

ARTÍCULOS ORIGINALES

LAZPRIMT GRUPO MÉDICO S.A. PUEBLA, MÉXICO
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Candidiasis oral en pacientes seropositivos al VIH y casos SIDA. Aspectos clínicos, micológicos y terapéuticos

Dra. Luz Marina Prieto Santa Anna,¹ Dra. María Teresa Illnait Zaragoza,² Dra. Edna G. Ramos Rodallegas,³ Dr. Bonfilio Lazcano Herrero,¹ Dra. Norma Márquez Sánchez,⁴ Dra. Nereyda Cantelar de Francisco,⁵ Dr. Julián Manzur Katriba⁶ y Dr. Gerardo Martínez Machín⁷

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo para conocer aspectos clínicos y micológicos de la candidiasis oral, incluido un ensayo terapéutico para 4 drogas, 2 tópicos (clotrimazol y nistatina) y 2 sistémicas (itraconazol y ketoconazol), entre marzo de 2003 y junio de 2004, a un total de 97 pacientes adultos infectados por el VIH. La edad promedio fue de 34,97 años con franco predominio del sexo masculino y de una conducta heterosexual como tendencia. Prevalció la forma de presentación clínica pseudomembranosa, 93,8 % de los casos, con síntomas acompañantes (dolor, sensación de quemazón y dificultad para deglutir) y lesiones extensas. *Candida albicans* fue la especie más frecuente aislada tanto en los exudados iniciales (92 %) como en los realizados al finalizar los esquemas de tratamiento, en los pacientes que no alcanzaron la cura micológica (89,4 %). Los tratamientos fueron exitosos desde el punto de vista clínico, en 91,8 % de los casos con mejoría o remisión total de síntomas y signos, y 51,6 % de curas micológicas. No existieron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas clínica y micológica obtenidas frente a los tratamientos tópicos al compararlos con los sistémicos. Lo anterior permitió recomendar una mayor utilización de los tratamientos locales, en la población estudiada, por los beneficios que estos tienen para los pacientes.

Palabras clave: Candidiasis oral, VIH/SIDA, *Candida albicans*, ensayo terapéutico, clotrimazol, nistatina, itraconazol, ketoconazol.

Las infecciones originadas por las especies del género *Candida* son causa importante de morbilidad y en menos cuantía de mortalidad en los pacientes seropositivos al VIH o casos SIDA

(VIH+/SIDA). Esta enfermedad está reconocida como la infección micótica oportunista más frecuente en esa población y aunque puede adoptar diferentes formas clínicas, tiene como prototipo de

¹ Máster en Medicina Tropical. Doctores en Medicina. LAZPRIMT Grupo Médico S.A. Puebla, México

² Máster en Bacteriología. Especialista de II Grado en Microbiología. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). Ciudad de La Habana, Cuba.

³ Doctora en Medicina. Centro de Información, Atención y Capacitación en VIH/ SIDA (CISIDA) Puebla, México.

⁴ Máster en Psicología Clínica. Psicóloga. Centro de Información, Atención y Capacitación en VIH/ SIDA (CISIDA) Puebla, México.

⁵ Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Microbiología. Profesora Titular. Investigadora Titular. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁶ Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Titular. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁷ Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

sus manifestaciones la localización orofaríngea. La casi totalidad de estos pacientes están colonizados y entre 75 y 90 % desarrollan al menos un episodio de candidiasis oral en la evolución de su enfermedad de base.¹

Entre las diferentes formas de presentación de la candidiasis oral, la pseudomembranosa y la eritematosa se reportan internacionalmente como las más frecuentes, aunque se describen otras como la hiperplásica, la queilitis angular y la mixta o multifocal.²

La prevalencia casi absoluta de *Candida albicans* y la ausencia de resistencia a los antimicrobóticos que caracterizaban los estudios de candidiasis oral va cediendo terreno a la aparición de cepas menos sensibles y adicionalmente, otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* se reportan, con frecuencia creciente, como patógenos oportunistas en la cavidad oral.³

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), con la marcada reducción en la carga viral y el incremento de la cantidad de linfocitos T CD4⁺ que genera, ha disminuido mucho la incidencia de las infecciones oportunistas en los pacientes SIDA. Sin embargo, el elevado número de pacientes sin posibilidades de acceder a esos tratamientos, particularmente en países en desarrollo, que son a su vez los que concentran el mayor número de casos VIH+/SIDA, unido a la aparición de resistencia a las drogas antivirales y a un diagnóstico tardío de la enfermedad de base, son aspectos que contribuyen a que las infecciones oportunistas en general y la candidiasis orofaríngea en particular, persistan como un problema importante de salud en esta población.⁴

En cuanto al tratamiento específico, se recomienda que sea inicialmente tópico y en casos graves o resistentes, se combine con drogas sistémicas. Sin embargo, en la práctica, el uso de estas últimas va sustituyendo a los primeros aun en casos en que su uso no se justifica o con riesgos no siempre bien valorados. Esto ocurre, en no pocas ocasiones, siguiendo recomendaciones de expertos que no siempre se adaptan a las realidades de los países en desarrollo.⁵

El presente trabajo tuvo como objetivo conocer aspectos clínicos, las especies más involucradas frecuentemente como agentes etiológicos, así como, la comparación de la respuesta a tratamientos tópicos o sistémicos, mediante confirmación

microbiológica, en un grupo de pacientes VIH/ /SIDA con candidiasis oral, en el estado de Puebla, México.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo terapéutico a ciegas para el evaluador, para 4 drogas, 2 tópicos y 2 sistémicas, entre marzo de 2003 y junio de 2004, a un total de 102 pacientes VIH+/SIDA. Durante el desarrollo del estudio fallecieron 5, quedando finalmente la muestra constituida por 97 pacientes.

Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión siguientes:

- Paciente adulto de cualquier sexo.
- Lesión sugestiva de candidiasis oral.
- Ausencia de tratamiento antimicrobótico en el mes previo al estudio.
- Ausencia de tratamiento antirretroviral.
- Cultivo micológico positivo.
- Consentimiento informado de participar en el estudio.

Evaluación inicial: todos los pacientes que asistieron a la consulta de seguimiento de CISIDA (Centros de Información, Atención y Capacitación en VIH/ SIDA, existentes en los diferentes estados mexicanos, donde se realiza el pesquijaje de los casos sospechosos y se les ofrece atención médica y psicológica a los pacientes con SIDA), Puebla, fueron interrogados y examinados por el médico que realiza habitualmente esa actividad, para conocer sobre los síntomas acompañantes, las características y extensión de las lesiones (reflejadas en un diagrama de la cavidad oral) y la forma clínica de presentación; todo fue recogido en sus historias clínicas en un modelo diseñado para tales propósitos, junto con otros datos demográficos.

Las formas clínicas a considerar fueron definidas según la clasificación propuesta por Samaranayake y modificada por Axell y otros⁶ y la extensión de las lesiones fueron valoradas como:

Extensas: más de un sitio afectado o más de 50 % del dorso de la lengua.

Localizadas: un solo sitio afectado o menos de 50 % del dorso de la lengua.

Estudio microbiológico: una vez concluido el examen físico, se procedió a muestrear las lesiones orales mediante hisopado. En todos los casos se tomaron 2 hisopos (uno para examen directo con KOH 10 % y otro para cultivo). Los cultivos se realizaron en placas con agar dextrosa de Sabouraud suplementado con cloranfenicol, que fueron incubadas a 30 °C por un período no mayor de 5 d. Los aislamientos obtenidos fueron enviados al Laboratorio de Referencia en Micología, del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) en La Habana, para su identificación final.

Tratamientos: cada paciente fue asignado a un esquema de tratamiento al azar para lo cual, se preparó un listado aleatorio. Todos los medicamentos fueron envasados en frascos idénticos con las instrucciones en su interior, de manera que el médico de asistencia no pudiera conocer qué esquema le fue asignado. Un monitor designado para el estudio, realizó las aclaraciones necesarias a los pacientes, en caso de dudas. El listado de distribución quedó en sobre sellado, en poder de la responsable del Servicio de CISIDA hasta que finalizó el estudio.

Los esquemas de tratamiento a comparar fueron los normalmente utilizados en CISIDA⁷ (dosis, duración y medicamentos). Solo el clotrimazol, por no formar parte de los esquemas que normalmente utiliza esa institución, fue incluido basándose en la experiencia reportada en el IPK.

Esquemas de tratamientos tópicos:

Nistatina (100 000 U, tabletas vaginales). Disolver en la boca 2 tabletas/8 h x 14 d. Clotrimazol (100 mg tabletas vaginales). Disolver en la boca 1 tableta/12 h x 14 d.

Esquemas de tratamientos sistémicos:

Ketoconazol (tabletas de 200 mg) 1 tableta/12 h x 14 d.

Itraconazol (tabletas de 100 mg) 1 tableta al día x 14 d.

Evaluación final: la totalidad de los pacientes fueron reevaluados 4 d después de finalizados los esquemas de tratamiento, por el mismo clínico que los valoró inicialmente, quien estableció la evolución clínica sobre la base de los criterios siguientes:

Cura total: desaparición clínica de todas las lesiones y síntomas acompañantes.

Notable mejoría: desaparición de los síntomas y de más de 75 % de extensión en las lesiones. Moderada mejoría: presencia de algún síntoma asociado, de los descritos inicialmente o menos de 75 % de curación de las lesiones, o ambos. Sin mejoría: cuando no se evidencia mejoría o se intensifica.

La distribución final de los pacientes en los grupos de tratamientos fue la siguiente:

Tratamientos tópicos: nistatina: 24 pacientes, clotrimazol: 24 pacientes.

Tratamientos sistémicos: ketoconazol: 23 pacientes, itraconazol: 26 pacientes.

Estudios micológicos: la identificación de las especies se realizó siguiendo el flujo general de identificación establecido en el laboratorio de Micología del IPK.⁸ *C. albicans* se identificó por su capacidad de producir tubo germinativo y clamidosporas. Las especies tubo germinativo negativo se identificaron utilizando el sistema API 20 AUX y la diferenciación presuntiva entre *C. albicans* y *C. dubliniensis* se realizó mediante estudios de su potencialidad para crecer a 45 °C y su patrón de asimilación de xilosa y a metil-D-glucosida en el mismo sistema API.⁹

Análisis estadístico

Se utilizó análisis univariado con media aritmética y desviación estándar en variables cuantitativas y el porcentaje en variables categóricas. Se utilizó análisis bivariado para relacionar 2 variables entre sí utilizando la prueba de chi-cuadrado en variables cualitativas. Para comparar más de 2 medias aritméticas se utilizó la prueba de análisis de varianza de un factor. En ambas se utilizó un nivel de significación de 5 %.

RESULTADOS

El total de los pacientes tuvo un promedio de edad de 34,97 años, distribuidos en 21 del sexo femenino y 76 del masculino. De ellos 42 tenían pareja estable. La tendencia sexual predominante fue la heterosexual con 56,7 %, seguida de la homosexual en 24,7 % y la bisexual en 18,5 %.

En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes por grupos de tratamiento.

TABLA 1. Características de los pacientes por tipo de tratamiento realizado

Características	Grupos de tratamientos				Prueba ANOVA y chi-cuadrado
	Tópicos		Sistémico		
	Nistatina n = 24	Clotrimazol n = 24	Ketoconazol n = 23	Itraconazol n = 26	
Edad					
Promedio	35,79	35,67	34,52	34,77	F = 0,0813; p > 0,05
Desviación estándar	13,240	12,737	9,125	7,665	
Mínimo	23	20	23	22	
Máximo	82	68	51	50	
Sexo					
Masculino %	70,8	87,5	73,9	80,8	X ² = 2,341; p > 0,05
Femenino %	29,2	12,5	26,1	19,2	
Episodio de candidiasis al recibir el tratamiento					
Primer episodio %	29,2	45,9	43,5	30,8	X ² = 3,225; p > 0,05
De 2 a 4 episodios %	50,0	33,3	39,1	53,8	
5 episodios o más %	20,8	20,8	17,4	15,4	

La edad promedio en los grupos de tratamiento osciló entre 34 y 35 años, con edades mínimas alrededor de 20-23 años y máximas entre 50-82. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas, considerándose los grupos homogéneos en cuanto a la edad.

En todos los grupos de tratamiento el sexo predominante fue el masculino. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sexo por tipos de tratamiento, siendo por tanto homogéneos los grupos para esta variable.

La cantidad de episodios de candidiasis al recibir el tratamiento presentó algunas diferencias en los grupos de tratamiento, sin embargo estas no fueron estadísticamente significativas.

La gran mayoría de los pacientes presentó forma pseudomembranosa que se distribuyó uniformemente entre los 4 grupos de tratamiento (tabla 2).

La mayoría de los pacientes fue sintomática, 3 de cada 5 presentaron esa condición, refiriendo entre otros síntomas: dolor, ardor y dificultad para la ingestión. El área afectada extensa predominó sobre la localizada en el total de pacientes. No obstante, en los pacientes asintomáticos la lesión localizada fue la predominante y lo inverso sucedió en los sintomáticos (tabla 3). Sin embargo, la muestra fue insuficiente para demostrar significación estadística en las diferencias observadas, X² = 0,5050; p > 0,05.

TABLA 2. Total de pacientes según forma clínica de la candidiasis

Forma clínica	Pacientes	Porcentaje
Pseudomembranosa	91	93,8
Eritematosa	2	2,1
Mixta	4	4,1
Total	97	100,0

TABLA 3. Total de pacientes por manifestaciones clínicas y área afectada por candidiasis

Área afectada	Asintomáticos		Sintomáticos		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Extensa	17	45,9	33	55	50	1,6
Localizada	20	54,1	27	45	47	8,4
Total	37	38,1*	60	61,9*	97	100,0

* Porcentaje calculado del total de la fila. El resto de los porcentajes calculados del total de las columnas.

En la figura se muestra el resultado de los cultivos iniciales de las lesiones orales de los 96 pacientes involucrados en el estudio; 92 % de los pacientes tenían *Candida albicans* y 8 % otras especies de *Candida*. El análisis de las especies identificadas al finalizar los tratamientos, en los 47 pacientes que no alcanzaron la cura micológica, demostró que 89,4 % de estas fueron *C. albicans* y que en 5 pacientes las especies iniciales (4 *C. albicans* y 1 *Candida* sp.) fueron reemplazadas por otras diferentes (*C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilopsis* y *C. albicans*).

■ *Candida albicans* (92,1 %) ■ *Candida no albicans* (7,9 %)

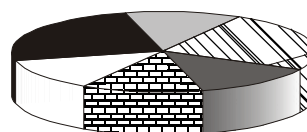
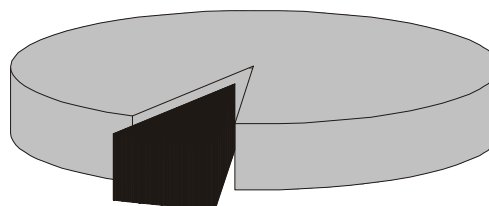


Fig. Distribución de las cepas encontradas según las especies en los aislamientos previos al tratamiento.

▨ *C. tropicalis* ▩ *C. utilis* ■ *Candida sp.*
 ■ *C. glabrata* □ *C. parapsilosis* ■ *C. lusitanae*

TABLA 4. Distribución de los pacientes por resultados clínico y micológico según tratamiento utilizado

Resultados	Tópicos		Sistémicos		Total de pacientes n= 97	Prueba chi-cuadrado
	nistatina n = 24	clotrimazol n = 24	ketoconazol n = 23	litraconazol n = 26		
Clínicos						
Remisión total %	12,5	25,0	21,7	15,4	18,6	X ² = 3,072; p> 0,05
Notable mejoría %	50,0	37,5	43,6	42,3	43,3	
Moderada mejoría %	25,0	29,2	30,4	34,6	29,9	
Igual o peor %	12,5	8,3	4,3	7,7	8,2	
Micológico (cultivo)						
Negativo %	50,0	58,3	56,6	42,3	51,6	X ² = 1,582; p> 0,05
Positivo %	50,0	41,7	43,4	57,7	48,4	

Los tratamientos fueron exitosos desde el punto de vista clínico (tabla 4), con remisión total de los síntomas y signos o mejoría notable o moderada en 91,8 % de los pacientes. Por tipo de tratamiento no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. En efecto, en los tratamientos tópicos se obtuvo 87,5 % de éxito en remisión de síntomas o mejoría con nistatina y con el clotrimazol 91,7 %. Con los tratamientos sistémicos se obtuvo éxito en remisión de síntomas o mejoría en 95,7 % de los pacientes con ketoconazol y 92,3 % con itraconazol. Por orden de porcentaje de mejoría o remisión total de síntomas la efectividad de los medicamentos fue: ketoconazol, itraconazol, clotrimazol y nistatina.

El resultado micológico denotó que la mayoría tuvo cultivo negativo al final del tratamiento y no

se observaron diferencias significativas entre los tratamientos empleados. Los tratamientos tópicos presentaron 50 % de cultivo negativo en la nistatina y 58,3 % con el clotrimazol. Con los tratamientos sistémicos se obtuvo 56,6 % con ketoconazol y 42,3 % con el itraconazol. Por orden de negativización del cultivo, la efectividad de los antimicóticos fue clotrimazol, ketoconazol, nistatina e itraconazol.

DISCUSIÓN

La relación entre la candidiasis bucal y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es tal, que esa afección se considera un importante marcador

de progresión de la infección viral. Con la evolución de la enfermedad de base, se incrementan de manera considerable la recurrencia y la recidiva de los episodios de candidiasis orofaríngea. Lo anterior, obliga a la administración reiterada de antifúngicos e incluso, en ocasiones, a su prescripción profiláctica. Esa utilización frecuente e inevitable de los antifúngicos, con el riesgo de aparición de cepas resistentes y de episodios clínicos refractarios que genera, son un estímulo al desarrollo de estudios locales que permitan conocer, para una población dada, la capacidad de resolución de los episodios clínicos de las diferentes drogas disponibles.¹⁰

En el período 1995-2003 se reportaban en el estado de Puebla, 1 122 casos seropositivos al VIH. En todo el país, la distribución por sexo y edad, de los casos adultos acumulados al cierre de 2005, fue de 83,2 % para el masculino y de 16,8 % para el femenino y el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 15 y 45 años con 78,8 % de los casos. Por categoría de transmisión, en 2003, año en que se desarrolla este trabajo, la distribución reportada por el Consejo Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA fue de 56,3 % en heterosexuales, 24,8 % en homosexuales y de 18,8 % en bisexuales. Los datos referidos permiten afirmar que las características demográficas generales (edad promedio, sexo y tendencias sexuales) de la población objeto de estudio se correspondió con las de la población afectada por VIH+/SIDA en México y su distribución (tabla 1) fue homogénea entre los 4 grupos de tratamiento.¹¹

Entre los aspectos clínicos de mayor interés, es de destacar, el franco predominio de la forma pseudomembranosa en esta casuística (94 %), lo que la diferencia de reportes en los cuales predomina, o tiene elevado porcentaje de presentación, la forma eritematosa;^{2,12} pero coincide con otros en los que es esta la forma de presentación predominante.^{13,14} De particular interés resulta un trabajo, de *Sánchez-Vargas* y otros, realizado recientemente en México, que reporta 2,6 % de los casos con la forma eritematosa, 10,5 % de la mixta (eritematosa + pseudomembranosa) y 84,2 % con la pseudomembranosa; y hace referencia a un trabajo previo, en la misma población, con 97,4 % de prevalencia para esta

última forma de presentación.¹⁵ Lo anterior sugiere la posible existencia de variaciones regionales en la forma de presentación de la candidiasis oral.

Como se aprecia en la tabla 3, 38,1 % de los casos no refirió síntomas acompañantes y de los sintomáticos (dolor, ardor y dificultad para la ingestión), la mayoría tenían lesiones extensas. La candidiasis oral suele evolucionar con escasos síntomas y cuando están presentes, predominan los referidos en esta casuística.^{1,5}

El franco predominio de *Candida albicans* como principal agente etiológico de la candidiasis bucal, en el desarrollo de la infección por el VIH y casos con SIDA, ha sido una constante en todos los estudios realizados, aunque su frecuencia varía, como promedio, entre 50 y más de 90 % según las diferentes poblaciones objetos de estudio.^{5,16,17} En México, un estudio reciente reporta esa especie en 83,5 % de los aislamientos.¹⁵

Entre los aislamientos postratamiento, también predominó la especie *C. albicans* (43 de 47). En 5 pacientes, la especie aislada al finalizar los tratamientos fue diferente de la reportada antes de iniciarlos.

*Vargas y Joly*¹⁸ al realizar un detallado análisis, de diferentes estudios publicados, concluyeron que la relación genética entre las cepas obtenidas de pacientes con episodios recurrentes de candidiasis bucal, se expresa a través de 1 de 4 escenarios o posibilidades con franco predominio de los 2 primeros:

1. La misma cepa es la responsable de los diferentes episodios y se mantiene sin variaciones genéticas.
2. La misma cepa es la responsable de los diferentes episodios aunque experimenta pequeñas variaciones en el genotipo.
3. La cepa original es remplazada por otra cepa, de la misma especie, en algún episodio de recurrencia.
4. La especie infectante es remplazada por otra especie no relacionada en algún episodio.

Siguiendo lo reportado por estos autores y los resultados obtenidos por *Mayasaki* y otros,¹⁹ quienes demuestran que la candidiasis bucal recurrente en pacientes seropositivos al VIH, es generalmente causada por una misma cepa

persistente y única para cada paciente, existen grandes posibilidades de que la mayoría de las cepas de *C. albicans* que no fueron erradicadas con los tratamientos, sean las mismas que ocasionaron el cuadro clínico inicial; aunque es imposible descartar que, al menos para algún paciente, se pudiera presentar el reemplazo de su cepa por otra de la misma especie.

Para los casos en que se presentó reemplazo de la cepa original por una de otra especie, pudiera tener al menos 2 orígenes: uno, que el paciente sufriera una nueva infección durante el período de tratamiento por una cepa exógena y el otro, que ambas especies coexistieran en la cavidad bucal desde un inicio pero solo una fuera identificada. Esta última variante tendría mayores posibilidades pues es conocido que el principal origen de los episodios de candidiasis bucal es endógeno y que los pacientes VIH/SIDA presentan colonización simultánea de la cavidad bucal por más de una especie de *Candida*, con una frecuencia superior a la de los individuos sanos.^{15,16}

El medio de cultivo de agar dextrosa de Sabouraud, empleado en este trabajo por ser el más utilizado para el aislamiento primario de hongos filamentosos y levaduras a partir de muestras clínicas, tiene entre sus inconvenientes el no permitir una buena diferenciación inicial de las especies de levaduras, lo que trae como consecuencia que al seleccionar una colonia para las pruebas de identificación, lo más probable es que se corresponda con la especie más abundante en la muestra, que generalmente es *Candida albicans*. Esta limitación ha llevado a algunos autores a sugerir la utilización de medios de cultivos diferenciales, como el agar Sabouraud trifeniltetrazolium o más recientemente el CHROMagar *Candida* para los aislamientos iniciales.⁸

En lo referente a la cura clínica y los resultados de los estudios micológicos (tabla 4), se ha demostrado que las cepas de *Candida* que colonizan la cavidad bucal de los pacientes seropositivos al VIH, pueden incrementar progresivamente su cuantía hasta alcanzar niveles que hacen manifiesto el cuadro clínico de candidiasis bucal y que, aún después de un tratamiento clínicamente exitoso, que erradique todos los síntomas y signos de la enfermedad, pueden permanecer en cuantía detectable mediante cultivo micológico. Por lo que

un cultivo positivo después de un tratamiento, no significa necesariamente fracaso terapéutico.¹⁸

El concepto de cura clínica es controvertido, pero la mayoría de los autores incluyen en ese análisis a todos los pacientes con evolución favorable a una droga dada (cura total + mejoría) por lo que se puede decir que en este estudio 91,8 % de los pacientes obtuvieron cura clínica y solo 51,6 % la micológica. Discrepancia entre los resultados de cura clínica y micológica se ha reportado para la totalidad de las drogas utilizadas en el tratamiento de la candidiasis bucal. Un ensayo terapéutico que compara clotrimazol con fluconazol durante 14 d de tratamiento reporta 85 % de cura clínica para clotrimazol y 48 % de cura micológica. Otro trabajo compara itraconazol (200 mg/d) con ketoconazol (100 mg/d) y reporta 71 % de cura clínica para el primero y 60 % para el segundo, mientras la cura micológica fue de 62 y 63 %, respectivamente.²⁰ Por último, en 2 estudios recientes, en enfermos con SIDA y candidiasis bucofaríngea, el itraconazol tuvo una actividad micológica similar al fluconazol (35 %) y la respuesta clínica fue de 90 % para ambos.²¹

Para los 8 pacientes sin mejoría clínica y con cultivo positivo al finalizar los tratamientos, se pudiera considerar que existió un fracaso terapéutico. Son múltiples las causas que pueden explicar un fracaso terapéutico, entre las que destacan: la infección por una cepa resistente a la droga utilizada, pacientes que no realizan adecuadamente los tratamientos, absorción inadecuada del medicamento, interacción con otras drogas y por último factores asociados al hospedero, entre los que sobresale, el grado de inmunosupresión.¹⁰

En resumen, en el presente estudio los tratamientos tópicos y los sistémicos mostraron un comportamiento similar en cuanto a los porcentajes de cura clínica y cura micológica inducidos en los pacientes, a pesar de encontrarse muchos de ellos en un episodio de recidiva de su cuadro de candidiasis orofaríngea (tabla 1). Los tratamientos, tópicos y sistémicos, utilizados para episodios de candidiasis oral son muchos y han sido recomendados por Comités de expertos.²² Sin embargo, es importante desarrollar estudios locales que se adapten a las realidades de cada región o país antes de extrapolar lo normado internacionalmente. Este estudio permite recomendar, sobre

una base científica, una mayor utilización de los tratamientos tópicos en Puebla, sobre todo considerando su mayor inocuidad, fácil administración y menor costo; y reservar las drogas sistémicas para aquellos casos en que se haya demostrado fracaso terapéutico con los tratamientos tópicos o que por la gravedad del cuadro, se requiera de una conducta más enérgica por la posible existencia de formas graves asociadas (esofágicas) o en los que la frecuencia de las recidivas interfieran con el bienestar del paciente.

Oral candidiasis in HIV-seropositive patients and AIDS cases. Clinical, mycological and therapeutical aspects

SUMMARY

A prospective study to identify clinical and mycological aspects of oral candidiasis including a therapeutic trial for 4 drugs-2 topical (clotrimazole and nistatine) and 2 systemic (Itraconazole and ketoconazole) was performed on 97 HIV adult patients from March 2003 to June 2004. Average age was 34.97 years, being males and heterosexual behaviour predominant. The pseudomembranous clinical form of presentation prevailed in 93.8% of cases, with accompanying symptoms like pain, burning sensation and difficult swallowing in addition to extensive lesions. *Candida albicans* was the most frequently isolated species both in swabs taken at the beginning (92%) and at the end of the treatment schedules applied to patients who did not succeed in mycological cure (89.4%). Treatment schemes had positive results from the clinical viewpoint in 91.8% of cases with improvement or total remission of symptoms and signs, and in 51.6% of mycological curing. There were no statistically significant differences of clinical and mycological responses between topical and systemic treatments. The above-mentioned allowed recommending a more extensive use of local treatment in the studied population because of their benefits for the patients.

Key words: Oral candidiasis, HIV/AIDS, *Candida albicans*, therapeutical trial, clotrimazole, nistatine, itraconazole, ketoconazole.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre JM. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:17-21.
2. Wilson D, Aguirre JM. Las micosis en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:14-22.
3. Barchiesi F, Maracci M, Radi B, Arzeni D, Baldassarri I, Giacometti A, et al. Point prevalence, microbiology and fluconazole susceptibility patterns of yeast isolates colonizing the oral cavities of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:999-1002.
4. Yang YL, Lo HJ, Hung CC, Li Y. Effect of prolonged HAART on oral colonization with *Candida* and candidiasis. *BMC Infect Dis* 2006;6:8.
5. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:172-98.
6. Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I. A proposal for reclassification of oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:111-2.
7. Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. Consejo Nacional para la prevención y Control del SIDA, 4ta ed. México DF:CONASIDA; 2000.
8. Williams DW, Lewis MAO. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 2000;6:3-11.
9. Pinjon E, Sullivan D, Salkin IF, Shanley D, Coleman D. Simple, inexpensive, reliable methods for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1998;36:2093-5.
10. Fichtenbaum CJ, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* 1998;26:556-65.
11. CONASIDA, Panorama Epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México. Consejo Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA, Secretaría de Salud. México. Dirección General de Epidemiología. México 2005. URL disponible en: <http://www.salud.gob.mx/conasida/estadis.htm>
12. Robinson PG, Challacombe SJ, Sheiham A, Zakrzewska JM. Is erythematous candidiasis associated with advanced HIV disease? *Oral Dis* 1997;(Suppl 1):116-8.
13. Ranganathan K, Umadevi M, Saraswathi TR, Kumarasamy N, Solomon S, Johnson N. Oral lesions and conditions associated with Human Immunodeficiency Virus infection in 1000 South Indian Patients. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33(1):37-42.
14. Campo J, del Romero J, Castilla J, Garcia S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2002;31:5-10.
15. Sánchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, et al. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility pattern of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:83-92.
16. Priscilla de Laet SA, Pípolo E, Martínez R, Queiroz-Telles F, Simão M, Alcântara AP, et al. Multicenter brazilian study of *Candida* species isolated from aids patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:253-7.
17. Hung CC, Yang YL, Lauderdale TL, Mc Donald L, Hsiao CF, Cheg HH, et al. Colonization of Human Immunodeficiency Virus-Infected outpatients in Taiwan with *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2005;43:1600-3.
18. Vargas KG, Joly S. Carriage frequency, intensity of carriage, and strains of oral yeast species vary in the progression of oral candidiasis in Human Immunodeficiency Virus-positive individuals. *J Clin Microbiol* 2002;40:341-50.
19. Miyasaki SH, Hicks JB, Greenspan D, Polacheck I, MacPhail LA, White TC et al. The identification and tracking of *Candida albicans* isolates from oral lesions in HIV-seropositive individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1039-46.
20. Bonito AJ, Patton LL, Shugars DA. Management of dental patients who are HIV-positive. Evidence Report/Technology Assessment No. 37 (Contract 290-97-0011 to the Research Triangle Institute-University of North Carolina at Chapel Hill Evidence-based Practice Center). AHRQ Publication No. 01-E042. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2002.
21. Palacio A del, Garau M, Tena D, Sánchez G. Tratamiento antifúngico: últimos avances en dermatología. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:86-91.
22. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ. Guidelines for treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.

Recibido: 18 de Julio de 2006. Aprobado: 13 de septiembre de 2006.

Dr. *Gerardo Martínez Machín*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourf". Autopista Novia del Mediodía Km. 6 ½ La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: gerardo@ipk.sld.cu