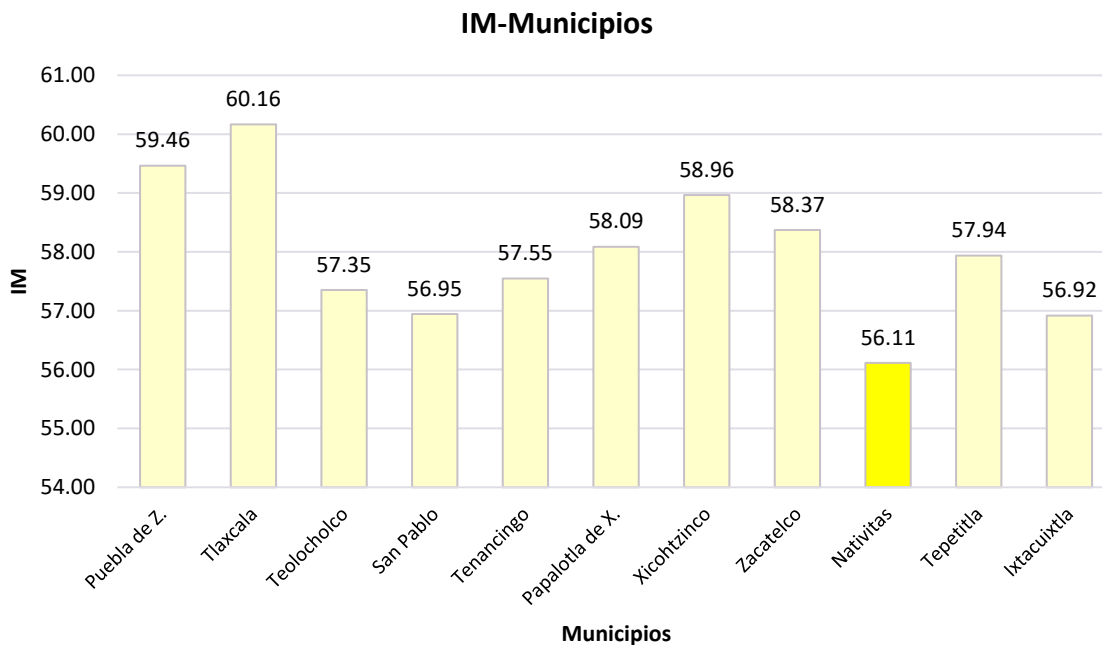
### *Pacientes provenientes de hospital de 3er nivel*

En base a este índice, el estado de Puebla en promedio estimó un grado de marginación **alto** (17.72) junto con otras nueve entidades (figura 6), sin embargo, el IM del municipio de Puebla de Zaragoza (59.49) mostró un grado **muy bajo** (Figura 7), lo que muestra la desigualdad en el estado. Tlaxcala en promedio estimó un grado de marginación **medio** (19.87) para todo el estado (Figura 8), sin embargo, tanto el municipio de Tlaxcala como los municipios contiguos al municipio de Puebla estimaron un grado de marginación **muy bajo** a excepción de Nativitas que mostró un grado **bajo** (Figura 8) [100].

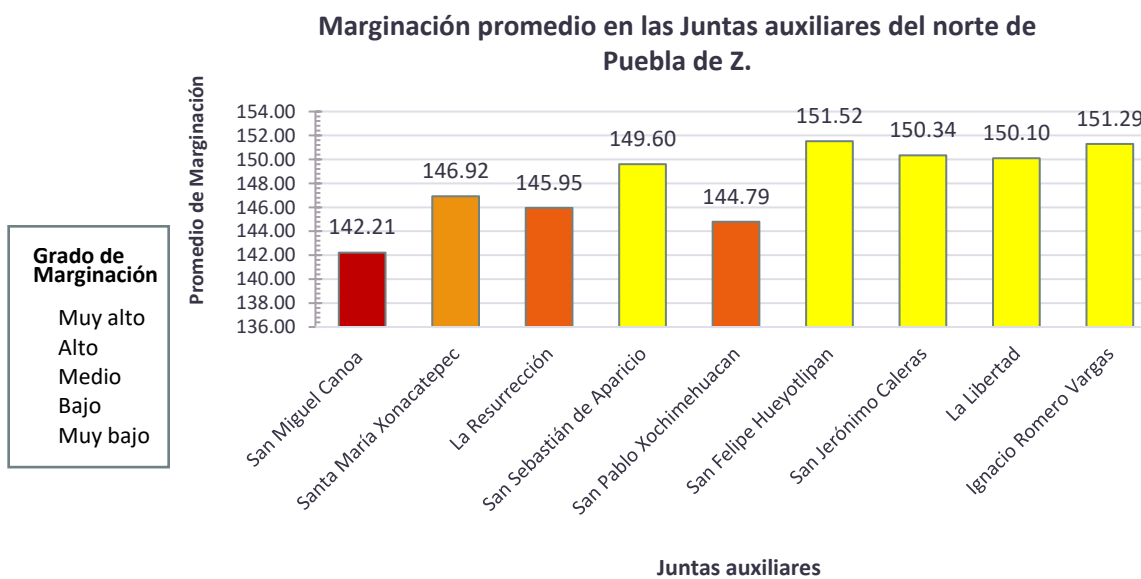
Se determinó el grado promedio de Marginación del conjunto de colonias que conforman las juntas auxiliares de norte del municipio de Puebla de Z. Se puede observar que las colonias de la localidad de San Miguel Canoa (incorporadas en la base de datos del IM de CONAPO, 2020) en promedio estimaron un grado de marginación **muy alto**, seguido de las juntas auxiliares La Resurrección y San Pablo Xochimehuacan con un grado de marginación **alto**. Santa María La Rivera obtuvo **grado medio** de marginación y el resto de las juntas auxiliares (San Sebastián de Aparicio, San Felipe Hueyotlipan, San Jerónimo Caleras, La Libertad e Ignacio Romero Vargas) estimaron un grado de marginación **bajo** (Figura 9).



**Figura 7.** Grado de marginación por entidad federativa, 2020. Puebla-21, Tlaxcala-29. Tomado de CONAPO, (2020).



**Figura 8.** Grado de marginación por municipio. CONAPO, (2020).



**Figura 9.** Grado de marginación promedio de las juntas auxiliares que forman parte de la zona norte del municipio de Puebla de Zaragoza. Tomado de: Informe IMC, CONAPO, 2020.

### 11.1.3 Indicadores del índice de desarrollo humano (IDH)

Comunidad universitaria BUAP

El índice de Desarrollo Humano (IDH) evalúa el bienestar de la sociedad basándose en indicadores clave: salud, educación y nivel de vida se resume en la tabla 6. El promedio de años de escolaridad de los pacientes seleccionados de la comunidad universitaria fue de 12.6 años, la mayoría fueron estudiantes de licenciatura (12 años), esta información no se presenta en la tabla. Respecto al nivel de vida, los pacientes mencionaron haber gastado al mes entre un mínimo de 2,500 y un máximo de 35,000 pesos. El promedio de gastos mensuales en el hogar que incluye alimentos y bebidas; transporte y comunicaciones; vivienda y servicios; cuidados personales; educación y esparcimiento; limpieza y cuidados de la casa; salud; vestido y calzado; transferencia de gastos fue de 9,584 pesos. Aunque la mayoría de ambas poblaciones mencionaron tener gastos mensuales en el hogar de 5000 a 10000 pesos mexicanos, el 21.21% (n=14) de la población colonizada indico tener gastos menores a 5000 pesos en comparación con el 8.70% (n=4) de la población no colonizada. Respecto al nivel de peso, la mayoría de la población en general mostro un normopeso (58.93%; n=66), seguido de sobrepeso (26.79%; n=30). Los resultados no indicaron una asociación significativa entre los determinantes del IDH. Los resultados del análisis de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre los determinantes del Índice de Desarrollo Humano (IDH) y el tipo de población evaluada (Tabla 8).

**Tabla 8.** Distribución de los indicadores del índice de desarrollo humano (IDH) de la comunidad universitaria

Characteristics	Colonized N=66		Non-colonized N=46		Total N = 112 N (%)	P-Value
	N	%	N	%		
<b>Indicadores del índice de desarrollo humano (IDH)</b>						
*Gastos mensuales en el hogar	9192.4±	7018.1	10147.7±	5844.1	9584.7±6550.7	
<5000	14	21.21	4	8.70	18 (16.88)	
5000-10000	31	35.71	25	51.42	56 (50.00)	
10000-15000	7	10.61	7	15.22	14 (12.50)	0.081
15000-20000	10	15.15	7	15.22	17 (15.18)	
20000-25000	0	0	0	0	0 (0)	
>25000	4	6.06	3	6.52	7 (6.25)	
Índice de masa corporal (IMC)						
Normal	36	54.55	30	66.22	66 (58.93)	
Sobrepeso	20	30.30	10	21.74	30 (26.79)	0.846
Obesidad	7	10.61	4	8.70	11 (9.82)	
Bajo peso	3	4.55	2	4.35	5 (4.46)	

The values in the table are represented by frequencies and percentages, unless stated as average ± DE.

P-Value determined by Chi-square test (Chi2)

\*P-Value determined by Spearman's correlation

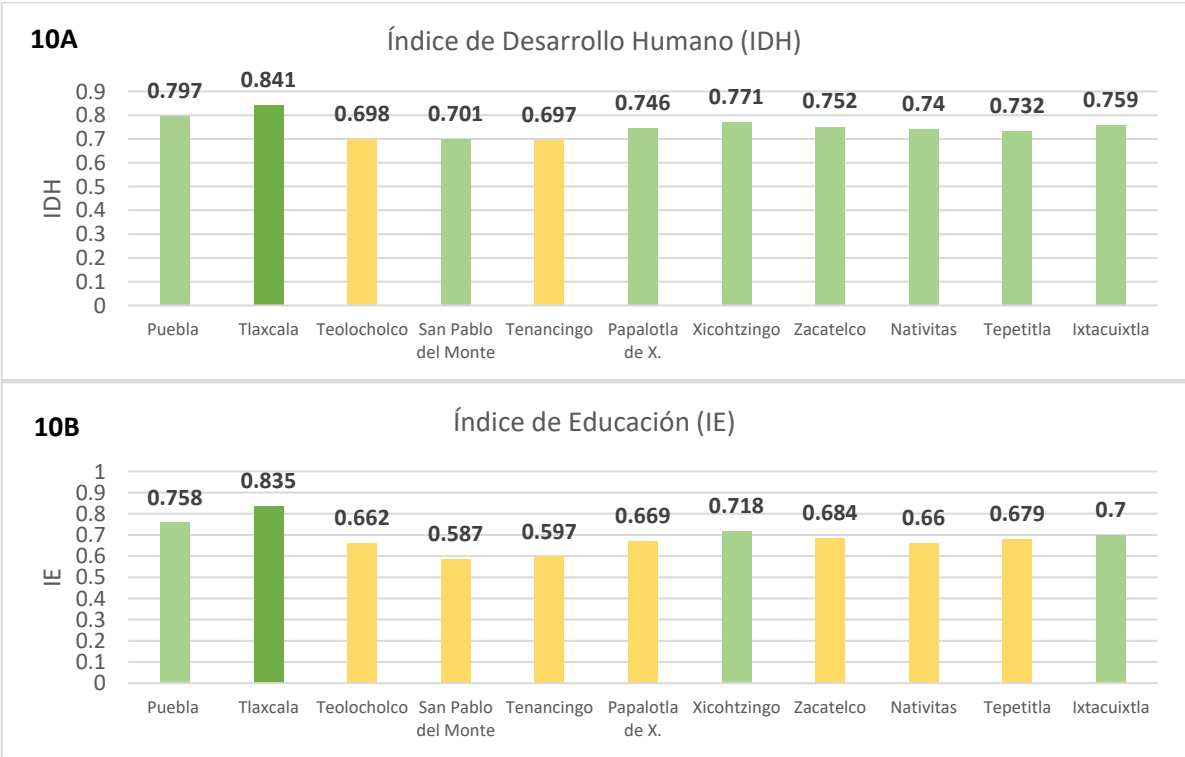
Statistical tests performed with Minitab® statistical software (Minitab, LLC) version 22. 2024.

*Pacientes provenientes de hospital de 3er nivel*

De acuerdo con la Plataforma de Análisis para el Desarrollo, México, (<https://pad.undp.org.mx/indice-de-desarrollo-humano>) [121], el estado de Puebla en promedio estimo un IDH **alto** (0.712) al igual que el municipio de Puebla de Z. (0.797). Por otro lado, el estado de Tlaxcal en promedio estimo un nivel **alto** (0.738), sin embargo, solo el municipio de Tlaxcala obtuvo un nivel **muy alto**, los municipios contiguos al estado de Puebla: Teolochoelco (0.698) y Tenancingo (0.697) estimaron un nivel **medio**, el resto de los municipios de Tlaxcala mostraron un nivel **alto** (Fig. 10A). Respecto al índice de educación (IE), se observó un nivel alto tanto en el municipio de Puebla de Z. (0.758) como en el de Xicohtzingo (0.718) y Ixtacuixtla (0.7). El resto de los municipios de Tlaxcala mostraron un nivel **medio** (Fig. 10B) y solo el municipio de Tlaxcala estimo un nivel **muy alto** (0.835). En todos los municipios se registró un índice de salud **muy alto** (Fig. 10C), solo Teolochoelco estimo un nivel **alto** (0.75). Finalmente se observó un índice de ingresos **alto** en el municipio de Puebla (0.757), Xicohtzingo (0.721), Zacatelco (0.707) e Ixtacuixtla (0.711). Solo el municipio de Tlaxcala estimo un nivel **muy alto**, sin embargo, el resto de los municipios pertenecientes a Tlaxcala estimaron niveles **medios** (Fig. 10D).

**Niveles de desarrollo humano**

- Muy alto (0.800-1)
- Alto (0.700- 0.799)
- Medio (0.500-0.699)
- Bajo (0-0.550)





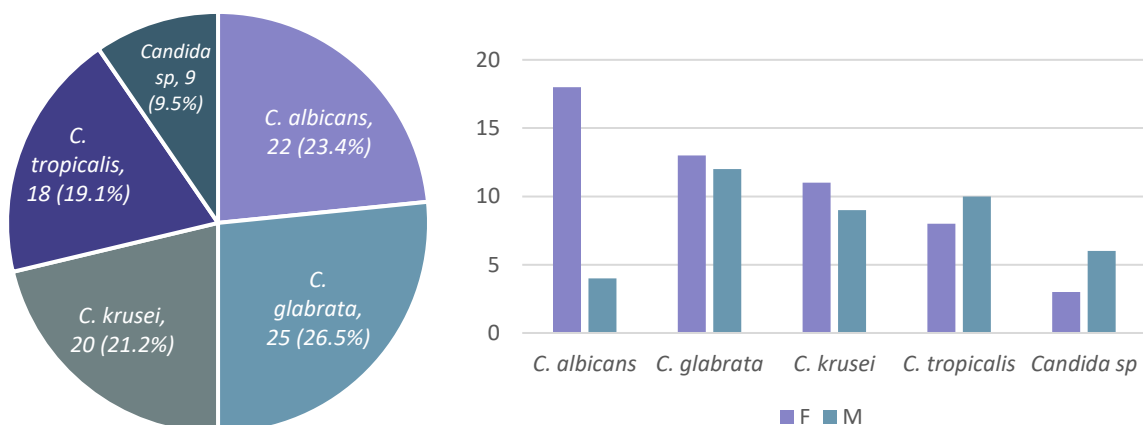
**Figura 10.** Índice de desarrollo humano (IDH) (10A) y sus componentes: educación (10B), salud (10C) e ingresos (10D) en el municipio de: Puebla de Zaragoza y municipios de Tlaxcala contiguos a Puebla. Tomado de PNUD, 2020.

## 11.2 Objetivo II. Diversidad de especies de *Candida*.

### Comunidad universitaria

#### Identificación de aislados de *Candida* a través de pruebas bioquímicas y fisiológicas

Se reclutaron en total 112 pacientes de los cuales el 58.9% (n=66) presento colonización oral por *Candida*, 39 mujeres y 27 hombres. De los pacientes colonizados, se obtuvieron 94 aislamientos de *Candida*. Se identificaron cuatro especies, siendo *N. glabratus* (26,6%; 25/94) la especie más frecuente seguida de *C. albicans* (23%; 22/94), *P. kudriavzevii* (21%; 20/94), *C. tropicalis* (19%; 18/94) y 9 (10%) *Candida spp.* no identificadas (Figura 11a). La distribución de especies por sexo de los pacientes mostró que, en la población femenina la especie más frecuente fue *C. albicans* (18/53; 33.96%) seguido de *N. glabratus* (13/53; 24.5%), por otro lado, en la población masculina la especie más frecuente fue *N. glabratus* (12/41; 29.27%) seguido de *C. tropicalis* (10/41; 24.39%) (Figura 11b). Se obtuvieron 22 aislamientos mixtos tanto de pacientes femeninas (n=11) como de masculinos (n=10); los cultivos mixtos más frecuentes fueron *N. glabratus* + *P. kudriavzevii* seguido de *C. tropicalis* + *C. albicans* (Tabla 9).



**Figura 11.** (a) Distribución del género *Candida* identificado en pacientes de la comunidad universitaria. (b) Distribución de especies por sexo de la población universitaria, F = Femenino; M = masculino.

**Tabla 9.** Distribución del número de casos de cultivos mixtos de cavidad oral en pacientes femeninos (F) y masculinos (M) de la comunidad universitaria.

Cultivos Mixtos	Género del paciente	
	F	M
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i>	3	2
<i>C. tropicalis</i> + <i>N. glabratus</i>		1
<i>N. glabratus</i> + <i>P. kudriavzevii</i>	4	3
<i>C. albicans</i> + <i>P. kudriavzevii</i>		1
<i>C. albicans</i> + <i>Candida sp</i>	1	
<i>P. kudriavzevii</i> + <i>Candida sp</i>		1
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i> + <i>N. glabratus</i>	1	
<i>C. tropicalis</i> + <i>Candida sp</i>	1	
<i>N. glabratus</i> + <i>C. albicans</i>	1	
<i>N. glabratus</i> + <i>Candida sp</i>		1
<i>C. tropicalis</i> + <i>P. kudriavzevii</i>		1
TOTAL		21

Los valores de la tabla están representados por frecuencias.

### Pacientes del hospital de 3er nivel

#### Identificación de aislados de *Candida* a través de pruebas bioquímicas y fisiológicas

La identificación de los aislados de levaduras realizados mediante el sistema automatizado BD Phoenix, medio cromogénico y las pruebas fisiológicas convencionales (producción de clamidoconidios, filamentación en suero humano y termotolerancia) permitieron discriminar

ocho especies del género *Candida*: *C. albicans* (n=48; 53.3%?), *N. glabratus* (n=23; 25.5%?), *C. tropicalis* (n=5; 5.5%?), *P. kudriavzevii* (n=4; 4.4%?), *C. parapsilosis* (n=3; 3.3%?), *C. dubliniensis* (n=4; 4.4%?), *C. kefyr* (n=1; 1.1%?), *C. melibiosica* (n=1; 1.1%?) y una *Candida sp.* (n=1, 1.1%?).

### Identificación genotípica de las especies de *Candida*

#### Identificación de especies de *Candida* a través de PCR

El método de PCR se utilizó de forma selectiva en 33 aislados que presentaron discrepancia entre las pruebas fisiológicas y bioquímicas, la Tabla 10 muestra las coincidencias y discrepancias entre los métodos de identificación. La PCR Cand permitió identificar directamente 22 aislamientos, de los cuales 15 correspondieron a *C. albicans*. Entre estos, dos habían sido caracterizados como *N. glabratus* por el medio cromogénico, y la mayoría presentaron resultados negativos en la producción de clamidoconidios. Los siete aislamientos restantes fueron identificados como *N. glabratus*, aunque cuatro de ellos habían sido previamente caracterizados como *P. kudriavzevii* por el medio cromogénico.

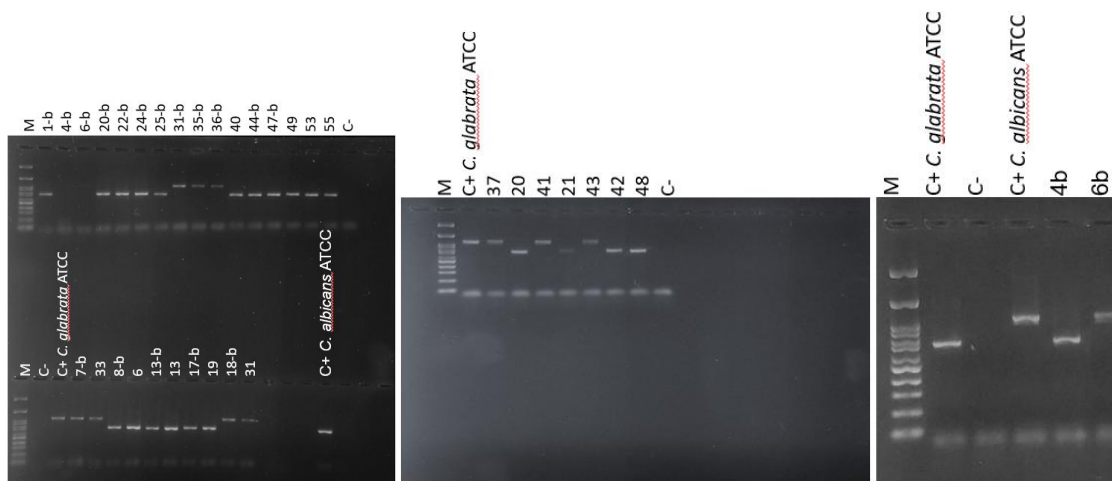
**Tabla 10.** Comparison of identification methods applied to 33 yeast isolates. Results obtained with BD Phoenix, CHROMagar Candida, phenotypic tests, and PCR are included. PCR-C directly identified 22 isolates (highlighted in blue); 15 were characterized as *C. albicans* and seven as *N. glabratus*.

N° ID	BD Phoenix	CHROMagar	Clamidoconidios	Tubo germinal	Termotolerancia	PCR (pb)
6	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
13	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
19	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
20	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
21	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
31	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
33	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
37	<i>C. dubliniensis</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
40	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>C. albicans</i> (850)
41	<i>C. melibiosica</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
42	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	+	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
43	<i>C. kefyr</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
48	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
49	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	+	-	-	<i>C. albicans</i> (850)
53	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
55	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>C. albicans</i> (850)
1b	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida sp</i>				<i>C. albicans</i> (850)
4b	<i>C. albicans</i>	<i>Candida sp</i>	+	-	+	<i>C. albicans</i> (850)
6b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	+	-	+	<i>N. glabratus</i> (1000)
7b	<i>C. albicans</i>	<i>P. kudriavzevii</i>	-	-	+	<i>N. glabratus</i> (1000)
8b	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	+	+	+	<i>C. albicans</i> (850)

13b	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>C. albicans</i> (850)
17b	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>				<i>C. albicans</i> (850)
18b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	-	-	+	<i>N. glabratus</i> (1000)
20b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
22b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
24b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	-	+	+	<i>C. albicans</i> (850)
25b	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp				<i>C. albicans</i> (850)
31b	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
35b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	-	-	+	<i>N. glabratus</i> (1000)
36b	<i>C. tropicalis</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)
44b	<i>C. Parapsilosis</i>	<i>Candida</i> sp				<i>C. albicans</i> (850)
47b	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>				<i>C. albicans</i> (850)

+ = Positive for the physiological test; - = Negative for the physiological test

La amplificación de regiones específicas mostró patrones de bandas consistentes con los patrones de las cepas de referencia, lo que permitió validar la asignación de los aislamientos. La Figura 12 muestra las bandas correspondientes a los productos amplificados de *C. albicans* y *N. glabratus*. Se incluyó un marcador de tamaño molecular de 100 pb (M) y un control negativo (C-) para verificar la especificidad del ensayo.



**Figura 12.** Electroforesis en gel de agarosa del ensayo de PCR de aislados de *Candida*. *C. albicans* (carriles 6, 13, 19, 20, 21, 42, 48, 49, 53, 4b, 8b, 20b, 22b, 24b, 47b) y *N. glabratus* (carriles 31, 33, 37, 6b, 31b, 35b, 36b). (C-) Testigo negativo. (M) Marcador de 100 pb.

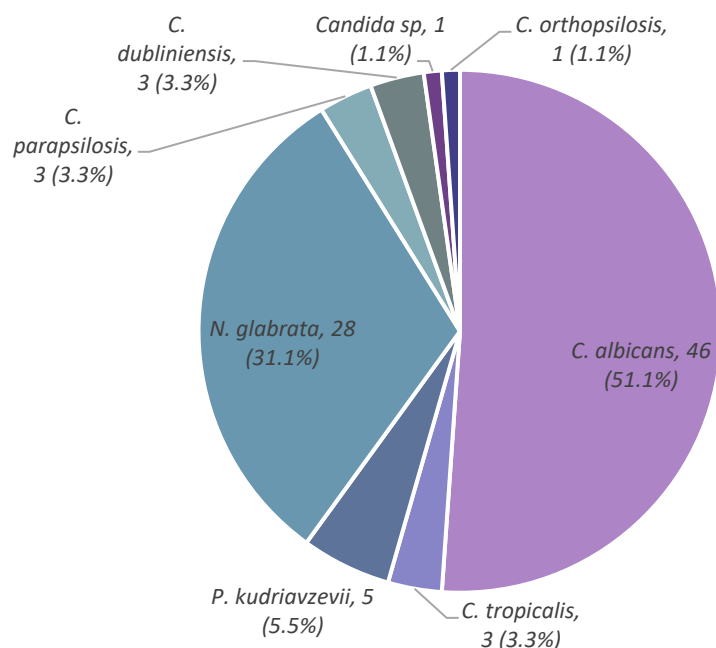
#### Amplificación por PCR de la región ITS para identificar especies de *Candida* a través de análisis filogenético

Once especies de levaduras que mostraron discordancias en su identificación según las pruebas fisiológicas, bioquímicas y por PCR Cand, fueron sometidas a análisis filogenético para corroborar las especies.

El árbol construido a través del análisis de Máxima Verosimilitud agrupó a los aislados de la siguiente manera: los aislados 25b y 1b se agruparon con las secuencias de referencia de *C. parapsilosis* (LC389747.1, EU564206, EU552502.1, LC389733.1, KY102294.1, KM014590.1, EU564200.1 y KJ451699.1); el aislado 44b se agrupó con las secuencias de referencia de *C. orthopsilosis* (KY102262.1, KC846140.1, KF738147.1 y EU557370.1) con un valor de bootstrap de 100%; el aislado 17b se agrupó con las secuencias de referencia de *C. tropicalis* (KY102470.1, OR859805.1, MH793862.1 y MH545915.1) con un valor de bootstrap de 100%; los aislados 40, 13b y 55 se agruparon con las secuencias de referencia de *P. kudriavzevii* (KC8866644.1, MK394162.1, KP674762.1, MK592834.1, MZ677198.1 y FJ231424.1) con un valor de bootstrap de 100%; el aislado CN se agrupó con las secuencias de referencia de *C. nivariensis* (JN183443.1, PV053621.1, OR690737.1, KP068747.1 y KP131740.1) con un valor de bootstrap de 99%; los aislados 41, 43, 7b y 18b se agruparon se agruparon con las secuencias de referencia de *N. glabratus* (KC408956.1, MF187263.1, MF187253.1, KP675693.1, MF371417.1, KY575045.1, KC408962.1, KP674942.1, KP675655.1, KP675517.1) con un valor de bootstrap de 99%. (Figura Suplementaria 1).

Los once aislados discrepantes entre las pruebas bioquímicas, fisiológicas y PCR, analizados a través del análisis filogenético, identificó cuatro aislados como *N. glabratus* (aislados 41, 43, 7b y 18b), luego de haber sido identificados erróneamente como *C. melibiosica*, *C. kefir* y *C. albicans* por BD Phoenix; tres aislados como *P. kudriavzevii* (aislados 40, 13b y 55), dos aislados como *C. parapsilosis* (aislados 25b y 1B), uno como *C. tropicalis* (aislado 17b) y uno como *C. orthopsilosis* (aislado 44b). (Figura Suplementaria 1).

Por otro lado, se compararon los resultados de la identificación de especies de *Candida* obtenidos mediante el sistema automatizado BD Phoenix™, CHROMagar™ *Candida*, pruebas fisiológicas, PCR y secuenciación de la región ITS (Tabla 5, Anexo complementario 2). En total, se identificaron siete especies de levaduras a partir de noventa muestras clínicas correspondientes a ochenta y ocho pacientes. La figura 2 presenta la distribución de las especies de *Candida* identificadas, así como los métodos de caracterización utilizados (véase la tabla 5). De treinta y tres aislados comparados mediante métodos de cultivo, 20 coincidieron con la identificación molecular (PCR Y análisis filogenético). Además, se observaron 19 coincidencias y 14 discordancias entre el sistema automatizado BD Phoenix y las pruebas moleculares (véase Anexo complementario 2)



**Figura 13.** Distribución del género *Candida* identificadas en muestras clínicas de pacientes con diferentes tipos de candidiasis. Esta distribución refleja un perfil clínico caracterizado por el predominio de *C. albicans* (51.1%), junto con una proporción relevante de especies de *Candida* no-*albicans* (48.9%).

Tabla 5. Identificación de aislados clínicos de *Candida* a través de métodos fenotípicos y moleculares.

Especie identificada	Bioquímico/Fisiológico (n)	PCR (n)	PCR + Análisis filogenético ITS (n)	Identificación final	Observaciones
<i>C. albicans</i>	48	15	0	46	Confirmada por pruebas fisiológicas; algunos aislamientos corregidos por PCR
<i>N. glabratus</i>	23	7	4	29	Tres aislamientos corregidos por ITS (mal identificados como <i>C. kefyr</i> , <i>C. melibiosica</i> y <i>C. albicans</i> )
<i>C. tropicalis</i>	5	0	1	3	Un aislamiento confirmado por análisis filogenético
<i>P. kudriavzevii</i>	4	0	3	5	Tres aislamientos corregidos por ITS
<i>C. parapsilosis</i>	3	0	2	2	Confirmación molecular por ITS
<i>C. dubliniensis</i>	4	0	0	3	Identificada por pruebas fisiológicas (un aislamiento reasignado a <i>N. glabratus</i> por PCR)

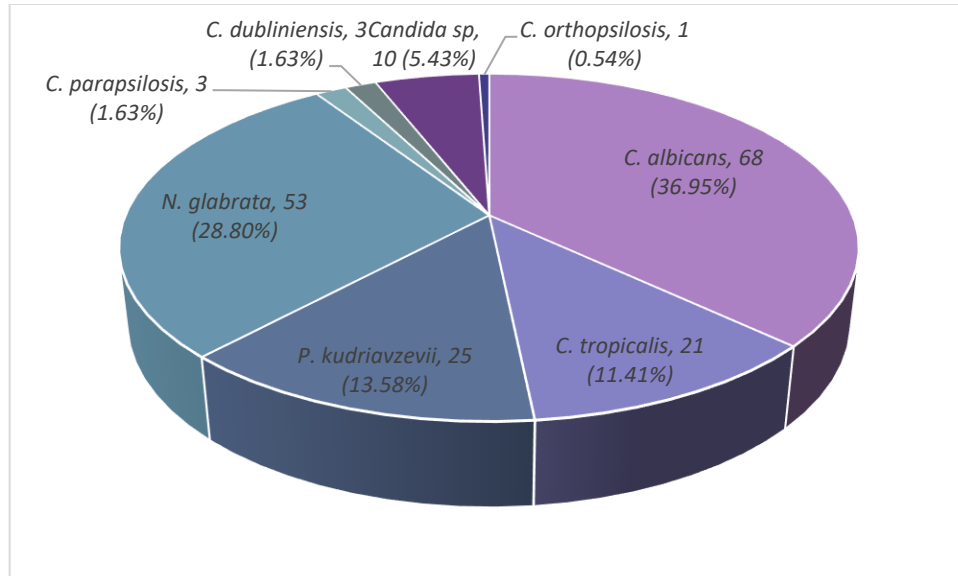
<i>C. kefyr</i>	1	0	0	0	Reasignado como <i>N. glabratus</i> por análisis ITS
<i>C. melibiosica</i>	1	0	0	0	Reasignado como <i>N. glabratus</i> por análisis ITS
<i>C. orthopsilosis</i>	0	0	1	1	Identificado exclusivamente por análisis filogenético
<i>Candida sp</i>	1	0	0	1	Aislado no recuperado
<b>N</b>	<b>90</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>90</b>	

Además, se detectaron dos cultivos mixtos en los que coexistían *N. glabratus* y *P. kudriavzevii*. La especie identificada con mayor frecuencia fue *C. albicans* (46/90; 51.1%), seguida de *N. glabratus* (29/90; 32.2%) y en menor proporción a *P. kudriavzevii* (5/90; 5.5%), *C. tropicalis* (3/90; 3.3%), *C. dubliniensis* (3/90; 3.3%), *C. parapsilosis* (2/90; 2.2%), *C. orthopsilosis* (1/90; 1.1%) y *Candida sp* (1/90; 1.1%).

#### *Distribución total del género Candida*

Se obtuvo un total de 184 aislados entre marzo del 2022 y octubre del 2024, de los cuales 94 corresponden a 66 pacientes aparentemente sanos de la comunidad universitaria, que incluyeron 22 cultivos mixtos parcialmente identificados en CHROMagar™ *Candida* (Difco™), y 90 aislados de 88 pacientes con diferentes diagnósticos o comorbilidades provenientes de un hospital de tercer nivel, que incluyeron 2 cultivos mixtos identificados mediante métodos fenotípicos, BD Phoenix y métodos moleculares.

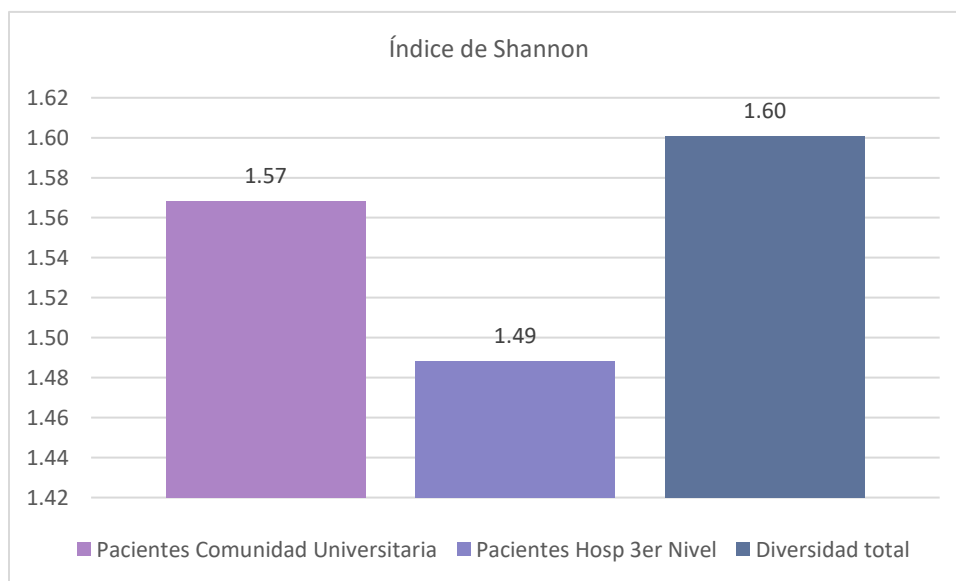
La figura 16 presenta la distribución total de los aislados de *Candida* identificados en las dos poblaciones estudiadas. *C. albicans* fue la especie más frecuente (68/184; 36.95%), seguida de *N. glabratus* (53/184; 28.80%), *P. kudriavzevii* (25/184; 13.58%) y *C. tropicalis* (21/184; 11.41%). Entre las especies menos prevalentes se encontraron *C. dubliniensis* (3/184; 1.63%), *C. parapsilosis* (3/184; 1.63%) y un aislamiento de *C. orthopsilosis*, obtenido a partir de una muestra de líquido de diálisis perteneciente a una paciente femenina con diagnóstico de candidiasis invasiva y peritonitis asociada.



**Figura 14.** Distribución porcentual de especies fúngicas aisladas en las poblaciones estudiadas.

### 11.2.1 Índice de Shannon

La diversidad de especies de *Candida* en los individuos de las poblaciones en estudio representadas por el índice de diversidad de Shannon ( $H'$ ) (Figura 17), estimó una diversidad total de  $H'= 1.60$ . La población de pacientes del hospital de tercer nivel fue el área donde se expresó ligeramente una mayor diversidad ( $H'= 1.49$ ) con 90 aislamientos y 8 especies de *Candida*, siendo *C. albicans* la especie dominante. La población de la comunidad universitaria con 94 aislamientos y 5 especies de *Candida*, estimó un índice de diversidad de  $H'= 1.57$ , siendo *C. albicans* la especie dominante.



**Figura 15.** Comparación del índice de diversidad de Shannon ( $H'$ ) en 2 poblaciones: pacientes de la comunidad universitaria y pacientes de un hospital de 3er nivel.

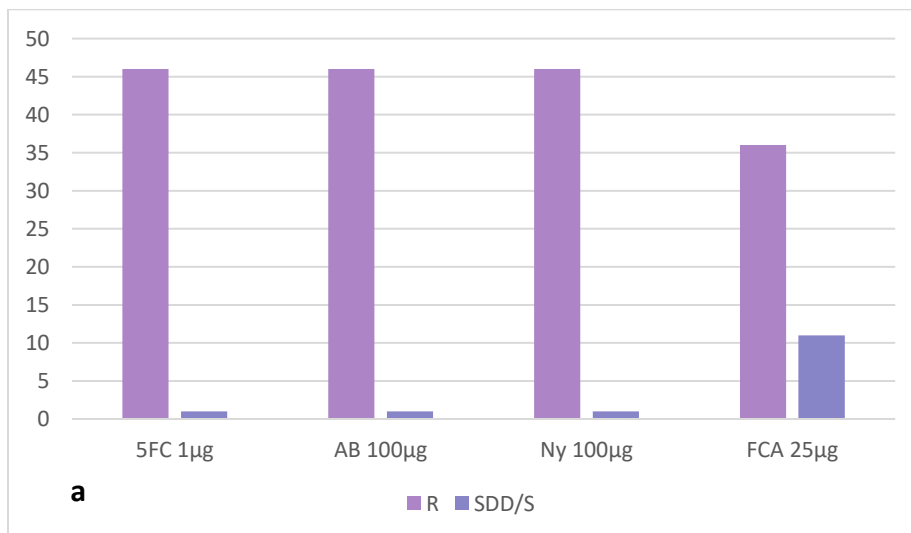
### 11.2.2 Coeficiente de comunidades de Sorensen (CC)

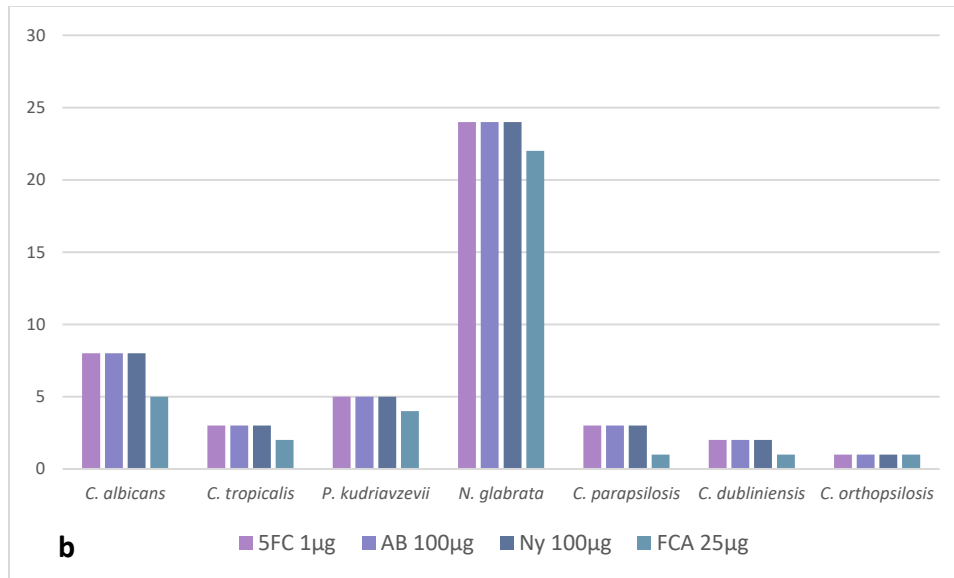
El porcentaje de similitud de especies entre la comunidad universitaria (aparentemente sanos) y la población de pacientes provenientes del hospital de tercer nivel (con distintas comorbilidades) fue del 76.9%, siendo *C. albicans*, *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii*, *N. glabratus* las especies en común.

### 11.3 Objetivo III. Evaluación de la sensibilidad antifúngica

Se realizaron pruebas de susceptibilidad antifúngica a un total de 47 aislamientos de levaduras, que incluyeron todas las especies de *Candida* no-*albicans*, con excepción de cuatro cepas de *N. glabratus*. Además, se seleccionaron aleatoriamente ocho aislamientos de *C. albicans* para su valoración. La evaluación se llevó a cabo frente a cuatro agentes antifúngicos: 5-fluorocitosina (5FC, 1  $\mu$ g), anfotericina B (AB, 100  $\mu$ g), nistatina (NY, 100 UI) y fluconazol (FCA, 25  $\mu$ g). Las especies analizadas incluyeron: *C. albicans* (n = 8), *C. tropicalis* (n = 3), *P. kudriavzevii* (n = 5), *N. glabratus* (n = 25), *C. parapsilosis* (n = 3), *C. dubliniensis* (n = 2) y *C. orthopsilosis* (n = 1).

La distribución de los aislados según su perfil de susceptibilidad muestra una predominancia de resistencia (R) en todos los agentes evaluados. Los valores más altos de resistencia se observaron con 5FC (1  $\mu$ g), AB (100  $\mu$ g) y NY (100 UI), con más de 40 aislados clasificados como resistentes. En el caso de FCA (25  $\mu$ g), aunque también predominó la resistencia, se registró un número ligeramente mayor de aislados con sensibilidad o sensibilidad dependiente de la dosis (SDD/S), en comparación con los otros antifúngicos (Figura 16a y 16b).





**Figura 16.** (a) Distribución de los 47 aislados según su perfil de susceptibilidad frente a cuatro antifúngicos: 5-fluorocitosina (5FC, 1 µg), anfotericina B (AB, 100 µg), nistatina (NY, 100 UI) y fluconazol (FCA, 25 µg). Se muestran los aislamientos clasificados como resistentes (R) y sensibles o sensibles dependientes de la dosis (SDD/S). Se observa una alta proporción de resistencia en todos los agentes, especialmente en 5FC, AB y NY. (b) Comparación de la actividad antifúngica de los cuatro fármacos frente a siete especies de *Candida*. Se observa una mayor sensibilidad de FCA, mientras que los demás tratamientos muestran baja eficacia generalizada en la mayoría de las especies.

#### 11.4 Objetivo IV. Análisis de la relación entre las DSS con la candidiasis por especies emergentes

##### Comunidad universitaria

##### 11.4.1 Modelo de predicción (clasificación) de los determinantes sociales de la salud más importantes en la colonización por *Candida*.

##### Comunidad universitaria

El modelo final de regresión logística binaria múltiple incluyó tres variables significativas: edad, seguridad social y tipo de alimentación. Se observó que conforme aumenta la edad aumenta la probabilidad de colonización por *Candida* (OR = 2.3170; IC: 1.0325, 5.1997). Aquellas personas que no utilizaron el seguro social (OR = 3.1576; IC: 1.0232, 9.7445) y las que consumían frecuentemente alimentos altos en azúcares (OR = 3.8996; IC: 1.3559, 11.2152) (Tabla 12) tuvieron una probabilidad mayor de colonización que aquellos que si

utilizaron el seguro social y aquellos que consumieron con menor frecuencia alimentos altos en carbohidratos.

**Tabla 11. Determinantes asociados con la colonización por *Candida* en estudiantes de la comunidad universitaria.**

Determinantes	Categoría	Coefficiente	EE del Coeficiente	p-valor	Odds Ratio (OR)	IC 95%
<sup>a</sup> Edad	19-23 23-27 27-31 31-35	0.840	0.412	0.042	2.3170	(1.0325, 5.1997)
<sup>b</sup> Seguridad social	No utiliza seguro social	1.150	0.575	0.046	3.1576	(1.0232, 9.7445)
<sup>b</sup> Consumo de alimentos altos en azúcar	Frecuentemente (4 o más días)	1.361	0.539	0.012	3.8996	(1.3559, 11.2152)

Resultados del modelo de regresión logística binaria.

<sup>a</sup>= predictores continuos

<sup>b</sup>= predictores categóricos

Model generated with Minitab® Statistical Software (Minitab, LLC) version 22.2024.

## 12. DISCUSIÓN

### *Comunidad universitaria*

En este estudio se investigaron los determinantes sociales de la salud más importantes en la colonización por *Candida* en una población universitaria de la ciudad de Puebla-México. De acuerdo con los resultados de este estudio se observó que los factores más importantes relacionados con la colonización por *Candida* fue la edad, seguridad social y tipo de alimentación. Por el contrario, no se observaron asociaciones significativas en los determinantes como el género masculino o femenino, la presencia de infección microbiana y el uso de medicamentos a la hora de la toma de muestra, la presencia de caries, el tipo de residente: local o foráneo, indicadores del IM como: servicios básicos en residencia (electricidad, sanitario/drenaje, agua potable entubada, hacinamiento en vivienda, tipo de piso, procedencia: zona urbana; zona rural), grado de marginación por colonia, gastos mensuales en el hogar y nivel de peso.

La prevalencia de colonización oral por *Candida* en nuestra población estudiantil fue del 58.9% (n=66), con un porcentaje de mujeres colonizadas del 57.35% (39/68) y del 61.36% (27/44) en hombres. *C. albicans* fue la especie más frecuente en mujeres y *N. glabratus* la más frecuente en hombres; sin embargo, *N. glabratus* fue la especie más prevalente en el total de la población colonizada. Esto difiere de otras investigaciones que muestran una prevalencia mayor de *C. albicans* en estudiantes universitarios [122–124]. Este estudio concuerda con los resultados obtenidos por Al-Kebsi et al. (2017) en una universidad en

Yemen, donde se observó una mayor frecuencia de portación de *Candida* oral en estudiantes varones [123]. También es consistente con un estudio realizado en una escuela primaria en Arabia Saudita por Nezar Noor Al-Hebshi en 2015 donde hubo una mayor frecuencia de colonización en estudiantes varones [125].

La tasa de colonización por *Candida* en otras investigaciones realizadas a estudiantes sanos es variable. En Polonia, un estudio reportó una prevalencia de *Candida* en el 61.8 % de los estudiantes de medicina incluidos en la prueba [122]. Un estudio en estudiantes de una facultad de odontología en Buenos Aires reportó una prevalencia del 21.4% [126]. En una universidad federal de Brasil, se observó una prevalencia del 20.30% en los sujetos analizados provenientes de países africanos [127]. La portación en estudiantes y personal de una universidad odontológica en Tokio fue del 18.3% [124], siendo *C. albicans* la especie más frecuente en todos los casos.

En el presente estudio se encontraron 21 cultivos mixtos (31.81% de portadores) pertenecientes a 11 estudiantes femeninas y 10 estudiantes masculinos, donde *N. glabratus* + *P. kudriavzevii* (n=7) fueron los cultivos mixtos más comunes en ambos sexos seguido de *C. tropicalis* + *C. albicans* (n=5) (tabla 1), esto es particularmente interesante porque en la literatura no se han reportado cantidades similares en poblaciones estudiantiles de nivel universitario, sin embargo, Abbas M Al-Kebsi, 2017, reportaron 12 cultivos mixtos (9.67%; 12/124) en estudiantes universitarios de los cuales 6 pertenecieron a *C. albicans* + *C. tropicalis* y 6 aislados de *C. albicans*+ *N. glabratus* [123]. Por otro lado, Nezar Noor Al-hebshi, 2015, reportaron la portación de dos o más especies de *Candida* en el 25% de estudiantes en Arabia Saudita [125] y Al-Hebshi, 2015, reportaron cultivos mixtos en el 38% de estudiantes yemeníes [128], sin embargo, estos dos últimos hallazgos fueron en poblaciones de estudiantes de escuelas primarias.

La edad se relacionó significativamente con la probabilidad de colonización por *Candida*, es decir, mientras avanza la edad en los estudiantes, la probabilidad de portación por *Candida* aumenta 2.31 veces. La literatura menciona una mayor prevalencia de colonización oral por *Candida sp.* en edades extremas. Por un lado, recién nacidos con bajo peso al nacer [129] y estancias hospitalarias prolongadas [130]. Por otro lado, diversas investigaciones mencionan que colonización por *Candida* aumenta con la edad, debido a que los adultos mayores presentan varios trastornos metabólicos y prevalencia de distintas comorbilidades (crónicas, autoinmunes) además de un sistema inmune debilitado, lo que se refleja en una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas [131]. Los resultados de este estudio difieren con lo informado por Góralaska et al., 2015, en el que no hubo diferencias significativas en la tasa de colonización oral con la edad [122], sin embargo, es similar a lo reportado por Al-Kebsi, et al., 2017, donde sus resultados sugirieron que los estudiantes de mayor edad tuvieron mayor riesgo de colonización oral por *Candida* [123].

La seguridad social represento un determinante importante en la colonización por *Candida* en la población universitaria analizada, los estudiantes que no utilizaron el seguro social tuvieron 3.15 veces más probabilidad de ser portadores de *Candida sp.* Si bien, todos los estudiantes tienen derecho a esta prestación por parte de la universidad, no todos dan de alta el servicio y pierden la oportunidad de atender y prevenir comorbilidades y hábitos que pueden ser factores de riesgo para la colonización e infección por *Candida* y otros

patógenos. Según la comisión de Determinantes Sociales de la Salud que forma parte de la OMS, la accesibilidad a la atención de la salud es esencial para una salud equitativa [95]. Nuestro hallazgo difiere con estudios de Kopycka-Kedzierawski et al., 2022, en Estados Unidos, donde investigaron los predictores sociales, psicológicos y conductuales de bacterias y levaduras salivales en niños sin caries en edad preescolar. Entre los riesgos sociodemográficos encontrados en los niños portadores de *Candida*, el estado de seguro (dental) no fue significativo, sin embargo, si lo fue para el nivel educativo y el ingreso del padre [132]. Este último difiere con nuestros resultados, aunque entre los estudiantes portadores de *Candida* se presentó un mayor porcentaje de personas con gastos mensuales en el hogar que correspondían a un salario mínimo al día (207.44 pesos mexicanos para el año 2023), no se observó una relación importante entre el poder adquisitivo y la portación de *Candida*.

Los alimentos ricos en carbohidratos son considerados un elemento que determinan alteraciones en el pH salival y en la microbiota, favoreciendo a los microorganismos responsables del desarrollo criogénico [127]. *Candida albicans* es un hongo acidogénico y heterofermentativo, principalmente en presencia de altas concentraciones de carbohidratos. Por lo tanto, este microorganismo puede participar en el proceso de desmineralización dental [133]. En un estudio de revisión sistemática y metaanálisis para calcular la probabilidad de portación de *Candida* en niños con caries de la primera infancia (CPI), Xiao Jin et al., 2018, indicaron que los niños con *C. albicans* oral tuvieron una probabilidad mayor a 5 veces de tener CPI en comparación con aquellos sin *C. albicans* [134]. En otro estudio de revisión sistemática y metaanálisis realizado por Gustavo Eidt et al., 2020, mostraron que tanto niños como adolescentes y adultos que albergaban *Candida spp.* tuvieron una prevalencia más alta de caries dentales en comparación con las personas sin estos microorganismos en la cavidad oral [135]. Aunque diversos estudios muestran la relación entre el tipo de alimentación (alto en azúcares), la caries y la presencia de *Candida*, en nuestra investigación no se encontró una relación significativa, esto se puede deber a que los estudiantes que respondieron el cuestionario carecían de conocimiento acerca de su salud bucal. Esto es particularmente importante porque además se ha relacionado el estado de salud bucal con la obesidad [136], en este sentido en nuestro estudio no se observó una asociación significativa entre la presencia de caries, el índice de masa corporal y la presencia de *Candida*.

Por otro lado, aquellos estudiantes que consumían frecuentemente (4 o más días) alimentos altos en azúcares tuvieron una probabilidad de colonización de 3.89 veces más que aquellos que consumieron ocasionalmente (3 o menos días), similar a lo informado por Goralaska, 2015, donde reportaron la relación del consumo de alto contenido de azúcar, en particular bebidas azucaradas con el riesgo de presencia de *Candida* oral en una población estudiantil de ciencias médicas en Polonia [122]. Por otro lado, y a diferencia de nuestro estudio, Cruz et al., 2022, evaluaron la relación entre la ingestión de alimentos cariogénicos de estudiantes universitarios de países africanos, la presencia de caries dental y *Candida spp.* Los resultados mostraron la ingesta de alimentos cariogénicos entre los estudiantes con *Candida spp.* en cavidad oral, el 44,44% y 33,33% ingirieron galletas azucaradas y postre una vez a la semana, respectivamente, sin embargo, a pesar de ingerir alimentos cariogénicos, incluso con una frecuencia semanal, presentaron bajo Índice de dientes

cariados, perdidos y obturados (Índice CPOD), pH salival adecuado y baja presencia de *Candida* [127].

En años más recientes se ha sostenido con mayor fuerza que las condiciones socioeconómicas en que las personas viven influyen fuertemente en sus posibilidades de tener una buena salud. La salud y la enfermedad obedecen a un gradiente social: cuanto más baja sea la posición socioeconómica de una persona, menores serán sus posibilidades de gozar de buena salud [137]. Estudios previos han indicado una relación significativa entre la colonización/infección por *Candida* y factores sociales como la marginación o el bajo nivel socioeconómico. Además, la mayoría de los pacientes en estos estudios provenían de estratos socioeconómicos bajos o de zonas con bajos estratos socioeconómicos [138–146]. Sin embargo, nuestros resultados mostraron una tendencia opuesta. Los estudiantes con niveles bajos de marginación (34.85%) mostraron un mayor porcentaje de colonización respecto a otros niveles. Ningún indicador del índice de marginación ni el nivel de marginación, zona de procedencia (rural, urbano), estudiantes locales o foraneos fueron significativos, tanto para los estadísticos como para el modelo predictivo.

El uso prolongado y/o repetido de antibióticos de amplio espectro, permiten una mayor colonización de *Candida spp.* De hecho, los antibióticos confieren a *Candida spp.* una ventaja selectiva sobre las bacterias, la disminución de estas especies en la microbiota por antibióticos elimina factores protectores y permite el sobrecrecimiento de *Candida spp.* [14]. Abbas M Al-Kebsi et al., (2017), identificaron una asociación significativa de colonización por *C. albicans* en estudiantes universitarios que utilizaron previamente antibióticos (OR= 2.99), a diferencia de nuestro estudio donde no hubo relación significativa entre el uso de estos medicamentos y la colonización [123].

Al interpretar los resultados del presente estudio se deben considerar las siguientes limitaciones: en primer lugar, la investigación solo evaluó algunos factores sociodemográficos como parte de los determinantes sociales de la salud, estudios futuros deben considerar otros factores como costumbres y hábitos de higiene, presencia de prótesis y una valoración detallada del estado de salud bucal para tener un panorama más global e integral de la influencia de los determinantes sociales de la salud en la colonización bucal por *Candida*. Además, debido a que el estudio se realizó en una muestra pequeña por conveniencia y en un solo sitio, los resultados solo son válidos para nuestra población y no pueden extrapolarse a otras.

### *Pacientes del hospital de 3er nivel*

Los hallazgos en este estudio evidencian una predominancia de casos de candidiasis en adultos mayores, especialmente en pacientes de 60 años o más, lo cual concuerda con reportes previos que destacan que conforme avanza la edad, el sistema inmunológico experimenta un deterioro progresivo que se traduce en una vulnerabilidad incrementada frente a infecciones, una eficacia reducida en la inmunización, y una mayor incidencia de patologías como el cáncer, enfermedades autoinmunes y crónicas [49,131,147,148]. Entre

los factores más comunes que se han asociado con la candidiasis nosocomial se encuentran: mayor exposición a procedimientos invasivos, hospitalizaciones prolongadas, el uso de dispositivos médicos y factores intrínsecos como los componentes de la inmunidad innata y la adaptativa que se ven alterados por el envejecimiento biológico [131]. La literatura destaca que diversas formas de candidiasis, como la candiduria, la infección esofágica y la oral, solo por mencionar algunas formas clínicas, son particularmente frecuentes en pacientes geriátricos con comorbilidades como diabetes mellitus, uso prolongado de antibióticos, sondas urinarias permanentes y enfermedades malignas. Factores adicionales como el uso de corticoesteroides, enfermedad pulmonar obstructiva, supresión ácida, dismotilidad esofágica y VIH/SIDA también contribuyen a la susceptibilidad en esta población [49,147,148]. Por otro lado, en este estudio se observó una mayor prevalencia de *C. albicans*, seguida de *N. glabratus*, lo cual coincide con diversos estudios microbiológicos que han identificado especies como *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* en la cavidad oral, destacando a *N. glabratus* con mayor frecuencia en adultos mayores [86,149]

La distribución por sexo revela una mayor afectación en mujeres (60%), lo cual podría estar vinculado a diferencias fisiológicas y hormonales que influyen en la microbiota y la respuesta inmune [40]. Esta tendencia coincide con otros estudios epidemiológicos, como el descrito por Torres Guerrero et al. [150], donde investigaron infecciones por *Candida* spp. en un hospital de segundo nivel, y se observó que las mujeres representaron el 65.49% de las micosis reportadas.

La distribución predominante de *C. albicans* (51.1%; 46/90), especialmente en muestras urinarias y respiratorias, junto con una proporción significativa de especies de *Candida* no *albicans* (48.8%; 44/90), principalmente *N. glabratus* (31.1%; 28/90), coincide con los hallazgos de otros hospitales terciarios en México, como el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca [151] y el Hospital Juárez de México [152].

*C. albicans* es el principal agente etiológico de la candidiasis vulvovaginal (CVV), responsable de aproximadamente en el 85%-90% de los casos. Diversos estudios han reportado una mayor prevalencia de CVV en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas, lo cual se ha asociado con factores como cambios hormonales ya que el aumento en la concentración de hormonas sexuales, como el estrógeno en este estado crea un ambiente rico en carbono (aumento de glucógeno vaginal) y otros factores como diabetes mellitus y condiciones de higiene [40,153]. En esta investigación la CVV representó el 14,7% (n=13/88) de los casos, causada principalmente por *N. glabratus* seguida de *C. albicans*. Este hallazgo difiere con estudios previos en diferentes hospitales en México que señalan a *C. albicans* como la especie más común en infecciones vaginales, seguido de *P. kudriavzevii* [154]. Estudios epidemiológicos en diferentes partes del mundo señalan a *N. glabratus* como la segunda más prevalente en este tipo de infección [140]. Esta población presentó diagnósticos clínicos subyacentes señalados como factores determinantes en esta manifestación clínica, incluyendo diabetes/cetoacidosis y embarazo. Similar a lo reportado por diversas investigaciones donde se incluyen estos factores predisponentes, además de desequilibrio hormonal, la diabetes mal tratada, la

inmunosupresión, el uso de antibióticos de amplio espectro, glucocorticoides, y predisposiciones genéticas [154].

En pacientes con diagnóstico de infección en el tracto urinario, *C. albicans* (22/90) fue la especie recuperada con mayor frecuencia seguida de *N. glabratus* (14/90), siendo las mujeres las más afectadas (28/88). Estos hallazgos coinciden con lo observado en otros estudios que han reportado que más del 50 % de las especies de *Candida* aisladas en muestras de orina corresponden a *C. albicans*, seguida de *N. glabratus*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* [155,156]. De acuerdo con la literatura factores de riesgo muy comunes en esta afección se encuentra la edad avanzada, el sexo femenino y el uso de antibióticos [156]. Las levaduras de *Candida* son los principales agentes etiológicos de las infecciones en el tracto urinario, sin embargo, distinguir entre colonización, contaminación e infección resulta un desafío clínico debido a la falta de criterios diagnósticos estandarizados [156,157]. El crecimiento de al menos un cultivo de orina que arroja  $\geq 1 \times 10^{-1}$  colonias/ml generalmente se acepta como candiduria en la mayoría de los estudios, aunque el recuento de colonias de *Candida* en el cultivo de orina tampoco ayuda a diferenciar la contaminación, la colonización o la infección por lo que se ha recomendado la realización de imágenes del sistema urinario, la evaluación de los factores de riesgo de candidiasis invasiva, hemocultivos y cultivos de otras zonas corporales no estériles, así como la exploración oftalmológica [157].

La afección en vías respiratorias fue la segunda manifestación más frecuente (19,3%; 17/88), siendo *C.albicans* el agente etiológico más común seguido de *N. glabratus*. Este hallazgo es relevante en pacientes con comorbilidades respiratorias y sistémicas, así como en aquellos con antecedentes de hospitalización o exposición a dispositivos invasivos. El rango de edad con predominio se observó en adultos mayores ( $\geq 60$  años), lo que concuerda con datos epidemiológicos que vinculan la edad avanzada, alteraciones inmunológicas y mayor exposición a comorbilidades predisponentes como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica [131,147,148]. El antecedente de infección por SARS-CoV-2 en dos pacientes enmarca un aumento en el riesgo de infecciones fúngicas oportunistas, pues diferentes autores mencionan que la infección por COVID-19 puede favorecer la invasión de levaduras comensales y contribuir al desarrollo de infecciones fúngicas invasivas. Los pacientes con COVID-19 grave presentan mayor susceptibilidad a infecciones asociada con la atención a la salud (IAAS), incluyendo candidemia, especialmente aquellos que recibieron corticosteroides, antibióticos de amplio espectro, o que presentan inmunosupresión y deficiencias nutricionales [158,159]. La identificación de especies de *Candida* en el tracto respiratorio mediante estudios de laboratorio clínico se fundamenta principalmente en su recuperación a partir de cultivos, sin embargo, ni las pruebas basadas en cultivo ni las técnicas moleculares aplicadas a muestras respiratorias permiten diferenciar con certeza entre contaminación, colonización o infección invasiva. El examen microscópico directo, utilizado en muestras como el lavado broncoalveolar, ofrece una sensibilidad superior al cultivo, pero su aplicación está limitada por la necesidad de experiencia en la interpretación y por la dificultad para distinguir entre hongos con morfología similar [160]. Aunque la detección de levaduras en secreciones respiratorias suele considerarse indicativa de colonización, en

pacientes inmunosuprimidos, sometidos a ventilación mecánica o con enfermedades pulmonares crónicas, esta condición puede progresar hacia una candidiasis pulmonar invasiva [54,161].

La alta proporción de infecciones del tracto urinario y respiratorio podría reflejar casos de colonización más que de infección, dado el reto clínico que implica distinguir entre ambas situaciones. Sin embargo, los antecedentes clínicos de los pacientes como comorbilidades y uso de dispositivos médicos permitieron considerar estos casos como infecciones verdaderas.

La incidencia de candidiasis invasiva observada en nuestra población de estudio (10.2%; n=9/88) concuerda con reportes previos que destacan el aumento de infecciones fúngicas oportunistas en pacientes con comorbilidades o con dispositivos médicos invasivos [162,163]. El predominio de *C. albicans* como agente etiológico hallado en este estudio sigue siendo consistente con su reconocimiento como la especie más común implicada en infecciones invasivas [14,163]. La recuperación de *P. kudriavzevii* y *C. parapsilosis*, uno de ellos con candidemia asociada a enfermedad renal crónica, y el segundo con peritonitis asociada a diálisis peritoneal es clínicamente relevante, ya que *C. parapsilosis* se ha asociado con dispositivos intravasculares y su capacidad de formar biopelículas [164]. La distribución predominante entre los 29 y 39 años sugiere una afectación importante en pacientes jóvenes con condiciones clínicas agudas, como pancreatitis y peritonitis asociada a diálisis, ambas previamente descritas como factores predisponentes en infecciones por *Candida* [14,165]. Por otro lado, diagnósticos como angina de Ludwig con sepsis de tejidos blandos con historial de herida quirúrgica y herida gangrenada de Fournier son indicativos de colonización fúngica de ambientes anatómicos alterados y con alta carga microbiana, donde *Candida* puede cambiar de comensal a patógeno invasivo [14]

La candidiasis cutánea constituyó el 4.5% (n=4/88) de los casos documentados, con predominio en pacientes masculinos. Los antecedentes clínicos registrados como nefrostomía, dehiscencia quirúrgica y secreción en drenaje tipo Penrose, coinciden con factores de riesgo descritos en la literatura, asociada comúnmente a la colonización o infección de áreas húmedas y comprometidas por procesos inflamatorios, quirúrgicos o presencia de dispositivos médicos [9].

Los resultados obtenidos en este estudio evidenciaron discrepancias entre los métodos convencionales de identificación (bioquímicos y fisiológicos). De treinta y tres aislados comparados mediante métodos de cultivo, 20 coincidieron con la identificación molecular (PCR Y análisis filogenético). Este hallazgo concuerda con lo mencionado en la literatura, evidenciando la diferenciación insuficiente entre especies estrechamente relacionadas o con perfiles metabólicos atípicos, lo que puede comprometer la precisión diagnóstica [166,167]. Por otro lado, se observaron 19 coincidencias y 14 discordancias entre el sistema automatizado BD Phoenix y las pruebas moleculares, reflejando limitaciones en la identificación que han sido documentadas en la literatura. Marucco et al. [168] compararon BD Phoenix con MALDI-TOF MS y señalaron que, aunque el sistema automatizado ofrece rapidez y cobertura clínica, puede fallar en la identificación de especies menos comunes o filogenéticamente cercanas. Kanesaka et al. [169] también destacaron que BD Phoenix

presenta dificultades en la diferenciación de levaduras con perfiles bioquímicos atípicos. Frente a este escenario, las técnicas moleculares han adquirido mayor relevancia, ya que permiten identificar y caracterizar con rapidez y exactitud diversas especies de *Candida*, incluso aquellas con perfiles fenotípicos similares [167].

Entre nuestros hallazgos destaca una alta frecuencia en la resistencia frente a todos los antifúngicos probados, donde *N. glabratus* fue la especie con el mayor número de aislados resistentes. No obstante, este hallazgo podría estar influenciado por el reducido número de cepas de otras especies no albicans. Generalmente especies de *Candida* no albicans se asocian con una mayor resistencia y altas tasas de mortalidad [119]. Recientemente se han reportado con más frecuencia estudios que indican resistencia intrínseca y adquirida a múltiples fármacos (azoles, equinocandinas y polienos) y ha sido más notable en *N. glabratus* [170]. Las infecciones por *N. glabratus* representan un desafío creciente debido al aumento en su incidencia y menor sensibilidad a los antifúngicos convencionales, además se ha vuelto de candidemia con altas tasas de mortalidad en muchas regiones del mundo. Su resistencia a los azoles complica el tratamiento, y aunque las equinocandinas son la terapia de elección para la candidiasis invasiva, su disponibilidad limitada en países de ingresos bajos y medios obliga a seguir utilizando azoles con menor eficacia [171].

La presencia de especies como *N. glabratus*, *P. kudriavzevii*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. orthopsilosis* es clínicamente relevante, dado su perfil de resistencia. Estudios realizados en EUA han reportado tasas más altas de resistencia al fluconazol: 4 a 9%, 2 a 6% y 11 a 13%, para *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *N. glabratus*, respectivamente [172]. En contraste con lo reportado por Lockhart et al. [173], quienes encontraron que todos los aislados clínicos invasivos de *C. orthopsilosis* eran susceptibles al fluconazol, en nuestro estudio esta especie mostró resistencia a todos los antifúngicos evaluados, incluido el fluconazol.

Entre las limitaciones que presenta este trabajo se encuentran las siguientes: no fue posible disponer de datos como diagnóstico definitivo, evolución del paciente o tratamiento antifúngico administrado, lo que limita la capacidad para establecer relaciones entre variables. Por otro lado, respecto al historial, algunos presentaron información incompleta o inconsistencias en el registro de datos, lo que redujo el tamaño efectivo de la muestra analizable. Debido a que solo se realizaron pruebas de identificación molecular únicamente en 33 aislados que presentaron discrepancias entre los métodos fisiológicos y bioquímicos la caracterización filogenética se restringió solo a una fracción de los casos

Entre las recomendaciones para futuras investigaciones se sugiere: ampliar el número de aislamientos clínicos y centros hospitalarios involucrados para mejorar la representatividad y generalización de los resultados. La implementación de técnicas moleculares de identificación en todos los aislamientos, no solo en los discrepantes, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica.

## 13. CONCLUSIÓN

### *Comunidad universitaria*

Los factores predictores más importantes en la colonización por *Candida* fueron identificados como la edad, la seguridad social y el tipo de alimentación. Aquellos estudiantes con mayor edad, sin seguridad social y los que consumen frecuentemente alimentos altos en azúcares son más propensos a ser portadores de *Candida* (como un indicador potencial de infección). Esto subraya la importancia de brindar servicios de salud a la población e incentivar su utilización para la atención médica oportuna, así como para la prevención de comorbilidades y hábitos que pueden ser factores de riesgo para la colonización e infección por *Candida*. Además, se proponen medidas que favorezcan una alimentación saludable en los estudiantes, tales como talleres y seminarios que informen a los estudiantes de la importancia de una dieta equilibrada, campañas de concientización que promuevan hábitos alimenticios saludables, así como acceso a comida saludable (frutas, verduras, granos enteros, proteína magra) en los comedores y cafeterías del campus, además de limitar un poco aquellos alimentos chatarra.

### *Pacientes del hospital de 3er nivel*

Nuestros hallazgos evidenciaron que la mayoría de los pacientes infectados fueron mujeres (60,2%) y adultos mayores ( $\geq 60$  años). La forma clínica más común fue la urinaria (47,7%), seguida de la respiratoria (19,3%), vulvovaginal (14,7%), invasiva (10,2%) y cutánea (4,5%). Aunque *C. albicans* fue la especie predominante (51,1%), la presencia importante de especies pertenecientes a la familia no-albicans ( $n=44/90$ ; 48.9%) en contextos clínicos específicos ponen de manifiesto la urgencia de monitoreo del perfil epidemiológico. La diversidad observada en este estudio puede deberse a la influencia de factores institucionales (como los métodos de diagnóstico utilizados), factores clínicos (como el estado inmunitario, el uso de dispositivos invasivos o las comorbilidades) y aspectos microbiológicos en la identificación de estas levaduras oportunistas.

La presente investigación permitió identificar la diversidad de especies de *Candida* aisladas de pacientes en un hospital de tercer nivel en Puebla y su distribución clínica en diferentes tipos de candidiasis. El análisis filogenético permitió identificar de manera más precisa aquellos aislados con discrepancia, resaltando lo útil que resulta la complementación de métodos convencionales con métodos moleculares. Es importante mencionar que la implementación de estas técnicas puede verse afectada por el alto costo que representan los insumos, materiales de laboratorio y personal capacitado, dificultando el acceso a diagnósticos precisos y oportunos.

En este estudio también encontramos un alto porcentaje de resistencia antifúngica, principalmente en aislados de *N. glabratus*, lo que refuerza su inclusión en la lista de patógenos de alta prioridad de la OMS. La baja sensibilidad antifúngica observada junto con la falta de datos clínicos sobre el tratamiento administrado pone de manifiesto la necesidad de robustecer la vigilancia micológica.



## 15. REFERENCIAS

1. Colombo, A.L.; Nucci, M.; Park, B.J.; Nouér, S.A.; Arthington-Skaggs, B.; da Matta, D.A.; Warnock, D.; Morgan, J. Epidemiology of Candidemia in Brazil: A Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. *J Clin Microbiol* **2006**, *44*, 2816–2823, doi:10.1128/JCM.00773-06.
2. Bloom, M.S. Environmental Epidemiology. In *Encyclopedia of Environmental Health*; Elsevier, 2019; pp. 419–427.
3. Salvucci, E. EL AGOTAMIENTO DEL BIOMA Y SUS CONSECUENCIAS Consequences of Biome Depletion. *Acta biol. Colomb* **2013**, *18*, 31–42.
4. Garzón Duque, M.O. Diagnóstico Ambiental En Salud: Desde La Corriente Salubrista y La Corriente Ambientalista 2015, *6*, 190–195.
5. Alfaro-Alfaro N Los Determinantes Sociales de La Salud y Las Funciones Esenciales de La Salud Pública Social. *Salud Jalisco* **2014**, 36–46.
6. Berg, G.; Rybakova, D.; Fischer, D.; Cernava, T.; Vergès, M.C.C.; Charles, T.; Chen, X.; Cocolin, L.; Eversole, K.; Corral, G.H.; et al. Microbiome Definition Re-Visited: Old Concepts and New Challenges. *Microbiome* 2020, *8*.
7. CONAPO, M. *Capítulo 1. El Concepto y Las Dimensiones de La Marginación*; 2015;
8. Murray, P.R.; Rosenthal, K.S.; Pfaller, M.A. Micología. In *Microbiología Médica*; Elsevier, 2017; pp. 558–678 ISBN 9788491130888.
9. Manzano Gayosso, P. Candidosis. In *Microbiología y Parasitología Médicas de Tay*; Molina López, J., López Martínez, R., Sánchez Vega, R., Eds.; Mendez Editores: Ciudad de México, 2019; pp. 892–896.
10. Reyes Montes, M. del R.; Duarte Escalante, E.; Martínez Herrera, E.; Acosta Altamirano, G.; Frías De León, M.G. Current Status of the Etiology of Candidiasis in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2017, *34*, 203–210.
11. Lazo, V.; Hernández, G.; Méndez, R. Candidiasis Sistémica En Pacientes Críticos, Factores Predictores de Riesgo. *Horizonte Médico (Lima)* **2018**, *18*, 75–85, doi:10.24265/horizmed.2018.v18n1.11.
12. Gaitán Cepeda, L.A.; Sánchez Vargas, L.O.; Pavia Ruz, N.; Muñoz Hernández, R.; Villegas Ham, J.; Caballos Salobreña, A. Candida Bucal En Niños Mexicanos Con VIH/Sida, Desnutrición o Marginación Social. *Rev Panam Salud Publica* **2012**, *31*, 48–53.
13. Hanna, M.C. Clinical Manifestations of Candidiasis: Beyond Candida Albicans. *Virology & Immunology Journal* **2019**, *3*, doi:10.23880/vij-16000219.

14. Pappas, P.G.; Lionakis, M.S.; Arendrup, M.C.; Ostrosky-Zeichner, L.; Kullberg, B.J. Invasive Candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* **2018**, *4*, doi:10.1038/nrdp.2018.26.
15. Nunes, T.S.B.S.; Rosa, L.M.; Vega-Chacón, Y.; Mima, E.G. de O. Fungistatic Action of N-Acetylcysteine on Candida Albicans Biofilms and Its Interaction with Antifungal Agents. *Microorganisms* **2020**, *8*, 980, doi:10.3390/microorganisms8070980.
16. Freeman Weiss, Z.; Leon, A.; Koo, S. The Evolving Landscape of Fungal Diagnostics, Current and Emerging Microbiological Approaches. *Journal of Fungi* **2021**, *7*, 1–27.
17. Correa Delgado, K.J.; Aguilera Becerra, A.M.; Alfonso Vargas, N.C. Candida Auris, Un Microorganismo Emergente. *Dermatol Rev Mex.* **2020**, *64*, 393–404.
18. Du, H.; Bing, J.; Hu, T.; Ennis, C.L.; Nobile, C.J.; Huang, G. Candida Auris: Epidemiology, Biology, Antifungal Resistance, and Virulence. *PLoS Pathog* **2020**, *16*, doi:10.1371/journal.ppat.1008921.
19. World Health Organization *WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action*; Geneva, 2022;
20. Cornistein, W.; Mora, A.; Orellana, N.; Capparelli, F.J.; del Castillo, M. Candida: Epidemiología y Factores de Riesgo Para Especies No Albicans: Epidemiología y Factores de Riesgo Para Especies No Albicans. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2013**, *31*, 380–384, doi:10.1016/j.eimc.2012.09.011.
21. Yang, B.; Rao, R. Emerging Pathogens of the Candida Species. In *Candida Albicans*; Doblin Sandai, Ed.; IntechOpen, 2019.
22. Jallow, S.; Govender, N.P. Ibrexafungerp: A First-in-Class Oral Triterpenoid Glucan Synthase Inhibitor. *Journal of Fungi* **2021**, *7*, 1–19, doi:10.3390/jof7030163.
23. Santamaría González, V.; Alvarado Delgadillo, A. Flora Cutánea Como Protección y Barrera de La Piel Normal. *Rev Cent Dermatol Pascua* **2002**, *11*, 18–21.
24. Enger, E.D.; Smith, B.F. Interacciones: Medio Ambiente y Organismos. In *Ciencia Ambiental. Un estudio de interrelaciones*; McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A.D.C.V., Ed.; McGraw-Hill Companies, 2006; p. 79 ISBN 970-10-5616-7.
25. Moreno del Castillo, M.C.; Valladares García, J.; Halabe Cherem, J. Microbioma Humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* **2018**, *61*, 1–19.
26. Folch Mallol, J.L.; Garay Arroyo, A.; Lledías, F.; Covarrubias Robles, A.A. La Respuesta a Estrés En La Levadura Cerevisiae. *Rev Latinoam Microbiol (1958)* **2004**, *46*, 24–46.
27. Milani, C.; Duranti, S.; Bottacini, F.; Casey, E.; Turrone, F.; Mahony, J.; Belzer, C.; Delgado Palacio, S.; Arboleya Montes, S.; Mancabelli, L.; et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2017**, *81*, doi:10.1128/MMBR.00036-17.
28. Andraghetti, R. *Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Factores Condicionantes Para La Aparición de Estas Enfermedades y Su Prevención y Control*; 2011;

29. Blaser, M.J.; Falkow, S. What Are the Consequences of the Disappearing Human Microbiota? *Nat Rev Microbiol* **2009**, *7*, 887–894, doi:10.1038/nrmicro2245.
30. Rook, G.A.W.; Raison, C.L.; Lowry, C.A. MICROBIAL “OLD FRIENDS”, IMMUNOREGULATION AND PSYCHIATRIC DISORDERS 2013, 61–90.
31. Tiew, P.Y.; Mac Aogain, M.; Ali, N.A.B.M.; Thng, K.X.; Goh, K.; Lau, K.J.X.; Chotirmall, S.H. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia* **2020**, *185*, 207–231.
32. Annalisa, N.; Alessio, T.; Claudette, T.D.; Erald, V.; Antonino, D.L.; Nicola, D.D. Gut Microbioma Population: An Indicator Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Life-Style. *Mediators Inflamm* **2014**, *2014*, 1–11, doi:10.1155/2014/901308.
33. Rogier Van Doorn, H. Emerging Infectious Diseases. *Medicine (Abingdon)* **2014**, *42*, 60–63, doi:10.1016/j.mpmed.2013.10.014.
34. McArthur, D.B. Emerging Infectious Diseases. *Nursing Clinics of North America* **2019**, *54*, 297–311.
35. Barrett, T.M.; Tsui, C.K.M. Emerging Fungal Pathogen: Candida Auris . *Evol Med Public Health* **2021**, *9*, 246–247, doi:10.1093/emph/eoab021.
36. Smith, E.P. Encyclopedia of Environmetrics. *Encyclopedia of Environmetrics* **2002**, *2*, 589–602.
37. Somarriba, E.J. Diversidad Shannon. *Agroforestería en las Américas* **1999**, *6*, 72–74.
38. Kiernan, D. Quantitative Measures of Diversity, Site Similarity, and Habitat Suitability. In *NATURAL RESOURCES BIOMETRICS*; Open SUNY Textbooks: New York, 2014 ISBN 978-1-942341-17-8.
39. Montoya Q, D.M.; Olaya U, F.M.; Carvajal S, Y. V; Echavarría Q, S.J.; Arango, A.C.; Domínguez G, C.M.; Marín I, H.A.; Noreña, C.H.; Higuera R, C.A.; Saldarriaga F, J.F.; et al. Epidemiología y La Relación Salud-Ambiente: Reflexiones Sobre El Cambio Ambiental, Desarrollo Sustentable y Salud Poblacional. *Rev Fac Nac Salud Pública* **2009**, *27*, 211–217.
40. Pineda Murillo, J.; Cortés-Figueroa, A.Á.; Uribarren Berrueta, T. del N.J.; Castañón Olivares, L.R. Candidosis Vaginal. Revisión de La Literatura y Situación de México y Otros Países Latinoamericanos. *Rev. Méd. Risaralda* **2017**, *23*, 38–34.
41. Hameed, A.R.; Ali, S.M.; Ahmed, L. Biological Study of Candida Species and Virulence Factor. *International Journal of Advanced Research in Engineering & Technology* **2018**, *1*, 8–16.
42. Ng, K.P.; Kuan, C.S.; Kaur, H.; Na, S.L.; Atiya, N.; Velayuthan, R.D. Candida Species Epidemiology 2000–2013: A Laboratory-Based Report. *Tropical Medicine and International Health* **2015**, *20*, 1447–1453, doi:10.1111/tmi.12577.
43. Bongomin, F.; Gago, S.; Oladele, R.; Denning, D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi* **2017**, *3*, 57, doi:10.3390/jof3040057.

44. OPS; OMS *Alerta Epidemiológica. Brotes de Candida Auris En Servicios de Atención a La Salud. 3 de Octubre de 2016*; W.B. Saunders Ltd, 2016;
45. Giglio, N.D.; Burgos, F.; Cavagnari, B.M. Microbiota Intestinal: Sus Repercusiones Clínicas En El Cuerpo Humano. *Arch Argent Pediatr* **2013**, *111*, 523–527, doi:10.5546/aap.2013.523.
46. Zurita Macalupú, S. Situation of Anti-Fungal Resistance of Species of the Genus Candida in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* **2018**, *35*, 126–131, doi:10.17843/rpmpesp.2018.351.3563.
47. Reyes Fundora, D.; Lescay Mevil, Y. *Candidiasis de La Mucosa Bucal. Presentación de Un Caso*; 2019; Vol. 11;.
48. Rodríguez Ortega, J.; Miranda Tarragó, J.; Morejón Lugones, H.; Santana Garay, J.C. Revista Cubana de Estomatología. *Rev Cubana Estomatol* **2002**, *39*, 187–233.
49. Ibáñez Mancera, N.; Robles Bonilla, C.; Lecona Ayala, J. The Frequency of Oral Candidiasis Associated with the Use of Dental Prostheses in Patients of the Dental Clinic at the Anahuac University. *Revista ADM* **2017**, *74*, 74–78.
50. Ley, R.E.; Bäckhed, F.; Turnbaugh, P.; Lozupone, C.A.; Knight, R.D.; Gordon, J.I. Obesity Alters Gut Microbial Ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2005**, *102*, 11070–11075, doi:10.1073/pnas.0504978102.
51. del Palacio, A.; Villar, J.; Alhambra, A. Epidemiología de Las Candidiasis Invasoras En Población Pediátrica y Adulta. *Rev Iberoam Micol* **2009**, *26*, 2–7, doi:10.1016/S1130-1406(09)70002-6.
52. Sobel, J.D. The Emergence of Non-Albicans Candida Species as Causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. *Curr Infect Dis Rep* **2006**, *8*, 427–433, doi:10.1007/s11908-006-0016-6.
53. Silva, S.; Negri, M.; Henriques, M.; Oliveira, R.; Williams, D.W.; Azeredo, J. Candida Glabrata, Candida Parapsilosis and Candida Tropicalis: Biology, Epidemiology, Pathogenicity and Antifungal Resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2012, *36*, 288–305.
54. Talapko, J.; Juzbašić, M.; Matijević, T.; Pustijanac, E.; Bekić, S.; Kotris, I.; Škrlec, I. Candida Albicans-the Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi* **2021**, *7*, 1–19, doi:10.3390/jof7020079.
55. McCarty, T.P.; White, C.M.; Pappas, P.G. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* **2021**, *35*, 389–413, doi:10.1016/j.idc.2021.03.007.
56. Godoy, M.C.B.; Ferreira Dalla Pria, H.R.; Truong, M.T.; Shroff, G.S.; Marom, E.M. Invasive Fungal Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Radiol Clin North Am* **2022**, *60*, 497–506, doi:10.1016/j.rcl.2022.01.006.
57. Pfaller, M.A.; Diekema, D.J.; Rinaldi, M.G.; Barnes, R.; Hu, B.; Veselov, A. V.; Tiraboschi, N.; Nagy, E.; Gibbs, D.L. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: A 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole

AndVoriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol* **2005**, *43*, 5848–5859, doi:10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005.

58. Trick, W.E.; Fridkin, S.K.; Edwards, J.R.; Hajjeh, R.A.; Gaynes, R.P. Secular Trend of Hospital-Acquired Candidemia among Intensive Care Unit Patients in the United States during 1989–1999. *Clinical Infectious Diseases* **2002**, *35*, 627–630, doi:10.1086/342300.
59. Colombo, A.L.; Guimarães, T. Epidemiologia Das Infecções Hematogênicas Por Candida Spp. *Rev Soc Bras Med Trop* **2003**, *36*, 599–607, doi:10.1590/S0037-86822003000500010.
60. Sánchez-Vargas, L.O.; Ortiz-López, N.G.; Villar, M.; Moragues, M.D.; Aguirre, J.M.; Cashat-Cruz, M.; Lopez-Ribot, J.L.; Gaitán-Cepeda, L.A.; Quindós, G. Prevalencia, Microbiología y Patrones de Sensibilidad a Los Antifúngicos de Los Aislamientos Orales de Candida Que Colonizaban o Infectaban a Pacientes Mexicanos Con Infección Por VIH o Sida y a Personas Sanas. *Rev Iberoam Micol* **2005**, *22*, 83–92, doi:10.1016/S1130-1406(05)70014-0.
61. Pfaller, M.A.; Diekema, D.J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: A Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* **2007**, *20*, 133–163, doi:10.1128/CMR.00029-06.
62. Heras-Cañas, V.; Ros, L.; Sorlózano, A.; Gutiérrez-Soto, B.; Navarro-Marí, J.M.; Gutiérrez-Fernández, J. Especies de Levaduras Aisladas En Muestras de Orina En Un Hospital Regional de España. *Rev Argent Microbiol* **2015**, *47*, 331–334, doi:10.1016/j.ram.2015.07.004.
63. Arensman, K.; Miller, J.L.; Chiang, A.; Mai, N.; Levato, J.; LaChance, E.; Anderson, M.; Beganovic, M.; Dela Pena, J. Clinical Outcomes of Patients Treated for *Candida Auris* Infections in a Multisite Health System, Illinois, USA. *Emerg Infect Dis* **2020**, *26*, 876–880, doi:10.3201/eid2605.191588.
64. CDC *Candida Auris* Available online: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html> (accessed on 4 November 2021).
65. CONAVE *Candida Auris*; Ciudad de México, 2020;
66. Ayala Gaytán, J.J.; Montoya, A.M.; Martínez Resendez, M.F.; Guajardo Lara, C.E.; Treviño Rangel, R. de J.; Salazar Cavazos, L.; Llaca Díaz, J.M.; González, G.M. *First Case of Candida Auris Isolated from the Bloodstream of a Mexican Patient with Serious Gastrointestinal Complications from Severe Endometriosis*; 2021; Vol. 49;.
67. Villanueva Lozano, H.; Treviño Rangel, R. de J.; González, G.M.; Ramírez Elizondo, M.T.; Lara Medrano, R.; Aleman Bocanegra, M.C.; Guajardo Lara, C.E.; Gaona Chávez, N.; Castilleja Leal, F.; Torre Amione, G.; et al. Outbreak of *Candida Auris* Infection in a COVID-19 Hospital in Mexico. *Clinical Microbiology and Infection* 2021, *27*, 813–816.
68. Sánchez Hernández, J.A.; Rivera Tapia, J.A.; Coyotécatl García, L.L.; Mendoza López, E. Incidencia de *Candida Albicans* En Pacientes Estudiadas En La Ciudad de Puebla, México. *Acta Científica Estudiantil - Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV* **2009**, *7*, 191–195.

69. Sánchez Hernández, J.A.; González Belén, L.; Rojas Valderrama, K.; Muñoz Zurita, G. Prevalencia de Candida Albicans y Su Relación Con Cambios En El PH Vaginal. *Atención Familiar* **2017**, *24*, 18–22, doi:10.1016/j.af.2017.01.003.
70. López García, A.; Ruiz Tagle, A.; Pérez Tlacomulco, A.; Mauleón Montero, A.; Sánchez Hernández, J.A.; Rivera Tapia, J.A. Prevalencia de Diversas Especies de Candida En Mujeres Con Displasia Cervical En Un Hospital de La Ciudad de Puebla, México. *Rev Latinoamer Patol Clin* **2012**, *52*, 101–106.
71. Mora Ramírez, M. Frecuencia De Infecciones Vaginales En Pacientes Embarazadas En El Último Trimestre Que Acuden Al Hospital De La Mujer De Puebla En El Periodo De Octubre A Diciembre 2012. Tesis de licenciatura, BUAP: Puebla de Z. México, 2014.
72. Garita Alonso, R.M.; Zambrano Tobón, B.G. Prevalencia y Microbiología de Neumonía Nosocomial En El Servicio de Medicina Interna. *Med Int Méx.* **2016**, *32*, 542–550.
73. Prieto Santa Anna, L.M.; Illnait Zaragozí, M.T.; Ramos Rodallegas, E.G.; Lazcano Herrero, B.; Márquez Sánchez, N.; Cantelar de Francisco, N.; Manzur Katriba, J.; Martínez Machín, G. Candidiasis Oral En Pacientes Seropositivos al VIH y Casos SIDA. Aspectos Clínicos, Micológicos y Terapéuticos. *REV CUBANA MED TROP* **2006**, *58*, 173–180.
74. Hernández Santiago, M. Frecuencia de Fenotipos de Resistencia Bacteriana y Susceptibilidad Antifúngica de Levaduras, En Cultivos Aislados de Pacientes Del Hospital General Del Sur En El Periodo Enero 2015 a Abril 2017. Trabajo para obtener el grado de Médico, BUAP: Puebla de Z., México, 2018.
75. Munguia Perez, R.; Rivera, A.; Duarte Escalante, E.; Ortiz Segura, G.; Castañeda Antonio, D.; Avelino Flores, F.; Chavez Bravo, E.; Castañeda Roldan, E. Etiologic Diversity of Onychomycosis in Mexican Patients with Chronic-Degenerative Diseases. *J Pure Appl Microbiol* **2018**, *12*, 1215–1219, doi:10.22207/JPAM.12.3.22.
76. Méndez Tovar, L.J.; Lemini López, A.; Hernández Hernández, F.; Manzano Gayosso, P.; Blancas Espinosa, R.; López Martínez, R. Frecuencia de Micosis En Tres Comunidades de La Sierra Norte de Puebla. *Gac Méd Méx* **2003**, *139*.
77. Osorio Ortiz, G. Factores de Riesgo Para El Desarrollo de Candidemia Asociada a Catéter Venoso Central En Pacientes Pediátricos de Enero 2015 a Enero 2017 En El Hospital Para El Niño Poblano. Tesis de especialización, BUAP: Puebla de Z., México, 2018.
78. Ariza Lezama, C. Características Epidemiológicas de Pacientes Con Endocarditis En Un Hospital Pediátrico, Revisión de 4 Años. Trabajo de especialización, UNAM: Tlaxcala, México, 2014.
79. Luna Villa, M. de J. Caracterización Del Microbioma Oral Fúngico (Micobioma) y Valoración Nutricional de Niños Del Programa Oportunidades Del Hospital SESA (Secretaria de Salud) Del Municipio de San Juan Huactzinco Tlaxcala. Tesis de licenciatura, BUAP: Puebla de Z., 2015.

80. Hernández Lara, L. Frecuencia de Candida Spp. En Cavidad Oral de Niños Aparentemente Sanos Del Municipio de San Francisco Papalotla, Tlax. Tesis de licenciatura, BUAP: Puebla de Z., 2016.
81. Ramage, G.; Rajendran, R.; Sherry, L.; Williams, C. Fungal Biofilm Resistance. *Int J Microbiol* 2012.
82. Dolande Franco, M.E.; Reviákina, V.; Panizo, M.M.; Macero, C.; Moreno, X.; Calvo, A.; Selgrad, S.; Papatzikos, J.; Vergara, V.; Mendoza, M.J. Distribución y Sensibilidad a Los Antifúngicos de Aislamientos Clínicos de Candida En Seis Centros de Salud Del Área Metropolitana de Caracas, Venezuela (Años 2003-2005). *Rev Iberoam Micol* **2008**, *25*, 17–21, doi:10.1016/S1130-1406(08)70005-6.
83. Spampinato, C.; Leonardi, D. Candida Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents. *Biomed Res Int* **2013**, *2013*, 1–13, doi:10.1155/2013/204237.
84. Maurya, A.; Raj, A. Recent Advances in the Application of Biofilm in Bioremediation of Industrial Wastewater and Organic Pollutants. In *Microorganisms for Sustainable Environment and Health*; Elsevier, 2020; pp. 81–118.
85. Nobile, C.J.; Mitchell, A.P. Genetics and Genomics of Candida Albicans Biofilm Formation. *Cell Microbiol* **2006**, *8*, 1382–1391, doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00761.x.
86. Pristov, K.E.; Ghannoum, M.A. Resistance of Candida to Azoles and Echinocandins Worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* 2019, *25*, 792–798.
87. Vargas-Blanco, D.; Lynn, A.; Rosch, J.; Noreldin, R.; Salerni, A.; Lambert, C.; Rao, R.P. A Pre-Therapeutic Coating for Medical Devices That Prevents the Attachment of Candida Albicans. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **2017**, *16*, 41, doi:10.1186/s12941-017-0215-z.
88. Benedict, K.; Jackson, B.R.; Chiller, T.; Beer, K.D. Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States. *Clinical Infectious Diseases* **2019**, *68*, 1791–1797, doi:10.1093/cid/ciy776.
89. Pfaller, M.A.; Diekema, D.J.; Messer, S.A.; Boyken, L.; Hollis, R.J.; Jones, R.N. In Vitro Activities of Voriconazole, Posaconazole, and Four Licensed Systemic Antifungal Agents against Candida Species Infrequently Isolated from Blood. *J Clin Microbiol* **2003**, *41*, 78–83, doi:10.1128/JCM.41.1.78-83.2003.
90. Sudbery, P.; Gow, N.; Berman, J. The Distinct Morphogenic States of Candida Albicans. *Trends Microbiol* **2004**, *12*, 317–324, doi:10.1016/j.tim.2004.05.008.
91. Finkel, J.S.; Mitchell, A.P. Genetic Control of Candida Albicans Biofilm Development. *Nat Rev Microbiol* **2011**, *9*, 109–118, doi:10.1038/nrmicro2475.
92. Cowen, L.E.; Anderson, J.B.; Kohn, L.M. Evolution of Drug Resistance in Candida Albicans. *Annu Rev Microbiol* **2002**, *56*, 139–165, doi:10.1146/annurev.micro.56.012302.160907.

93. Rocco, T.R.; Reinert, S.E.; Simms, H.H. Effects of Fluconazole Administration in Critically Ill Patients: Analysis of Bacterial and Fungal Resistance. *Arch Surg* **2000**, *135*, 160–165, doi:10.1001/archsurg.135.2.160.
94. Galván, B.; Mariscal, F. Epidemiología de La Candidemia En UCI. *Rev Iberoam Micol* **2006**, *23*, 12–15, doi:10.1016/S1130-1406(06)70005-5.
95. Galli, A.; Pagés, M.; Swieszkowski, S. CONTENIDOS TRANSVERSALES. Factores Determinantes de La Salud. *Sociedad Argentina de Cardiología* **2017**, 1–8.
96. CDC Social Determinants of Health: Know What Affects Health Available online: <https://www.cdc.gov/socialdeterminants/about.html> (accessed on 17 October 2021).
97. *OMG Medidas Para Abordar Los Determinantes Sociales de La Salud a Fin de Promover La Equidad*; Switzerland, 2021;
98. Acevedo, G.; Martínez, D.; Utz., L. *Unidad 1. La Salud y Sus Determinantes. La Salud Pública y La Medicina Preventiva*;
99. OMS Equidad Sanitaria y Sus Determinantes. *Agencia Suiza para el desarrollo y la cooperación COSUDE* 1–6.
100. *CONAPO Índice de Marginación Por Localidad*; México, 2020;
101. *CONAPO Índice de Marginación Por Entidad Federativa y Municipio 2020; 2023*;
102. UNDP Human Development Index (HDI) Available online: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI> (accessed on 12 December 2024).
103. *PNUD Informe de Desarrollo Humano Municipal 2010-2020: Una Década de Transformaciones Locales En México*; Ciudad de México, 2022;
104. Cacho, J.B.; María, C.; Meseguer, A.; Antonio, P.; Palomo, O.; Puig De La Bellacasa, J. Diagnóstico Microbiológico de Las Infecciones Bacterianas Del Tracto Respiratorio Inferior. In *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; Cercenado, E., Cantón, R., Eds.; 2007; pp. 1–59 ISBN 978-84-611-8a35-9.
105. Blanco, C. TÉCNICA DE ENCUESTA: EL CUESTIONARIO Y SU APLICACIÓN. In *Encuesta y estadística métodos de investigación cuantitativa en las ciencias sociales y comunicación*; Brujas: Córdoba - Argentina, 2011; pp. 71–105 ISBN 978-987-591-276-2.
106. Marucco, A.P.; Minervini, P.; Snitman, G. V.; Sorge, A.; Guelfand, L.I.; Moral, L.L. Comparison of the Identification Results of Candida Species Obtained by BD Phoenix™ and Maldi-TOF (Bruker Microflex LT Biotyper 3.1). *Rev Argent Microbiol* **2018**, *50*, 337–340, doi:10.1016/j.ram.2017.10.003.
107. *BD Phoenix™ M50*; U.S.A, 2016;
108. García-Salazar, E.; Acosta-Altamirano, G.; Betancourt-Cisneros, P.; Reyes-Montes, M.D.R.; Rosas-De-paz, E.; Duarte-Escalante, E.; Sánchez-Conejo, A.R.; Hernández, E.O.; Frías-De-

- león, M.G. Detection and Molecular Identification of Eight Candida Species in Clinical Samples by Simplex PCR. *Microorganisms* **2022**, *10*, doi:10.3390/microorganisms10020374.
109. Aguilar Doroteo, L.; Zárate Segura, P.B.; Villanueva Arce, R.; Yáñez Fernández, J.; Garín Aguilar, M.E.; Guadarrama Mendoza, P.C.; Valencia del Toro, G. Use of ITS and ISSR Markers in the Molecular Characterisation of Pleurotus Djamor Hybrid Strains. *Rev Iberoam Micol* **2018**, *35*, 49–55, doi:10.1016/j.riam.2017.06.003.
110. Karimi, L.; Mirhendi, H.; Khodadadi, H.; Mohammadi, R. Molecular Identification of Uncommon Clinical Yeast Species in Iran. *Curr Med Mycol* **2015**, *1*, 1–6, doi:10.18869/acadpub.cmm.1.2.1.
111. Luo, G.; Mitchell, T.G. Rapid Identification of Pathogenic Fungi Directly from Cultures by Using Multiplex PCR. *J Clin Microbiol* **2002**, *40*, 2860–2865, doi:10.1128/JCM.40.8.2860-2865.2002.
112. White, T.J.; Bruns, T.; Lee, S.; Taylor, J. AMPLIFICATION AND DIRECT SEQUENCING OF FUNGAL RIBOSOMAL RNA GENES FOR PHYLOGENETICS. In *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*; Harcourt Brace Jovanovich Publishers: Emeryville, California, 1990; pp. 315–322 ISBN 0-12-372180-6.
113. Mirhendi, H.; Makimura, K.; Khoramizadeh, M.; Yamaguchi, H. A One-Enzyme PCR-RFLP Assay for Identification of Six Medically Important Candida Species. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* **2006**, *47*, 225–229, doi:10.3314/jjmm.47.225.
114. Altschul, S. Gapped BLAST and PSI-BLAST: A New Generation of Protein Database Search Programs. *Nucleic Acids Res* **1997**, *25*, 3389–3402, doi:10.1093/nar/25.17.3389.
115. Kumar, S.; Stecher, G.; Li, M.; Nnyaz, C.; Tamura, K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol* **2018**, *35*, 1547–1549, doi:10.1093/molbev/msy096.
116. National Committee for Clinical Laboratory Standards; Sheehan, D.J.; Brown, S.D.; Pfaller, M.A.; Warnock, D.W.; Rex, J.H.; Chaturvedi, V.; Espinel Ingroff, A.; Ghannoum, M.A.; Steel Moore, L.; et al. *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts : Approved Guideline*; NCCLS, 2004; p. 23;.
117. Cantón Lacasa, E.; Martín Mazuelos, E.; Espinel Ingroff, A. Métodos Estandarizados Por El CLSI Para El Estudio de La Sensibilidad a Los Antifúngicos (Documentos M27-A3, M38-A y M44-A). *Rev Iberoam Micol* **2007**, 10–13.
118. PNUD Plataforma de Análisis Para El Desarrollo Available online: <https://pad.undp.org.mx/indice-de-desarrollo-humano> (accessed on 10 August 2025).
119. Góralaska, K.; Klimczak, A.; Rachubiński, P.; Jagłowska, A.; Kwapiszewska, A. Consumption of Sweetened Beverages as a Risk Factor of Colonization of Oral Cavity by Fungi - Eating Habits of University Students. *Ann Parasitol* **2015**, *61*, 175–182, doi:10.17420/ap6103.04.
120. Al-Kebsi, A.M.; Othman, A.M.; MA Abbas, A.-K.; Madar, E.M.; Al-Shamahy, H.A.; Al-Gaffari, K.M.; Naser Daname, S.M.; Motareb, F.L. ORAL C.ALBICANS COLONIZATION AND NON-

CANDIDA ALBICANS CANDIDA COLONIZATION AMONG UNIVERSITY STUDENTS, YEMEN.  
*Universal Journal of Pharmaceutical Research* **2017**, *2*, 5–10, doi:10.22270/ujpr.v2i5.R2.

121. Majima, T.; Ito-Kuwa, S.; Nagatomi, R.; Nakamura, K. Study of the Oral Carriage of Candida Sp. in Dental Students and Staff—Identification of Candida Sp. and Background Survey. *Oral Sci Int* **2014**, *11*, 30–34, doi:10.1016/S1348-8643(13)00029-3.
122. Al-hebshi, N.N.; Abdulhaq, A.; Quadri, M.F.A.; Tobaigy, F.M. Salivary Carriage of Candida Species in Relation to Dental Caries in a Population of Saudi Arabian Primary School Children. *Saudi J Dent Res* **2015**, *6*, 54–59, doi:10.1016/j.sjdr.2014.07.001.
123. Negroni, M.; González, M.I.; Levin, B.; Cuesta, A.; Iovanniti, C. Candida Carriage in the Oral Mucosa of a Student Population: Adhesiveness of the Strains and Predisposing Factors. *Rev Argent Microbiol* **2002**, *34*, 22–28.
124. Cruz, G.S.; Joaquim, D.C.; Benedito, F.C.S.; Leite, A.K.R. de M.; Fontenelle, R.O. dos S.; De Brito, E.H.S.; Leite, A.C.R. de M. INGESTION OF CARIOGENIC FOODS, ORAL HEALTH AND ORAL MICROBIOTA OF UNIVERSITY STUDENTS. *Revista Enfermagem Atual In Derme* **2022**, *96*, doi:10.31011/reaid-2022-v.96-n.38-art.1362.
125. Al-Hebshi, N.N.; Al-Maswary, E.A.; Al-Hammadi, Z.O.; Ghoname, N. Salivary Candida Species Carriage Patterns and Their Relation to Caries Experience among Yemeni Children. *Oral Health Prev Dent* **2015**, *13*, 41–49, doi:10.3290/j.ohpd.a31672.
126. Weimer, K.E.D.; Smith, P.B.; Puia-Dumitrescu, M.; Aleem, S. Invasive Fungal Infections in Neonates: A Review. *Pediatr Res.* **2021**, doi:https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1038/s41390-021-01842-7.
127. Endrigo Tinoco-Araujo, J.; Ferreira, D.; Araújo, G.; Gomes Barbosa, P.; Sérgio, P.; Santos, S.; Myriam Costa De Medeiros, A. *Invasive Candidiasis and Oral Manifestations in Premature Newborns Candidíase Invasiva e Alterações Bucais Em Recém-Nascidos Prematuros*; 2013; Vol. 11;.
128. Nishimaki, F.; Yamada, S. ichi; Kawamoto, M.; Sakurai, A.; Hayashi, K.; Kurita, H. Relationship Between the Quantity of Oral Candida and Systemic Condition/Diseases of the Host: Oral Candida Increases with Advancing Age and Anemia. *Mycopathologia* **2019**, *184*, 251–260, doi:10.1007/s11046-019-00326-x.
129. Kopycka-Kedzierawski, D.T.; Scott-Anne, K.; Ragusa, P.G.; Cvetanovska, M.; Flint, K.; Feng, C.; Watson, G.E.; Wong, C.L.; Billings, R.J.; Quivey, R.J.; et al. Social, Psychological, and Behavioral Predictors of Salivary Bacteria, Yeast in Caries-Free Children. *JDR Clin Trans Res* **2022**, *7*, 163–173, doi:10.1177/2380084421999365.
130. Patel, M. Oral Cavity and Candida Albicans: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens* **2022**, *11*, 335, doi:10.3390/pathogens11030335.
131. Xiao, J.; Huang, X.; Alkhers, N.; Alzamil, H.; Alzoubi, S.; Wu, T.T.; Castillo, D.A.; Campbell, F.; Davis, J.; Herzog, K.; et al. Candida Albicans and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res* **2018**, *52*, 102–112, doi:10.1159/000481833.

132. Eidt, G.; Waltermann, E.D.M.; Hilgert, J.B.; Arthur, R.A. Candida and Dental Caries in Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Oral Biol* 2020, *119*.
133. Chaffee, B.W.; Weston, S.J. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol* **2010**, *81*, 1708–1724, doi:10.1902/jop.2010.100321.
134. World Health Organization *Social Determinants of Health to Advance Equity*; 2021;
135. Durkin, M.J.; Dukes, J.L.; Reeds, D.N.; Mazuski, J.E.; Camins, B.C. A Descriptive Study of the Risk Factors Associated With Catheter-Related Bloodstream Infections in the Home Parenteral Nutrition Population. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **2016**, *40*, 1006–1013, doi:10.1177/0148607114567899.
136. Lassef, A.; Adanu, R.; Newman, M.; Opintah, J. Potential Pathogens in the Lower Genital Tract at Manual Vacuum Aspiration for Incomplete Abortion in Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *East Afr Med J* **2004**, *81*, 398–401, doi:10.4314/eamj.v81i8.9200.
137. Disha, T.; Haque, F. Prevalence and Risk Factors of Vulvovaginal Candidosis during Pregnancy: A Review. *Infect Dis Obstet Gynecol* **2022**, *2022*, 1–14, doi:10.1155/2022/6195712.
138. Duran Cañarte, A.L.; Nicole Yuleidy, A.Q.; Menéndez Gonzalez, M.G. Vaginal Infections and Risk Factors in Women of Reproductive Age: How Much Does It Affect?”. *Dom. Cien.* **2022**, *8*, 289–309, doi:10.23857/dc.v8i1.2645.
139. Atalaya, R.; Morales, L. Prevalencia de Candidiasis Bucal En Pacientes de La Tercera Edad Que Asisten a Consulta Médica al “Hospital Jaime Mendoza” Sucre, Enero-Agosto Del 2009. In *Tópicos Selectos de Química*; Ramos, M., Pizarro, J., Mojica, M., Pereira, N., Solís, M., Eds.; ECORFAN: Sucre, 2014; Vol. 1, pp. 298–331 ISBN 978-095-8375-12-2.
140. Domaneschi, C.; Massarente, D.; de Freitas, R.; de Sousa Marques, H.; Paula, C.; Migliari, D.; Antunes, J. Oral Colonization by Candida Species in AIDS Pediatric Patients. *Oral Dis* **2011**, *17*, 393–398, doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01765.x.
141. Alkhars, N.; Al Jallad, N.; Wu, T.T.; Xiao, J. Multilocus Sequence Typing of Candida Albicans Oral Isolates Reveals High Genetic Relatedness of Mother-Child Dyads in Early Life. *PLoS One* **2024**, *19*, doi:10.1371/journal.pone.0290938.
142. Xiao, J.; Fogarty, C.; Wu, T.T.; Alkhars, N.; Zeng, Y.; Thomas, M.; Youssef, M.; Wang, L.; Cowen, L.; Abdelsalam, H.; et al. Oral Health and Candida Carriage in Socioeconomically Disadvantaged US Pregnant Women. *BMC Pregnancy Childbirth* **2019**, *19*, doi:10.1186/s12884-019-2618-7.
143. Elangovan, S.; Srinivasan, S.; Allareddy, V. Hospital-Based Emergency Department Visits with Oral Candidiasis in the USA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **2012**, *114*, e26–e31, doi:10.1016/j.o000.2012.02.001.

144. Morales-Ramírez, K. del C.; Avila-Sosa, R.; Soledad Cid-Pérez, T.; Avelino-Flores, F.; Duarte-Escalante, E.; Munguía-Pérez, R. Environmental and Social Determinants Related to Candidiasis. In *Candida albicans - Epidemiology and Treatment [Working Title]*; IntechOpen, 2024; pp. 1–33.
145. Torres Guerrero, E.; Vásquez del Mercado, E.; Arenas, R. Infecciones Por Candida Spp En Un Hospital de Segundo Nivel: Datos Clínico-Epidemiológicos y Tipificación. *DermatologíaCMQ* **2014**, *12*.
146. Frías De León, M.G.; Rodríguez Vizcaíno, A.C.; Torres Páez, O.U.; Acosta Altamirano, G.; Martínez Herrera, E. Epidemiological data of candidiasis in a tertiary hospital in the State of Mexico. *Dermatol Rev Mex* **2020**, *64*, 109–114.
147. de la Torre-Saldaña, V.A.; Martínez Velázquez, M.; Reséndiz Sánchez, J. Factores de Riesgo y Epidemiología de La Candidemia En El Hospital Juárez de México. *Med Int Méx* **2014**, *30*, 121–132.
148. Hay, R.J. Superficial Mycoses. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*; Elsevier, 2020; pp. 648–652.
149. Trofa, D.; Gácsér, A.; Nosanchuk, J.D. Candida Parapsilosis, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev* **2008**, *21*, 606–625, doi:10.1128/CMR.00013-08.
150. Calvillo-Medina, R.P.; Mejía-Romero, R.A.; Martínez-Neria, M.; Olalde-Elias, J.J.; Domínguez-Márquez, F. Increase of Non-Albicans Candida Species and Their Antifungal Susceptibility in Intensive Care Unit Patients (Mexico). *SN Compr Clin Med* **2022**, *4*, 67, doi:10.1007/s42399-022-01148-7.
151. Ochoa V, Y.A.; de Bedout, C.; Arango B., K.; Restrepo, Á.; González, Á. Determinación de Las Especies de Candida Que Colonizan El Tracto Inferior En Pacientes Sintomáticos Respiratorios. *Hechos Microbiol* **2012**, *3*, 21–30.
152. Ahmed, N.; Mahmood, M.S.; Ullah, Md.A.; Araf, Y.; Rahaman, T.I.; Moin, A.T.; Hosen, M.J. COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. *Curr Microbiol* **2022**, *79*, 127, doi:10.1007/s00284-022-02824-6.
153. Rodríguez Cerdeira, C.; Martínez Herrera, E.; Carnero Gregorio, M.; López Barcenas, A.; Fabbrocini, G.; Fida, M.; El Samahy, M.; González Cespón, J.L. Pathogenesis and Clinical Relevance of Candida Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. *Front Microbiol* 2020, *11*.
154. Badiiee, P.; Hashemizadeh Alborzi, Z. *Opportunistic Invasive Fungal Infections: Diagnosis & Clinical Management*; 2014; Vol. 139;.
155. Puel, A. Human Inborn Errors of Immunity Underlying Superficial or Invasive Candidiasis. *Hum Genet* **2020**, *139*, 1011–1022, doi:10.1007/s00439-020-02141-7.
156. Carneiro, H.A.; Mavrakis, A.; Mylonakis, E. Candida Peritonitis: An Update on the Latest Research and Treatments. *World J Surg* **2011**, *35*, 2650–2659, doi:10.1007/s00268-011-1305-2.

157. Badiie, P.; Boekhout, T.; Haddadi, P.; Mohammadi, R.; Ghadimi-Moghadam, A.; Soltani, J.; Zarei Mahmoudabadi, A.; Ayatollahi Mousavi, S.A.; Najafzadeh, M.J.; Diba, K.; et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from 10 Tertiary Care Hospitals in Iran. *Microbiol Spectr* **2022**, *10*, doi:10.1128/spectrum.02453-22.
158. Katsipoulaki, M.; Stappers, M.H.T.; Malavia-Jones, D.; Brunke, S.; Hube, B.; Gow, N.A.R. *Candida Albicans* and *Candida Glabrata*: Global Priority Pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2024**, *88*, doi:10.1128/membr.00021-23.
159. Berkow, E.L.; Lockhart, S.R. Fluconazole Resistance in *Candida* Species: A Current Perspective. *Infect Drug Resist* **2017**, *10*, 237–245.
160. Arendrup, M.C.; Patterson, T.F. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *Journal of Infectious Diseases* **2017**, *216*, S445–S451, doi:10.1093/infdis/jix131.
161. Arastehfar, A.; Carvalho, A.; Hong Nguyen, M.; Hedayati, M.T.; Netea, M.G.; Perlin, D.S.; Hoenigl, M. Covid-19-Associated Candidiasis (Cac): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *Journal of Fungi* **2020**, *6*, 1–13.
162. Jamiu, A.T.; Albertyn, J.; Sebolai, O.M.; Pohl, C.H. Update on *Candida Krusei*, a Potential Multidrug-Resistant Pathogen. *Med Mycol* **2021**, *59*, 14–30, doi:10.1093/mmy/myaa031.
163. Gómez-Gaviria, M.; Baruch-Martínez, D.; Mora-Montes, H. Exploring the Biology, Virulence, and General Aspects of *Candida Dubliniensis*. *Infect Drug Resist* **2024**, *Volume 17*, 5755–5773, doi:10.2147/IDR.S497862.
164. Daneshnia, F.; de Almeida Júnior, J.N.; Ilkit, M.; Lombardi, L.; Perry, A.M.; Gao, M.; Nobile, C.J.; Egger, M.; Perlin, D.S.; Zhai, B.; et al. Worldwide Emergence of Fluconazole-Resistant *Candida Parapsilosis*: Current Framework and Future Research Roadmap. *Lancet Microbe* **2023**, *4*, e470–e480, doi:10.1016/S2666-5247(23)00067-8.
165. Govrins, M.; Lass-Flörl, C. *Candida Parapsilosis* Complex in the Clinical Setting. *Nat Rev Microbiol* **2024**, *22*, 46–59, doi:10.1038/s41579-023-00961-8.
166. Rizzato, C.; Poma, N.; Zoppo, M.; Posteraro, B.; Mello, E.; Bottai, D.; Lupetti, A.; Sanguinetti, M.; Tavanti, A. CoERG11 A395T Mutation Confers Azole Resistance in *Candida Orthopsilosis* Clinical Isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2018**, *73*, 1815–1822, doi:10.1093/jac/dky122.
167. Wang, D.; An, N.; Yang, Y.; Yang, X.; Fan, Y.; Feng, J. *Candida Tropicalis* Distribution and Drug Resistance Is Correlated with ERG11 and UPC2 Expression. *Antimicrob Resist Infect Control* **2021**, *10*, 54, doi:10.1186/s13756-021-00890-2.
168. CONAPO Índices de Marginación 2020 Available online: <https://www.gob.mx/conapo/documentos/indices-de-marginacion-2020-284372> (accessed on 16 September 2024).
169. UNDP *Human Development Report 2025 Technical Notes*; 2025;

170. Matkoski, C.; Sharp, S.E.; Kiska, D.L. Evaluation of the Q Score and Q234 Systems for Cost-Effective and Clinically Relevant Interpretation of Wound Cultures. *J Clin Microbiol* **2006**, *44*, 1869–1872, doi:10.1128/JCM.44.5.1869-1872.2006.

## 12 ANEXOS

### Anexo 1

#### Índice de Marginación (IM)

La estimación de cada dimensión del IM se realiza mediante los siguientes porcentajes (CONAPO, 2023) [101,174].

##### Dimensión de **Educación**:

1. Porcentaje de población analfabeta de 15 años o más ( $I_{i1}$ )

$$I_{i1} = \frac{P_i^{analf}}{P_i^{15+} - NE_i^{analf}} \times 100 \quad (1)$$

Donde:

$P_i^{analf}$ : población de 15 años o más analfabeta

$P_i^{15+}$ : población total de 15 años o más

$NE_i^{analf}$ : población de 15 años o más que no especificó su condición de alfabetismo.

2. Porcentaje de población sin educación básica de 15 años o más ( $I_{i2}$ )

$$I_{i2} = \frac{P_i^{SI} + PP_i^{1-6} + PS_i^{1-2}}{P_i^{15+} - NE_i^{analf}} \times 100 \quad (2)$$

Donde:

$P_i^{SI}$ : población de 15 años o más sin instrucción

$PP_i^{1-6}$ : población de 15 años o más con algún grado en educación primaria

$PS_i^{1-2}$ : población de 15 años o más con secundaria o estudios técnicos o comerciales con primaria

$P_i^{15+}$ : población total de 15 años o más

$NE_i^{analf}$ : población de 15 años o más que no especificó su nivel de instrucción

##### Dimensión de **Vivienda**:

1. Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares sin drenaje ni sanitario ( $I_{i3}$ )

$$I_{i3} = \frac{O_i^{sds}}{O_i^t - NE_i^{ds}} \times 100 \quad (3)$$

Donde:

$O_i^{sds}$ : ocupantes de viviendas particulares sin disponibilidad de drenaje ni sanitario

$O_i^t$ : total de ocupantes en viviendas particulares

$NE_i^{ds}$ : ocupantes de viviendas particulares en donde no se especificó la disponibilidad de drenaje ni sanitario

2. Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares sin energía eléctrica ( $I_{i4}$ )

$$I_{i4} = \frac{O_i^{see}}{O_i^t - NE_i^{ee}} \times 100 \quad (4)$$

Donde:

$O_i^{see}$ : ocupantes de viviendas particulares sin disponibilidad de energía eléctrica

$O_i^t$ : total de ocupantes en viviendas particulares

$NE_i^{ee}$ : número de ocupantes de viviendas particulares en donde no se especificó la disponibilidad de energía eléctrica

3. Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares sin agua entubada ( $I_{15}$ )

$$I_{15} = \frac{O_i^{sa}}{O_i^t - NE_i^a} \times 100 \quad (5)$$

Donde:

$O_i^{sa}$ : ocupantes de viviendas particulares sin disponibilidad de agua entubada

$O_i^t$ : total de ocupantes en viviendas particulares

$NE_i^a$ : ocupantes de viviendas particulares en donde no se especificó la disponibilidad de agua entubada.

4. Porcentaje de ocupantes en viviendas particulares con piso de tierra ( $I_{16}$ )

$$I_{16} = \frac{O_i^{pt}}{O_i^t - NE_i^f} \times 100 \quad (6)$$

Donde:

$O_i^{pt}$ : ocupantes de viviendas particulares con piso de tierra

$O_i^t$ : total de ocupantes en viviendas particulares

$NE_i^f$ : ocupantes de viviendas particulares en las que no se especificó el material predominante en pisos

5. Porcentaje de viviendas particulares con hacinamiento ( $I_{17}$ )

Primero para identificar las viviendas con hacinamiento se divide el número de ocupantes, entre el número de cuartos dormitorio de cada vivienda particular. Se consideró que una vivienda presenta hacinamiento si tiene más de 2.5 ocupantes por cuarto dormitorio. Posteriormente se obtiene la sumatoria de viviendas con hacinamiento y se obtiene el promedio en relación con el total de viviendas.

$$I_{17} = \frac{VP_i^h}{VP_i^t - NE_i^{cd}} \times 100 \quad (7)$$

Donde:

$VP_i^h$ : viviendas particulares con hacinamiento

$VP_i^t$ : total de viviendas particulares

$NE_i^{cd}$ : viviendas particulares en donde no se especificó el número de cuartos dormitorio.

Dimensión de **Distribución de la población**:

1. Porcentaje de población en localidades con menos de cinco mil habitantes ( $I_{18}$ )

$$I_{18} = \frac{p_i^{l < 5000}}{P_i^t} \times 100 \quad (8)$$

Donde:

$p_i^{l < 5000}$ : población en localidades con menos de 5000 habitantes

$P_i^t$ : población total

Dimensión de **Ingreso monetario**:

1. Porcentaje de población ocupada con ingresos de hasta dos salarios mínimos ( $I_{19}$ )

$$I_{19} = \frac{p_i^{sm \leq 5000}}{P_i^o} \times 100 \quad (9)$$

Donde:

$p_i^{sm \leq 5000}$ : población ocupada que no recibe ingresos por trabajo o que sólo percibe hasta dos salarios mínimos

$P_i^o$ : total de población ocupada

### Estimación de los **índices de marginación**:

Para estimar los índices de marginación se utilizó un modelo multivariado, el método de distancia  $P_2$  o  $DP_2$  (Pena Traperá), un indicador sintético que agrega la información contenida en un conjunto de indicadores sociales, diseñada para hacer comparaciones interespaciales e intertemporales. Por lo tanto, las unidades geográficas se pueden contrastar por un conjunto completo de indicadores sintetizados en un índice.

La esencia de este método es medir la distancia entre cada área de estudio y una base de referencia.

Se toma como referencia un país teórico que alcanza los peores valores de las variables objeto de estudio o una base de referencia con los “máximos valores observados para todas las variables o mayores valores que ellos; o bien, pueden ser los mínimos valores observados para todas las variables, o menores valores que ellos”. Para permitir la comparación en el tiempo de los indicadores simples, se tomó como referencia la fecha censal 2010 y se determinó el vector base de referencia común en las condiciones ya conocidas de ser igual o inferior al mínimo, es decir, el peor escenario, tanto en las entidades federativas como en los municipios.

El indicador  $DP_2$  nos devolverá las distancias de cada país respecto a ese país teórico de referencia. La definición del indicador es:

$$P_2 = \sum_{i=1}^n \frac{d_{ij}}{\sigma_j} (1 - R_{j,j-1,\dots,1}^2); \text{ con } R_1^2 = 0 \quad (10)$$

Sean

- $d_{ij} = |x_{rj} - x_{*j}|$ , distancia de la  $j$ -ésima variable de la entidad federativa o municipio  $r$  con respecto a la base de referencia  $_*_* x_* = (x_{*1}, x_{*2}, \dots, x_{*n})$ .
- $\sigma_j$  desviación típica de la variable  $j$
- $R_{j,j-1,\dots,1}^2$ , el Coeficiente de Determinación en la Regresión del indicador parcial  $j$  con respecto a los otros indicadores  $(j-1, j-2, \dots, 1)$ .
- $(1 - R_{j,j-1,\dots,1}^2)$ , es el factor corrector que evita la duplicidad, al eliminar la información parcial de los indicadores ya contenidos en los indicadores precedentes.

Con la obtención del IM mediante el método  $DP_2$ , los valores se clasifican en 5 categorías ordinales con el método de Dalenius y Hodges (1959), para obtener el grado de marginación.

## Anexo 2

### Índice de Desarrollo Humano

De acuerdo con los ajustes para el cálculo del IDH municipal en México, se describe a continuación la metodología aplicada:

El primer paso es establecer los valores mínimos y máximos para la creación de los *índices de dimensión*, a partir de referentes internacionales.

Valores máximos y mínimos de los indicadores del índice de Desarrollo Humano (IDH). Tomado de Human Development Report 2025 technical notes [175].

Dimensión	Indicador	Mínimo	Máximo
Salud	Esperanza de vida (años)	20	85
Educación	Años esperados de escolaridad	0	18

	Años promedio de escolaridad	0	15
<b>Nivel de vida/ingresos</b>	INB per cápita (PPA 2015)	100	75,000

Se establece como mínimo una esperanza de vida de 20 años, basado en evidencia histórica que ningún país en el siglo XX tuvo una esperanza de vida de menos de 20 años. El máximo de esperanza de vida es de 85 debido a los avances médicos y mejora de las condiciones de vida.

El mínimo de 0 años en educación, debido a que las sociedades pueden subsistir sin educación formal. El máximo de años esperados de escolaridad en 18, equivalente a la obtención de maestría en la mayoría de los países y el máximo de 15 años promedio de escolaridad proyectado para el 2025.

Debido a la considerable cantidad de producción no medida de subsistencia y no de mercado en economías cercanas al mínimo, que no se refleja en los datos oficiales, el valor mínimo del ingreso nacional bruto (INB) per cápita se establece en 100 dólares. El máximo se fija en 75.000 dólares per cápita, pues se ha demostrado que prácticamente no se obtienen ganancias en el desarrollo y el bienestar humanos con ingresos anuales superiores.

Una vez definidos los valores mínimo y máximo, se calculan los índices de dimensión (salud, educación e ingresos) con la siguiente formula:

$$\text{Índice de dimensión} = \frac{\text{valor actual} - \text{valor mínimo}}{\text{valor máximo} - \text{valor mínimo}} \quad (11)$$

El cálculo del **índice de educación** para cada municipio se mide mediante el promedio de dos indicadores, años promedio de escolaridad y años esperados de escolaridad. La fuente de datos se obtiene de la Encuesta Intercensal de INEGI (2020):

1. *Años esperados de escolaridad (AEE)* para personas de 6 a 24 años. Se obtiene a través de la sumatoria de la tasa de matriculación de las personas de cada edad, para cada municipio. Y se aplica la ecuación 12:

$$\text{Índice de años esperados de escolaridad} = \frac{AEE - 0}{18 - 0} \quad (12)$$

2. *Años promedio de escolaridad (APE)* para personas de 25 años en adelante. A partir del último grado de estudios (1°, 2°...) y la escolaridad (primaria, secundaria...) de las personas, se genera una nueva variable de *años de escolaridad*. Posteriormente se calcula los *años promedio de escolaridad* por municipio para las personas de 25 años en adelante. El índice de años promedio de escolaridad se obtiene con la ecuación 13:

$$\text{Índice de años promedio de escolaridad} = \frac{APE - 0}{15 - 0} \quad (13)$$

A partir de los valores del *índice de años esperados de escolaridad (IAEE)* y el *índice de años promedio de escolaridad (IAPE)*, se calcula el índice de educación (IE), aplicando la ecuación 14.

$$IE = \frac{IAEE + IAPE}{2} \quad (14)$$

El **índice de ingreso** se obtiene mediante el Ingreso total per cápita de cada municipio (ITPC), ajustado por el Ingreso Nacional Bruto (INB) y la Paridad de poder adquisitivo (PPA), expresado en dólares (EE.UU). Este índice se basa en tres fuentes de información adicionales: el índice Nacional Bruto (INB) de México a precios constantes, el indicador de la Paridad de Poder Adquisitivo (PPA) y los valores mensuales del Índice Nacional de Precios al consumidor (INPC).

A continuación, se explica de manera breve los pasos a seguir:

1. Transformación del ICTPC (Ingreso Corriente Total Per Cápita Mensual, en peso, proporcionado por CONEVAL) a precios constantes.
2. Cálculo del ITPC anual. Ya que estos datos son mensuales, se multiplica por los 12 meses.
3. Se estima el factor de ajuste de ITPC con el Ingreso Nacional Bruto (INB). Se obtiene INB para 2015 y se convierte a pesos de dic. 2015, de cada municipio multiplicado por su población.
4. Ajuste del ITPC con el INB. El ajuste del ITPC se hace multiplicando el ITPC anual, a pesos de diciembre de 2015, por el factor de ajuste calculado en el paso anterior.
5. Ajuste con el PPC. A fin de hacer comparables los valores del ITPC, con los parámetros de referencia internacionales, el penúltimo paso es convertir el ITPC a dólares PPC. Esto se hace multiplicando el ITPC, obtenido en el paso 4, por el PPC. El indicador resultante es el ITPC ajustado.
6. Índice de Ingreso. A partir de la estimación del ITPC ajustado por inflación, INB y PPC, el Índice de Ingreso se calcula conforme a la fórmula 15:

$$\text{índice de ingresos} = \frac{\ln(\text{ITPC ajustado}) - \ln(100)}{\ln(75,000) - \ln(100)} \quad (15)$$

El **índice de salud** a nivel municipal se calcula con valores de la Tasa de Mortalidad Infantil (TMI) para menores de un año de edad por cada mil nacidos vivos (proporcionado por CONAPO). Esta estimación se realiza como una aproximación de la esperanza de vida al nacer (EVN) que utiliza el PNUD mundial para cada país. Este cálculo sigue cuatro pasos:

1. Calcular el Índice de Salud nacional ( $IS_n$ ) tomando los referentes internacionales de máximo y mínimo, conforme a la fórmula 16:

$$\text{índice de Salud nacional} = \frac{EVN_{nacional} - 20}{85 - 20} \quad (16)$$

De acuerdo con PNUD en 2015, la esperanza de vida al nacer en México fue de 77 años.

2. Cálculo del *Valor máximo* a partir de la Tasa de supervivencia infantil. En este paso, se expresa la TMI en términos de supervivencia infantil y se calcula el valor máximo de referencia internacional:

$$\text{Valor máximo de supervivencia infantil} = 1 - \frac{\text{Valor mínimo de TMI}}{1000} \quad (17)$$

Donde:

- Valor máximo de supervivencia infantil es el referente internacional.
  - Valor mínimo de TMI es igual a 1.7, para 2015 y corresponde a Islandia
3. Estimación de la *Supervivencia infantil nacional* ( $SI_n$ ) a partir del promedio ponderado de la *supervivencia infantil municipal* tomando en cuenta 2457 municipios. En este paso se utiliza la fórmula 18:

$$SI_n = \sum_{m=1}^{2457} SI_m \frac{\text{población}_m}{\text{población}_n} \quad (18)$$

Donde:

La *supervivencia infantil municipal* ( $SI_m$ ) se estima a partir de la tasa de mortalidad infantil municipal como:

$$SI_m = \frac{TMI_m}{1000} \quad (19)$$

4. Estimación del valor mínimo a partir de la Tasa de supervivencia infantil. Se utiliza la fórmula 20.

$$IS_n = \frac{SI_n - \text{Valor mínimo de la SI}}{\text{Valor máximo de la SI} - \text{Valor mínimo de la SI}} \quad (20)$$

Donde:  $IS_n$  es el índice de salud nacional

Y se despeja para obtener el valor mínimo:

$$\text{Valor mínimo de la supervivencia infantil} = \frac{SI_n - (IS_n * \text{Valor máx de supervivencia inf})}{1 - IS_n} \quad (21)$$

5. Con la información de los valores máximos y mínimos de la supervivencia infantil, el último paso es calcular el Índice de Salud municipal:

$$IS_m = \frac{SI_m - \text{valor mínimo de la } SI_m}{\text{Valor máximo de la } SI_m - \text{Valor mínimo de la } SI_m} \quad (22)$$

Donde:

- El Valor máximo de la SI es el referente igual a .9983
- El Valor mínimo de la SI es el referente igual a .8805

Finalmente se calcula el *Índice de Desarrollo Humano Municipal* que es igual a la media geométrica de sus tres componentes:

$$IDH = (\text{Índice de Educación} * \text{Índice de Ingreso} * \text{Índice de Salud})^{1/3} \quad (23)$$

## Anexo 3

### Posgrado en ciencias ambientales

#### Laboratorio de Micología del Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

**Autor: Karen del Carmen Morales Ramírez**

Se realizará una investigación de tesis doctoral que lleva por título "Determinantes sociales de la salud involucradas en la candidiasis causada por especies emergentes en Puebla" bajo la dirección del D.C. Ricardo Munguia Pérez. El estudio tiene como objetivo evaluar los determinantes sociales de la salud (DSS) relacionadas con la candidiasis causada por especies emergentes en diferentes muestras poblacionales de Puebla-Pue.

#### Consentimiento informado:

Los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales y propiedad del sujeto que actúa como paciente, y en ningún caso se podrán hacer públicos por los investigadores que realizaron la toma de muestras, sin previa autorización expresa y escrita del paciente.

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma de consentimiento. \_\_\_\_\_

Te agradecemos responder con la mayor sinceridad posible. No hay respuestas correctas ni incorrectas.

Sugerimos leer las preguntas con detenimiento

Muchas gracias por tu colaboración

## Anexo 4

### Encuesta socioeconómica

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: \_\_\_\_\_

Talla (m) \_\_\_\_\_

Peso (kg) \_\_\_\_\_

¿Presenta alguna comorbilidad? (especificar) \_\_\_\_\_

¿Ha presentado alguna infección en los últimos 10 días? \_\_\_\_\_

¿Está bajo algún tratamiento farmacológico? \_\_\_\_\_ ¿cuál? \_\_\_\_\_

Frecuencia de alimentación alta en carbohidratos (harinas, pan dulce, pastas, pizza, antojitos, refrescos, jugos etc.): Frecuentemente (4 o más veces por semana) \_\_\_\_, A veces (3 o menos veces por semana) \_\_\_\_, Casi nunca o nunca \_\_\_\_ (marque con una X)

Presenta caries: Si \_\_\_\_, No \_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
Estado Municipio Colonia

Ocupación: \_\_\_\_\_

¿Cuenta con algún tipo de seguridad social (IMSS, ISSSTE, etc.)? \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

¿Cuenta en su vivienda con? (si / no, cantidad)

- Energía eléctrica \_\_\_\_\_
- Drenaje \_\_\_\_\_
- Piso de tierra \_\_\_\_, cemento \_\_\_\_, mosaico \_\_\_\_, otro (especificar) \_\_\_\_\_
- Sanitario \_\_\_\_\_
- Suministro de agua potable \_\_\_\_\_
- Internet \_\_\_\_\_
- Computadora \_\_\_\_\_ ¿Cuántas? \_\_\_\_\_
- Televisores o pantallas \_\_\_\_\_ ¿Cuántas? \_\_\_\_\_
- N° de focos \_\_\_\_\_

- N° de personas en su vivienda \_\_\_\_\_ N° de habitaciones (dormitorios) \_\_\_\_\_  
 ¿Sabe leer y escribir? \_\_\_\_\_  
 ¿Cuál es su grado máximo de estudios? \_\_\_\_\_  
 Promedio de GASTOS EN EL HOGAR al mes (Incluye: alimentos y bebidas; transporte y comunicaciones; vivienda y servicios; cuidados personales; educación y esparcimiento; limpieza y cuidados de la casa; salud; vestido y calzado; transferencia de gastos): \_\_\_\_\_

Sugerimos leer las indicaciones con detenimiento

#### Indicaciones de la toma de muestra

Depositar una muestra de la primera saliva del día en cada una de las placas proporcionadas sin tocar con los dedos el interior y los bordes.

- El paciente puede realizar su rutina alimentaria y de limpieza bucal normal la noche previa.
- El paciente no deberá tomar agua ni comer o cepillarse los dientes antes de depositar la muestra.
- Al depositar la muestra en las placas se recomienda que sea en un tiempo breve (lo más rápido posible), ya que mantener abiertas las placas por un tiempo prolongado puede contaminar el medio de cultivo.
- Con el hisopo proporcionado (sin tocar la punta de algodón con los dedos) realizar el estriado en cada una de las placas, de igual manera se recomienda hacerlo en un tiempo breve.

## Anexo 5

Análisis de la calidad de las muestras de heridas						
Calidad de las células a 10X por campo						
Células epiteliales escamosas (-)						
		0	-1	-2	-3	
PMNs	0	3	0	0	0	Valor Q
	1	3	0	0	0	
	2	3	1	0	0	
	3	3	2	1	0	

0= no células

1= 1 - 9 células

2= 10 - 24 células

3= > 24 células

PMNs= células polimorfonucleares

Tomado de: Matkoski et al., 2006.

## Anexo 6

Métodos de identificación de 90 aislados de levaduras de pacientes del hospital de 3er nivel.

N° de ID	BD Phoenix	CHROMagar	Clamidoconidios	Tubo germinal	Termotolerancia	PCR (pb)	Secuenciación	ID FINAL
1	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
2	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
6	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
7	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
8	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	Negativo	Negativo	Negativo			<i>C. dubliniensis</i>
9	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	Negativo	Negativo	Negativo			<i>C. dubliniensis</i>
10	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
11	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>

12	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
13	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
15	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
18	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
19	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
20	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
21	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
26	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
28	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
29	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
30	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
31	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
33	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
34	<b><i>N. glabratus</i></b>	<i>P. kudriavzevii</i>						<i>N. glabratus</i>
35	<b><i>N. glabratus</i></b>	<i>P. kudriavzevii</i>						<i>N. glabratus</i>
36	<b><i>N. glabratus</i></b>	<i>P. kudriavzevii</i>						<i>N. glabratus</i>
37	<i>C. dubliniensis</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
38	<b><i>C. dubliniensis</i></b>	<i>C. tropicalis</i>						<i>C. dubliniensis</i>
39	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
40	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>P. kudriavzevii</i>
41	<i>C. melibiosica</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>
42	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
43	<i>C. kefyri</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>
45	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
46	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
47	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
48	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
49	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Negativo	Negativo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
50	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
51	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
52	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
53	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
54	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
55	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>P. kudriavzevii</i>
56	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
1b	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida sp</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
2b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
3b	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>P. kudriavzevii</i>						<i>P. kudriavzevii</i>
4b	<i>C. albicans</i>	<i>Candida sp</i>	Positivo	Negativo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
5b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
6b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	Positivo	Negativo	Positivo	<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>

7b	<i>C. albicans</i>	<i>P. kudriavzevii</i>	Negativo	Negativo	Positivo	<i>N. glabratus</i> (1000)	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
8b	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
9b	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
10b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
11b	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>P. kudriavzevii</i>						<i>P. kudriavzevii</i>
12b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
13b	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>P. kudriavzevii</i>	<i>P. kudriavzevii</i>
14b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
15b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
16b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
17b	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>
18b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	Negativo	Negativo	Positivo	<i>N. glabratus</i> (1000)	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>
19b	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
20b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
21b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
22b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
23b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
24b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo	Positivo	<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>
25b	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida sp</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
26b	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>						<i>C. tropicalis</i>
27b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
28b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
29b	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>						<i>C. tropicalis</i>
30b	<i>Candida sp</i>	<i>Candida sp</i>						<i>Candida sp</i>
31b	<i>N. glabratus</i>	<i>P. kudriavzevii</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
32b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
33b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
34b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
35b	<i>C. albicans</i>	<i>N. glabratus</i>	Negativo	Negativo	Positivo	<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
36b	<i>C. tropicalis</i>	<i>N. glabratus</i>				<i>N. glabratus</i> (1000)		<i>N. glabratus</i>
37b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
38b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
39b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
40b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
41b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
42b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
43b	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
44b	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida sp</i>				<i>C. albicans</i> (850)	<i>C. orthopsilosis</i>	<i>C. orthopsilosis</i>
45b	<i>N. glabratus</i>	<i>N. glabratus</i>						<i>N. glabratus</i>
46b	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Positivo	Positivo	Positivo			<i>C. albicans</i>
47b	<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida sp</i>				<i>C. albicans</i> (850)		<i>C. albicans</i>

## Anexo 7

Distribución de pacientes por grupo etario y tipo de candidiasis, diferenciada por sexo (F: femenino; M: masculino). Los valores se expresan como número de casos (N) y porcentaje relativo (%).

Variables	Sexo		
	F n=53	M n=35	N (%) N=88
<b>Edad</b>	42.7±19.9	51.88±16.1	46.39±18.9
13-19	6	2	8 (9.09)
19-29	9	0	9 (10.23)
29-39	10	3	13 (14.77)
39-49	7	10	17 (19.32)
49-59	10	9	19 (21.59)
≥60	11	11	22 (25.00)
<b>Tipos de Candidiasis</b>			
Balanitis	-	1	1 (1.13)
Candidemia	-	2	2 (2.27)
Candidiasis cutánea	1	3	4 (4.54)
Candidiasis invasiva	5	4	9 (10.22)
Candidiasis vulvovaginal	13	-	13 (14.77)
Infección en vías respiratorias	7	10	17 (19.31)
Infección del tracto urinario	27	15	42 (47.72)

### Figura suplementaria 1

El árbol filogenético se construyó utilizando secuencias obtenidas de la amplificación de la región ITS1-5.8S-ITS2 del ADNr a través del método de máxima verosimilitud utilizando el modelo general de tiempo reversible, con el programa MEGA X. Los valores de soporte de bootstrap se muestran en los nodos.



