

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
MAESTRIA EN MEDICINA ESTOMATOLOGICA

**ESPECIES DE *CANDIDA* Y SU RELACION CON EL
STATUS INMUNOLOGICO EN UN GRUPO DE PACIENTES
VHI/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL.
SERVICIOS CLINICOS PARA PERSONAS CON ENFERMEDADES
INFECTOCONTAGIOSAS.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA 2004-2005.**

Trabajo Especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela
por la Od. Iriana Avilán Basalo
Para optar al título de:
Magíster Scientiarum en Medicina Estomatológica.

Caracas 2005.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MAESTRIA DE MEDICINA ESTOMATOLOGICA

**ESPECIES DE *CANDIDA* Y SU RELACION CON EL
STATUS INMUNOLOGICO EN UN GRUPO DE PACIENTES
VHI/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL.
SERVICIOS CLINICOS PARA PERSONAS CON ENFERMEDADES
INFECTOCONTAGIOSAS.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA 2004-2005.**

Tesista: Od. Iriana Avilán Basalo

Tutora: Od. Janet Lazarde Lunar

Caracas 2005.

DEDICATORIA:

*A la Virgen de Guadalupe por
recibirme en su templo y darme
fuerzas en esta lucha...*

*A mis padres, ejemplo de lucha,
dedicación y constancia, pilares en mi
vida...*

*A mi Madrina Mercedes, sé que
desde el cielo me diste fuerzas para
seguir adelante...*

*A mi gordo, tu amor me permitió
llegar hasta el final...*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, sin su apoyo y amor incondicional no hubiese podido lograrlo, gracias por estar ahí en cada derrota y en cada triunfo, mi logro es suyo, mil gracias los amo...

A mi gordo, por ese día a día, bueno o malo pero llenos de amor que me incentivaron para seguir adelante, mi vida mil gracias...

A la lic. Mireya Mendoza, quien a pesar de pasar por momentos difíciles su dedicación y responsabilidad académica fueron más allá y me permitieron llegar hasta el final, *MIL GRACIAS!!!*

A la Profesora Janet Lazarde Lunar por su orientación, apoyo y tutoría de este proyecto...

Al Dr. Martín Carvallo, gracias por ese ánimo y apoyo brindado, fue un placer trabajar juntos...

A mis Madris, Janet y Marivi por tantos momentos inolvidables durante mi crecimiento personal y formación académica, mejores madrinas y amigas imposible, mil gracias...

A la Cátedra de Clínica Estomatológica, gracias Yoli, gracias Romica por su apoyo constante y los conocimientos brindados ...

Al Servicio de Micología del Hospital Vargas, de antemano, gracias por su rica enseñanza y apoyo, a la Sra. Elvia, Primavera, a la Sra. Olga y a la Dra. Elsi, gracias por esas mañanas llenas de alegría...

A todo el personal de Infecto por su colaboración y gracias a cada uno de estos pacientes que me permitieron llevar a cabo este proyecto...

Al Servicio de Micro especialmente a la Lic. Aura, por sus enseñanzas y aporte para este proyecto, gracias por su calidad humana...

A la Dra. Vilma y a Ariana gracias por estar ahí...

A Valentina y Carmine, por esa constancia que nos permitió llegar hasta nuestra meta, amigas lo logramos...

A Corina, gracias por esa forma de ser y por tu brillante colaboración...

A Brito, gracias por apoyarme, orientarme y guiarme en la elaboración de este trabajo...

A Deibilu ante todo gracias por tu apoyo y amistad que durante este trayecto siempre ha estado presente...

A mis compañeros Ale, Alven y Gina, por esos 2 años inolvidables sin ustedes imposible lograrlo, gracias...

A Ale por todos esos años cuando éramos jóvenes y felices y no lo sabíamos, por tu amistad y tu apoyo incondicional, mil gracias...

A Purri, gracias por tu sincera amistad y dedicación en este proyecto, lo logramos amigo...

A Roca, tu ayuda fue invaluable e inolvidable, si pudimos...

A Pipo, gracias por tu constante apoyo amiga y por esos madrugones y desvelos constantes sin desesperarte, de corazón mil gracias...

A Roger, créeme que si sirvieron de algo todas esas enseñanzas en computación, gracias por tu dedicación y tu tiempo...

A Evita, Mary y Anita, gracias por estar ahí todos los días , atentas y dispuestas para todo...

A Darth Vader, Pichichu, Dr. Carlitos, Matito, Bri Bri y Gotita, y por su amistad y por su apoyo incondicional en todo momento...

A Gilda gracias por ese Asado negro y a Kiko gracias por el "PAPER", que durante tanto tiempo disfruté...

A la persona Magdalena Mata por los conocimientos que no quedaron dentro de ella...

A mi colega Arianna Lambertini por ser mi salvavidas en mis momentos de ahogo...

A los Natera, por ese cariño y apoyo que me permitieron seguir hacia delante...

A Rosita gracias por tu preocupación constante y no te creas que se me ha olvidado que me debes mi paloma...

Al personal de Control de estudios, especialmente a Dora, a la Sra. Mireya y a Manuel, siempre tan amables con ese buen humor todas las mañanas, gracias por su labor desinteresada, realmente estoy muy agradecida...

A todas aquellas personas que de una u otra forma han colaborado en la elaboración y culminación de esta investigación...

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION

I.-ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	4
1.-CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL VIH	7
2.-MECANISMOS DE INFECCIÓN CELULAR Y REPLICACIÓN DEL VIH	8
3.-CARGA VIRAL	9
4.-EPIDEMIOLOGIA DEL VIH	12
5.-MODOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH	14
6.-CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	15
a) Infección aguda	17
b) Enfermedad precoz	18
c) Fase intermedia de la enfermedad	18
d) Fase tardía de la enfermedad	19
e) Enfermedad avanzada	20
6.1.-CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	21
6.2.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRODUCIDAS POR EL PROPIO VIH	25
6.3.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRODUCIDAS POR INFECCIONES Y TUMORES OPORTUNISTAS	27

6.4.-MANIFESTACIONES BUCALES DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA	30
7.-CANDIDIASIS BUCAL	36
8.-ETIOLOGIA DE LA CANDIDIASIS BUCAL	37
8.1.-Taxonomía	37
8.2.- Morfología del hongo	38
8.3.- Epidemiología y Ecología	40
8.4.- Mecanismos de patogenicidad	43
9.-EPIDEMIOLOGÍA DE LA CANDIDIASIS BUCAL	51
10.-CLASIFICACION DE LA CANDIDIASIS BUCAL	55
11.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS BUCAL	59
12.- DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS BUCAL	65
13.-CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS	67
14.-TRATAMIENTO	68
II.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	71
III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	73
IV.-METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	75
1.-SELECCIÓN DE LA MUESTRA	75
1.1.-Tipo de Estudio	75
1.2.-Tipo de muestra	75
a.-Criterios de Inclusión	77

b.-Criterios de Exclusión	77
2.-ANALISIS CLINICO	78
3.-MATERIALES Y EQUIPOS	79
3.1.-Equipos de laboratorio	79
3.2.-Materiales de laboratorio	79
4.-MATERIAL BIOLOGICO	80
5.-ESTUDIO MICROBIOLOGICO	81
5.1.-Toma y siembra de la muestra para estudio micológico	81
5.1.1.- Examen directo	82
5.1.2.- Cultivo	84
5.2.-Procesamiento de las muestras para la Identificación de especies del género <i>Candida</i>	85
5.2.1.-Estudio Morfológico	86
5.2.2.- Pruebas fisiológicas y bioquímicas	97
5.2.3.- Medios Diferenciales	103
5.2.4.- Métodos Automatizados	104
V.-RESULTADOS	109
VI.-DISCUSION	161
VII.-CONCLUSIONES	174
VIII.-RECOMENDACIONES	177
IX.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	179
X.-ANEXOS	205

LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO 01

Población total de estudio 110

GRAFICO 02

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis
bucal (CB) según género 111

GRAFICO 03

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis
bucal (CB) según grupo etáreo 112

GRAFICO 04

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis
bucal (CB) según tendencia sexual 113

GRAFICO 05

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis
bucal (CB) según vías de contagio 114

GRAFICO 06

Distribución de pacientes VIH/SIDA según tipo clínico de
Candidiasis bucal (CB) 115

GRAFICO 07

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis
bucal (CB) según su localización anatómica 118

GRAFICO 08

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) y otras lesiones intrabucales 119

GRAFICO 09

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) según hábitos 121

GRAFICO 10

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) y terapia antirretroviral 122

GRAFICO 11

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) según categorías inmunológicas 123

GRAFICO 12

Distribución de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) según carga viral 124

GRAFICO 13

Relación de forma clínica de Candidiasis bucal (CB) y status inmunológico en pacientes VIH/SIDA 126

GRAFICO 14

Distribución de especies de *Candida* en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) 127

GRAFICO 15

Relación de especies de *Candida* y el status inmunológico en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal (CB) 129

GRAFICO 16

Relación de especies de *Candida* y forma clínica de Candidiasis bucal (CB) en pacientes VIH/SIDA 131

Grafico 17

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) según género 131

GRAFICO 18

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis (CB) según grupo etáreo 132

GRAFICO 19

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis (CB) según tendencia sexual 133

GRAFICO 20

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) según vías de contagio 134

GRAFICO 21

Distribución de lesiones intrabucales en pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) 135

GRAFICO 22

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) según hábitos 136

GRAFICO 23

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) y terapia antirretroviral 137

GRAFICO 24

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) según categorías inmunológicas 138

GRAFICO 25

Distribución de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) según carga viral 139

GRAFICO 26

Distribución de especies de *Candida* de cultivos positivos en pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) 140

GRAFICO 27

Relación de especies de *Candida* y el status inmunológico en pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis bucal (CB) 142

GRAFICO 28

Relación de especies de *Candida* en pacientes VIH/SIDA
con y sin Candidiasis bucal (CB) 143

GRAFICO 29

Distribución de pacientes seronegativos con Candidiasis
bucal (CB) según género 144

GRAFICO 30

Distribución de pacientes seronegativos con Candidiasis
bucal (CB) según grupo etáreo 145

GRAFICO 31

Distribución de pacientes seronegativos según tipo
clínico de Candidiasis bucal (CB) 146

GRAFICO 32

Distribución de pacientes seronegativos con Candidiasis
bucal (CB) según su localización anatómica 149

GRAFICO 33

Distribución de pacientes seronegativos con Candidiasis
bucal (CB) y otras lesiones intrabucales 150

GRAFICO 34

Distribución de pacientes seronegativos con Candidiasis
bucal (CB) según hábitos 152

GRAFICO 35

Distribución de especies de *Candida* en pacientes seronegativos con Candidiasis bucal (CB) 153

GRAFICO 36

Relación de especies de *Candida* y forma clínica de Candidiasis bucal en pacientes seronegativos 155

GRAFICO 37

Distribución de pacientes seronegativos sin Candidiasis bucal (CB) según grupo etáreo 156

GRAFICO 38

Distribución de pacientes seronegativos sin Candidiasis bucal (CB) según hábitos 157

GRAFICO 39

Distribución de especies de *Candida* de cultivos positivos en pacientes seronegativos sin Candidiasis bucal (CB) 158

GRAFICO 40

Relación de especies de *Candida* en pacientes seronegativos con y sin Candidiasis bucal (CB) 159

GRAFICO 41

Relación de especies de *Candida* en pacientes VIH/SIDA y seronegativos con Candidiasis bucal (CB) 160

LISTA DE FIGURAS

Figura N°1.

Examen directo. Microscopio de luz, 10X 83

Figura N°2.

Examen directo. Microscopio de luz, 40X 83

Figura N°3.

Examen directo. Microscopio de luz, 40X 84

Figura N°4.

Examen directo. Microscopio de luz, 100X 84

Figura N°5.

Tubos germinales de *Candida albicans* 90

Figura N° 6.

Clamidosporas de *Candida albicans* 92

Figura N° 7.

Cultivo por la técnica de Dalmau 94

Figura N° 8

Cultivo por la técnica de Dalmau 96

Figura N° 9 y 10.

Cultivo por técnica de asimilación de azúcares en medio de base nitrogenada(Gibco)	100
--	-----

Figura N° 11.

Cultivo en caldo de urea concentrado (DISFCO)	101
---	-----

Figura N° 12.

Prueba de termotolerancia a 42°C y 45°C	102
---	-----

Figura N° 13.

Cultivo en medio cromogénico CHROMOagar <i>Candida</i>	104
---	-----

Figuras N° 14 y 15.

Medio automatizado API 20C AUX (Biomeriux)	108
--	-----

Figura 16 y 17.

Fotografías clínicas de Candidiasis Pseudomembranosa en pacientes VIH/SIDA	116
---	-----

Figura 18 y 19.

Fotografías clínicas de Candidiasis Eritematosa en pacientes VIH/SIDA	116
--	-----

Figura 20.

Fotografía clínica de Queilitis Angular en pacientes
VIH/SIDA 116

Figura 21 y 22.

Fotografías de presentación clínica simultáneas de
CE y QA en pacientes VIH/SIDA 117

Figura 23, 24 y 25.

Fotografías de presentación clínica simultáneas de
CPs, CE y QA en pacientes VIH/SIDA 117

Figura N° 26.

Fotografía clínica de Hiperpigmentacion melánica
en pacientes VIH/SIDA 120

Figura 27.

Fotografía clínica de Leucoplasia vellosa en pacientes
VIH/SIDA 120

Figura 28.

Fotorafía clínica de Leucoplasia bucal en pacientes
VIH/SIDA 120

Figura 29.

Fotografía clínica de Estomatitis nicotínica en
pacientes VIH/SIDA 120

Figuras N° 30 y 31.

Fotografías de presentación clínica simultáneas de
ESP y QA en pacientes seronegativos 147

Figura N° 32.

Fotografía clínica de CE en pacientes
seronegativos 147

Figura N° 33.

Fotografía clínica de Queilitis Angular en pacientes
seronegativos 147

Figuras N° 34 y 35.

Fotografía de presentación clínica simultáneas
de CE y QA en pacientes seronegativos 148

Figura N° 36.

Fotografía clínica de CPs en pacientes
seronegativos 148

Figura N° 37.

Fotografía clínica de Hiperpigmentacion
melánica en pacientes seronegativos 151

Figura N°38.

Fotografía clínica de Fibroma traumático en pacientes
seronegativos 151

RESUMEN

Cerca de 10 especies pertenecientes al género *Candida* vienen cobrando interés desde el punto de vista clínico ya que tienen la capacidad de adaptarse a una temperatura de 37°C, pudiendo ser eventualmente patógenas para el ser humano.

El objetivo de la presente investigación fue Identificar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA y pacientes seronegativos diagnosticados con Candidiasis bucal y relacionar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal con su status inmunológico. Se incluyeron 35 pacientes VIH/SIDA, 25 con Candidiasis bucal y 10 sin Candidiasis bucal; y se incluyeron 23 pacientes seronegativos, 11 con Candidiasis bucal y 12 sin Candidiasis bucal, a los cuales se les realizó examen clínico y estudio micológico (cultivo y examen directo) para lograr el aislamiento de levaduras. Para la identificación de la levadura, se llevaron a cabo estudios morfológicos (observación macro y microscópica, producción de tubo germinativo, de clamidosporas y método de Dalmau); también se realizaron pruebas fisiológicas y bioquímicas

(asimilación de azúcares, prueba de Ureasa, de termotolerancia a 42°C y a 45°C); métodos automatizados (API 20C AUX); y crecimiento en medio cromogénico CHROMOAgar *Candida*.

Las especies encontradas en pacientes VIH/SIDA con CB fueron *C. albicans*, *C. tropicales* y *C. guilliermondii*. Y en los pacientes seronegativos con CB *C. albicans*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*; en el grupo de pacientes VIH/SIDA sin CB fueron *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. sphaerica II*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* y en el grupo de pacientes seronegativos sin CB se identificaron 4 especies de género *Candida*: *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*.

El grupo de pacientes VIH/SIDA con CB estaba caracterizado por Hombres Homosexuales (HSH) que se contagiaron por vía sexual, entre 21 a 30 años de edad, con un número considerable de fumadores, sin la administración de fármacos antirretrovirales en la mayoría de la población y con un conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ predominantemente por debajo de 200 cel/mm³. Mediante todas estas técnicas se obtuvo que *C. albicans* fue la especie de *Candida* más común aislada en todos los pacientes que conformaron este estudio. *C. albicans* se relaciona con el

deterioro inmunológico en el grupo de pacientes VIH/SIDA con y sin Candidiasis bucal.

INTRODUCCIÓN

La Cavidad bucal es una de las localizaciones más frecuentes de las infecciones por hongos en el ser humano. La aparición de infecciones micóticas en la mucosa bucal puede ser consecuencia de muchos factores¹.

En años recientes, ha aumentado el interés con respecto a las infecciones producidas por los hongos del género *Candida* en sujetos inmunosuprimidos y médicamente comprometidos, que ha traído como resultado la realización de una gran variedad de investigaciones, dirigidas hacia la identificación de *C. albicans* como el principal agente etiológico en Candidiasis, la cual es una enfermedad infecciosa que puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas hasta la forma sistémica diseminada², dependiendo esto directamente del estado inmunitario del hospedero y de la localización de las manifestaciones clínicas³. Se considera según muchos autores como la micosis más común en la cavidad bucal humana^{2,4,5,6}.

En la actualidad su incidencia esta en aumento en los países desarrollados debido a diferentes factores facilitadores,

entre los que destacan: la generalización del uso de prótesis dentales, xerostomía, múltiples terapias con antibióticos, uso de inmunosupresores y antineoplásicos. No solo se asocia esta enfermedad con la infancia y la ancianidad, pues hoy en día ha pasado a ser una manifestación clínica común en otros grupos de pacientes donde destacan los infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Es importante señalar que Candidiasis Bucal (CB), fue descrita como enfermedad asociada en el primer caso de SIDA publicado y continúa siendo la infección fúngica más frecuente en los pacientes VIH +⁷⁻¹¹.

Si bien la candidiasis ha sido reconocida como una de las enfermedades características asociadas a la infección VIH/SIDA, resulta plenamente pertinente cualquier investigación que busque relacionar la especie *Candida* involucrada en la candidiasis de los pacientes seropositivos. Ya que este es un tema donde aún existen muchos aspectos por dilucidar⁷⁻¹¹.

En la siguiente investigación, no solamente se intentará identificar la especie en particular, sino también su relación con el status inmunológico del paciente y la forma clínica de Candidiasis bucal que se presenta en los pacientes

seropositivos. Estos aspectos no han sido estudiados en anteriores investigaciones, al menos en nuestro país, lo cual le da relevancia a este proyecto al proveer datos que permitan abordar de una manera más acertada el tratamiento en este tipo de pacientes inmunosuprimidos.

I.- ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fue aislado por primera vez en el instituto Pasteur de París en 1983¹².

La infección por VIH puede ser definida de forma simplista como una enfermedad producida por un virus que se complica de otras infecciones y tumores. De esta definición se puede deducir que las manifestaciones clínicas de la enfermedad van a ser muy variadas y están relacionadas tanto con la acción del propio VIH, como con las infecciones y tumores que la complican. Una de las características de la infección por VIH es el largo período de latencia desde que se produce la infección hasta que el individuo enferma¹².

Es bien conocido que la infección se presenta en diferentes fases y que su progresión a SIDA difiere de un individuo a otro, por lo que algunos progresan de manera rápida, mientras que a otros, pueden presentárseles los síntomas entre 10 y 15 años después de haber adquirido la infección¹³.

Las facilidades existentes en la actualidad en los sistemas de comunicación y de transporte permiten a las personas visitar diferentes zonas geográficas. De este modo algunas infecciones, entre ellas las micóticas, que antes de una u otra forma estaban restringidas a determinadas regiones del mundo, hoy pueden ser adquiridas por viajeros que han estado sólo temporalmente en dichas regiones consideradas endémicas para algunas de estas enfermedades específicamente. Por otro lado hay que mencionar la pandemia más importante que desde hace 15 años afecta a la humanidad, la infección por VIH, virus productor del SIDA, que ha permitido el resurgimiento de una amplia variedad de infecciones oportunistas, entre las que se destacan las infecciones micóticas que comprometen diferentes sistemas y órganos, como la cavidad bucal, y son una parte fundamental del síndrome. Es importante destacar que en la actualidad se ha generalizado el uso de numerosos medicamentos inmunosupresores para el tratamiento y control de una amplia variedad de enfermedades crónicas, neoplásicas, inmunológicas, etc., lo que favorece directamente el establecimiento y por ende el desarrollo de las infecciones por hongos¹.

La Candidiasis bucal, fue descrita como enfermedad asociada en el primer caso de SIDA publicado, y constituye la infección fúngica más frecuente en los pacientes VIH(+). Se considera que hasta un 90% de los individuos infectados por VIH sufrirán al menos de un episodio de candidiasis orofaríngea^{1, 7-11}.

En la infección por VIH, la CB representa una de las lesiones más comunes tanto en los estadios precoces como en el SIDA¹, constituyendo así en estos pacientes una característica clave de la enfermedad por VIH y han sido de este modo incluídos como marcadores en la clasificación de la enfermedad^{10,14,15}.

1.- CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL VIH

El virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus perteneciente a la familia de los Lentivirus¹⁶.

Los lentivirus han sido aislados en diferentes especies de mamíferos superiores y se caracterizan por producir patologías de evolución lenta que podemos agrupar en tres tipos de síndromes: neurológicos, auto inmune y de inmunodeficiencia^{17,18}.

Hasta el momento se han aislado dos tipos de VIH que se denominan VIH-1 Y VIH-2, siendo el VIH-1 el causante de la mayoría de los casos de la actual pandemia de SIDA¹².

La partícula de VIH, tiene forma esférica y mide entre 100 y 120 nm de diámetro; presenta una envoltura externa, formada por una doble capa lipídica que proviene de la célula infectada, una nucleocápside central denominada core, la cual contiene el material genético y otras enzimas imprescindibles para la replicación viral que no están presentes en las células eucarióticas¹⁶.

2.- MECANISMOS DE INFECCIÓN CELULAR Y REPLICACIÓN DEL VIH

Como ya se ha mencionado el VIH presenta tropismo por un subgrupo de linfocitos de sangre periférica, las células T colaboradores-inductores identificados por el epítipo superficial CD4+(T4+), macrófagos y ciertas células nerviosas^{19, 20}.

La envoltura del virus contiene glicoproteínas superficiales específicas, entre las que destacan gp120 y gp41, que se unen con receptores CD4 situados sobre la superficie de los linfocitos T colaboradores y los macrófagos, unión que permite que el contenido del núcleo vírico entre en el citoplasma de la célula hospedera y deje atrás la envoltura del virus. Una vez dentro de la célula, el ARN de la nucleocapside vírica utiliza la enzima transcriptasa inversa para sintetizar cadenas del ADN del virus, empleando el ARN como molde. El ADN vírico recién formado entra en el núcleo de la célula hospedera y se une al genoma de dicha célula. El genoma vírico integrado es capaz ahora de mantenerse en un estado inactivo y latente.

Este ADN pro vírico integrado es transcrito periódicamente a ARN, donde aquel dirige la actividad metabólica de la célula hospedera para sintetizar mas ARN del VIH²¹.

El genoma viral puede ser detectado en el ganglio linfático en cantidades mucho mayores que en sangre periférica, aún en etapas tempranas de la enfermedad, sugiriendo que la infección de nuevas células y la replicación viral ocurren en los tejidos linfoides²².

3.-CARGA VIRAL

El conocimiento de la patogenia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha progresado de forma importante en los últimos años, siendo uno de los avances más importantes el conocimiento del significado de la carga viral, término que expresa el número de partículas víricas circulantes y que cuantifica el número de copias de ARN vírico por milímetro de plasma¹².

Se estima que la carga viral tiene valor en tres aspectos bien diferenciados:

- Como factor pronóstico en los pacientes con infección VIH.
- Como variable intermedia o sustitutiva utilizada en los ensayos clínicos con antirretrovíricos.
- Como instrumento de decisión de estrategias de tratamiento antirretrovírico individualizado, tanto para el inicio de éste, como para la monitorización de la respuesta terapéutica, evaluando de este modo la indicación de cambios de la medicación^{23,24,25,26}.

Mediante estudios realizados en el año 1996 se comprobó que los niveles de carga vírica en los infectados por VIH eran un buen marcador predictivo de la evolución a SIDA^{23,25,26}.

Unos de los estudios con mayor repercusión fue el realizado por Mellors y cols ²⁷, el cual confirmó que el nivel de carga viral que un individuo adquiriera a los 6 meses de haber sido infectado

por el virus VIH, puede ser un buen indicador del riesgo de progresión a SIDA, encontrándose que aquellos infectados con cargas virales de 55.000 copias de ARN/ml utilizando el método de Amplicor o 30.000 si se utilizaba el método de Quantiplex, tenían riesgo de desarrollar síntomas de enfermedad dentro de los tres años. A si mismo aquellos individuos con carga viral inferior a 7.000 copias de ARN/ml o 3.000 copias (Amplicor o Quantiplex respectivamente), tenían un riesgo muy bajo de desarrollar síntomas²⁷.

También se ha comprobado que la medida de carga vírica determinada en individuos hemofílicos entre un año y tres años de la seroconversión, podría ayudar a identificar a aquellos individuos susceptibles de llegar a ser clasificados como “no progresores”. Este estudio permitió comprobar que individuos con cargas víricas bajas (menos de 1000 copias de ARN/ml), monitoreados por un periodo de 10 años, tenían un mejor pronóstico en comparación con aquellos que tenían cargas víricas altas²⁷.

La correlación entre carga viral y progresión de la enfermedad permite de este modo identificar, mediante una

medida de carga viral, a aquellos individuos no tratados, y susceptibles de tratamiento con terapia antirretroviral¹². Es importante mencionar que cuando estos pacientes presentan un número menor de 200 copias víricas se cataloga como una carga viral indetectable; cuando los valores se encuentran por debajo de 50.000 copias víricas la carga viral es baja; moderada cuando se encuentran entre 50.000 y 100.000 copias víricas y cuando los valores se encuentran por encima de 100.000 copias se cataloga como carga viral alta²⁴.

4.- EPIDEMIOLOGIA DEL VIH

Las cifras suministradas por la Naciones Unidas acerca de el número de personas infectadas con el VIH en el 2004 señalan que 39.4 millones vivían con la enfermedad en dicho año, existiendo una ligera predilección por el sexo masculino (19.6 millones). La incidencia de mujeres infectadas ha ido incrementándose con el paso de los años, existiendo 17.6 millones de mujeres portadoras del virus²⁸.

De los 39.4 millones de personas infectadas a nivel mundial, 2.2 millones corresponden a jóvenes menores de 15 años de edad²⁸.

En el Caribe, las mujeres jóvenes de 15-24 años tienen casi el doble de probabilidades de estar infectadas que los varones jóvenes²⁸.

La mayoría de las infecciones por el VIH se producen por inyección de drogas con equipos contaminados, relaciones sexuales no protegidas entre varones (promiscuidad) y la prostitución de ambos sexos²⁸.

En América Latina 1.7 millones de adultos viven con el VIH. De ellos, el 36% son mujeres, la epidemia se ha centrado preferentemente en varones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas²⁸.

En Venezuela la incidencia del VIH en adultos es de 110.000 personas para finales del 2003, de las cuales 32.000 eran mujeres entre 15-49 años²⁹.

En todas las regiones, un porcentaje considerable de los varones que tienen relaciones homosexuales, también las tienen con mujeres. A medida que la epidemia del VIH/SIDA se consolida con mayor firmeza, el número de mujeres infectadas es mayor²⁸.

Se han reportado casos donde personas se ha infectado con productos sanguíneos o transfusiones de sangre. La transmisión de trabajadores de la salud a pacientes, ha sido documentada en raras ocasiones, reportándose 6 individuos por un Odontólogo y 1 por un Cirujano Ortopédico. Se han reportado casos de profesionales de la salud con seroconversión posterior a una injuria ocupacional con pacientes que tienen cargas virales altas en plasma. La mayoría de estos incidentes ha sido en enfermeras y ninguno en trabajadores de la salud bucal³⁰.

5.- MODOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

El mecanismo de transmisión de la infección por VIH, siempre persona a persona, ya que el reservorio es exclusivamente humano, es similar al del virus de la hepatitis B, es decir, vía sexual mediante contacto con secreciones

vaginales, cervicales o semen, vertical (madre a hijo) y por vía parenteral mediante el contacto con sangre o productos plasmáticos de otras personas infectadas³¹.

Estos modos de transmisión implican el establecimiento de varios grupos de alto riesgo, los cuales involucran a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), usuarios de drogas intravenosas (UDI), prostitución, receptores de donaciones sanguíneas, individuos heterosexuales que tienen sexo sin protección e hijos de madres positivas al VIH³².

6.- CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

VIH y SIDA son términos que tan solo en dos décadas han pasado a formar parte de nuestro lenguaje cotidiano y actualmente hay en el mundo mas de 40 millones de personas infectadas por el VIH ¹³.

Sin embargo hay que destacar que la incorporación de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) indiscutiblemente ha permitido cambiar drásticamente el panorama de la enfermedad en países desarrollados, mejorando

la calidad de vida del paciente y retrasando de este modo la evolución de la enfermedad^{33,34}.

Por consiguiente la introducción generalizada de los TARGA y la consiguiente mejoría inmunológica ha originado un aumento claro de la supervivencia y una evidente disminución de la progresión a SIDA³⁵. Esto sin lugar a dudas ha traído como consecuencia en primer lugar una disminución de la incidencia global de la mayoría de las infecciones oportunistas tanto como eventos definitorios de SIDA como de complicaciones tras el diagnóstico del mismo³⁶.

Una de las características de la infección por VIH es el largo período de latencia desde que se produce la infección hasta que el individuo enferma. Sin embargo diversos estudios han demostrado que el VIH-1, desde el momento que infecta al individuo, prolifera de forma continua^{37,38}. Ello indica que esta latencia clínica no se acompaña de una latencia virológica¹².

Clásicamente se han distinguido 5 fases en la historia natural del VIH-1³⁹:

a) Infección aguda (síndrome retroviral agudo, seroconversión): tras la infección, el VIH se disemina por el organismo y va invadiendo diferentes tejidos y órganos, en especial el tejido linfoide y ganglios linfáticos³⁹. De este modo el paciente infectado puede llegar a presentar un cuadro clínico parecido al síndrome mononucleósico en un 30-70% de los casos, aunque generalmente pasa inadvertido^{40,41}. A los 20-30 días del contagio, en la mayor parte de los pacientes se empieza a detectar antígeno p24 circulante. La carga viral en plasma muestra títulos muy altos y el número de linfocitos CD4+ puede estar anormalmente bajo. Los diferentes tipos de anticuerpos van apareciendo en los primeros meses, lo que coincidirá con la desaparición del antígeno p24 y un descenso drástico del número de virus circulantes^{41,42}. Aunque por lo general el cuadro clínico es oligosintomático, en ocasiones se pueden producir cuadros de mayor gravedad, como meningitis aséptica^{40,43,44} mielopatía aguda⁴⁵ e inmunosupresión transitoria que puede llegar a provocar la aparición de infecciones oportunistas^{46,47}.

b) Enfermedad precoz (CD4 mayor de 500 células $\times 10^6/l$): durante esta fase, que generalmente dura varios años, la actividad proliferativa viral persiste, aunque a bajo nivel, pudiéndose aislar el VIH-1 tanto del plasma como de las células mononucleares en la mayoría de los pacientes⁴⁸. En su mayoría los individuos con esa cifra de CD4 están asintomáticos con excepción de la posible aparición de adenopatías. Inicialmente se pensó que la presencia de adenopatías era un signo de peor pronóstico, sin embargo esta posibilidad no ha sido constatada^{39,49}. Otras manifestaciones clínicas que se pueden presentar en esta fase son la dermatitis seborreica, leucoplasia bucal vellosa y aftas bucales⁵⁰. La trombopenia es frecuente aun mas en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)^{51,52}, y en ocasiones se pueden detectar mínimas alteraciones neurológicas⁵³.

c) Fase intermedia de la enfermedad (CD4+ 200-500 células $\times 10^6/l$): Los pacientes en esta fase generalmente suelen permanecer asintomáticos o minimamente sintomáticos. Tanto las manifestaciones dermatológicas como las bucales persisten y/o se agravan. Pueden llegar a aparecer otras afecciones clínicas como herpes simple recidivante, herpes zoster, micosis

bucal y vaginal, fiebre intermitente, episodios diarreicos y pérdida de peso sin razón aparente. Inicialmente muchas de estas manifestaciones se englobaron en lo que se denominó complejo relacionado con el SIDA (CRS)^{54,55}. Comienza de este modo a detectarse un incremento del riesgo de padecer infecciones bacterianas como sinusitis o neumonías producidas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Mycoplasma pneumoniae*^{39,50}. En zonas endémicas de tuberculosis (TBC), como España y Venezuela, la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* va a tener un gran protagonismo⁵⁶.

d) Fase tardía de la enfermedad (CD4+ 50-200 células × 10⁶/l): Los pacientes en esta fase ya presentan un alto riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y tumores definitorios de caso de SIDA⁵⁷, siendo los procesos más característicos de esta fase TBC, Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPC), Encefalitis por *Toxoplasma gondii*, Criptosporidiasis (CP), Linfoma no Hodgkin (LNH) y Sarcoma de Kaposi (SK). En esta fase, los síntomas del CRS son más frecuentes e intensos. En el fondo de ojo se pueden encontrar signos de afectación retiniana por el VIH que se manifiestan como lesiones de aspecto algodinoso⁵⁸.

Pueden aparecer manifestaciones neurológicas con mayor frecuencia y severidad, en donde la denominada Encefalopatía VIH es la mas común la cual consiste en demencia progresiva que se acompaña de diferentes trastornos motores y sensitivos, denominándose complejo SIDA-demencia (CSD)^{59,60}.

e) Enfermedad avanzada (CD4+menor de 50 células × 10⁶/l): en esta fase de la enfermedad las manifestaciones se asocian a un grado mayor de deterioro inmunitario como Retinitis e Infección diseminada por CMV, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), Meningitis criptocócica, Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), etc^{39,50}. La coexistencia de varios procesos al mismo tiempo es muy frecuente y la recidiva de los mismos también son muy comunes³⁹. Los procesos neurológicos son bastantes frecuentes en esta fase de la enfermedad, además aumenta el número de pacientes con CSD^{59,60}.

El Linfoma cerebral primario (LCP)^{61,62} y la LMP^{63,64} inciden de manera especial en esta fase de profunda inmunosupresión.

Otro proceso bastante frecuente en esta fase es la caquexia asociada al SIDA o *wasting síndrome*⁶⁵, que se caracteriza principalmente por la pérdida inexplicable y progresiva de peso de los pacientes afectados. El diagnóstico de esta afección implica haber descartado infecciones oportunistas y evidencia de tumores^{65,66}.

6.1.-CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Actualmente se utiliza la clasificación de los CDC de 1993 que básicamente clasifica a los pacientes según los datos clínicos (categoría clínica) y el número de linfocitos CD4 (categoría inmunológica). No se considera todavía la carga viral (dada la antigüedad de la clasificación), a pesar de ser un parámetro importante tanto para el pronóstico, como para el inicio y seguimiento del tratamiento antirretroviral⁵⁷.

Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible⁵⁷.

CATEGORÍAS CLÍNICAS

Categoría A: Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP)¹².

Categoría B: Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Como ejemplo podemos tener entre otras patologías: Angiomatosis bacilar, Candidiasis bucal, Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento, Displasia cervical o carcinoma in situ, Temperatura superior de 38, 5° C o diarrea más de un mes, Leucoplasia bucal vellosa, Herpes zoster, Púrpura trombocitopénica idiopática, etc¹².

Categoría C: Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el

VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que pueda explicarla, como por ejemplo:

Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, Criptococosis extrapulmonar, Infección por CMV, Encefalopatía por VIH, Herpes simple, Bronquitis, Neumonitis o Esofagitis de cualquier duración, Histoplasmosis diseminada, Sarcoma de Kaposi , Linfoma de Burkitt, Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada, Infección por *M. avium intracelulare* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar, Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada, Neumonía por *P. jiroveci* , Toxoplasmosis cerebral, Síndrome caquético (Wasting syndrome), entre otras¹².

CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS

Dependiendo del número de linfocitos CD4+ de los pacientes, se distinguen otras tres categorías: 1, 2 y 3¹².

Categoría 1: Linfocitos CD4+ mayor de $500 \times 10^6/l$ (o mayor del 29%)¹².

Categoría 2: Linfocitos CD4+ entre 200 y $500 \times 10^6/l$ (o entre 14-28%)¹².

Categoría 3: Linfocitos CD4+ menor de $200 \times 10^6/l$ (o menor del 14%)¹².

De esta forma los pacientes son clasificados por dos códigos: un código letra que hace mención a su situación clínica y un código número que hace mención a su situación inmunológica¹².

En Estados Unidos se considera caso de SIDA a cualquier paciente que presenta manifestaciones clínicas incluidas en la categoría C o presenten unas cifras de linfocitos CD4+ menores de $200/M^a$ (categoría 3). Es decir, se consideran afectados de SIDA todo paciente incluido en cada uno de los siguientes grupos: C1, C2, C3, A3 y B3¹².

En Europa, por el contrario no se acepta el criterio inmunológico, y por ende sólo se consideran caso de SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2 y C3¹².

6.2.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRODUCIDAS POR EL PROPIO VIH

La acción directa del VIH ha sido relacionada con la producción de variados procesos entre los que figuran neumonitis intersticial, retinopatías, dermatopatías, neuropatías, miocardiopatías, enfermedad tromboembólica, artropatías, miopatías y vasculitis. La expresión clínica de estos procesos es inespecífica y pueden mejorar e incluso hacer remitir de forma total la sintomatología con el tratamiento antirretroviral⁶⁷.

En los primeros años de la epidemia, investigadores australianos describieron una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa en el 91% de una población de varones homosexuales que seroconvirtieron para VIH⁶⁸. A esta afección se le dio el nombre de síndrome retroviral agudo (SRA). Sin embargo su incidencia no ha sido completamente esclarecida, habiéndose encontrado entre el 53-93% de los casos según diferentes investigadores^{69,70}. El tiempo de incubación desde la infección por VIH hasta el SRA ha sido estimado entre 2 y 4 semanas en la mayoría de los estudios^{68,70}.

Un síndrome mononucleosis-like es la forma mas frecuente de presentación de la enfermedad. Consiste en un cuadro de fiebre y adenopatías que se autolimita. Sin embargo las manifestaciones clínicas asociadas a la infección aguda por VIH-1 pueden ser variables e incluir sudoración, mialgias, artralgias, erupción cutánea, vómitos, diarrea, cefalea y úlceras mucocutáneas, y una amplia variedad de manifestaciones neurológicas (encefalitis, meningitis, neuropatía, etc.)⁷¹.

Por otro lado el VIH-1 puede producir un cuadro clínico consistente en fiebre prolongada de bajo grado, sudoración, diarrea y pérdida de peso que se denominó en la década de los ochenta complejo relacionado con el SIDA⁷² (Grupo IV-A de la clasificación de los CDC-1987)^{54,55}.

El VIH es capaz de producir un cuadro clínico consistente en diarrea y pérdida de peso que se ha denominado enteropatía VIH. Algunos autores implican a la acción directa del propio VIH como causa de la misma, otros la atribuyen a alteraciones en la maduración y proliferación del epitelio intestinal secundaria a la disfunción de células T característica del SIDA. Su frecuencia real no es conocida, oscila entre el 3-20%⁷³.

Las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH-1 son muy frecuentes y pueden estar presentes desde el primer contacto del sujeto con el VIH-1 hasta las fases más avanzadas de la enfermedad^{71,74}. El complejo SIDA-demencia es la condición neurológica característica en fases avanzada de la enfermedad. Generalmente suele ser de evolución lenta y progresiva aunque se han descrito evoluciones fulminantes. Los pacientes presentan un enlentecimiento psicomotor y alteraciones de la memoria y la concentración. Las manifestaciones clínicas son leves y pudieran pasar por desapercibidas. En ocasiones se presentan cuadros psicóticos⁷⁵. El cuadro clínico general va progresando hasta un punto en que el paciente se encuentra incapacitado y parcial o totalmente desconectado del medio en donde la supervivencia suele ser escasa⁷⁶.

6.3.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRODUCIDAS POR INFECCIONES Y TUMORES OPORTUNISTAS

El progresivo deterioro inmunológico que provoca la infección por VIH-1, produce las manifestaciones más características del SIDA: infecciones y tumores oportunistas.

Desde el principio de la epidemia se comprobó que la incidencia de infecciones oportunistas se encontraba íntimamente vinculada con el grado de inmunocompromiso de estos pacientes^{77,78}. En este orden tenemos que determinados patógenos como *P. jiroveci*, *cryptosporidium*, *citomegalovirus* o *Mycobacterium avium intracellulare* provocan enfermedad en pacientes con un grado de inmunodepresión muy severa^{79,80}, y patógeno con un grado mayor de agresividad como *C. albicans* pueden provocar enfermedad en pacientes con menor grado de inmunocompromiso⁸¹. Como ya se ha mencionado anteriormente el linfocito CD4+ es, en la práctica clínica, el principal marcador del grado de inmunocompromiso del paciente, y es evidente la relación existente entre el conteo de estas células y la producción de infecciones oportunistas^{77,78}.

Entre las infecciones oportunistas mas prevalentes tenemos que la Candidiasis esofágica es la infección oportunista definitoria de caso de SIDA más frecuente⁸², la Tuberculosis es la infección oportunista con compromiso vital mas frecuente en pacientes infectados por el VIH en España⁸² y especialmente relevante es su alta frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos y la importancia que la transmisión nosocomial

adquiere sobre todo en pacientes muy inmunodeprimidos^{83,84}; La Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, dicho agente produce enfermedad en pacientes con infección VIH avanzada, en situaciones en la que las cifras de linfocitos CD4+ descienden por debajo de $200 \times 10^6/l$ ⁸⁵; La Toxoplasmosis cerebral es la infección oportunista mas frecuente del sistema nervioso central en pacientes infectados por el VIH⁸⁶, sobre todo cuando las cifras de linfocitos CD4+ desciendes por debajo de $100 \times 10^6/l$ ⁸⁷; la enfermedad producida por CMV se presenta en pacientes infectados por el VIH con enfermedad avanzada (por debajo de $50 \times 10^6/l$)⁸⁸; la Criptococosis por *Cryptococcus neoformans* constituye junto a la tuberculosis en zonas endémicas, la causa mas frecuente de meningitis en pacientes infectados por el VIH^{89,90,91,92}.

Desde el inicio de la epidemia, se comprobó que los pacientes con SIDA, además de infecciones presentaban una alta frecuencia de tumores⁹³. En 1982 la CDC⁷¹ publicó la primera definición de caso en la que se incluían como enfermedades definitorias de SIDA tres tumores: Sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodgkin y Linfoma cerebral primario. En la última revisión para definición de caso de SIDA realizada en

1993, los CDC incorporan otro tumor a la lista de enfermedades indicativas el cáncer invasivo de cuello de útero⁴⁵⁻⁵⁷.

6.4.- MANIFESTACIONES BUCALES DE LA INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Las manifestaciones bucales de la infección por VIH forman parte importante de la enfermedad desde las primeras descripciones llegando inclusive a evidenciar significativamente la progresión de la misma. Inclusive algunos autores afirman que en algún momento del proceso, en nueve de cada diez pacientes, llegaran a aparecer manifestaciones bucales y hasta en ciertos casos se pudieran presentar como el primer signo de la enfermedad. De aquí la importancia de que se conozcan las características de las manifestaciones bucales de esta enfermedad^{65,67,94}.

Estudios recientes han permitido observar una significativa disminución de la prevalencia de las manifestaciones bucales alrededor del 30%, esto por supuesto directamente relacionado a una terapia efectiva, a la mejora en las condiciones

socioeconómicas, y a una mejor atención y educación para estos pacientes^{68,69,70,95}.

Antes de los TARGA las micosis mas relevantes en pacientes con infección por el VIH ha sido la Criptococosis y la Candidiasis; la primera por su gravedad y la segunda, por su frecuencia y por la aparición de resistencia a azoles en pacientes con enfermedad avanzada y Candidiasis recidivante multitratada⁷¹.

Sin embargo a pesar de la increíble disminución de la incidencia de las infecciones oportunistas en general y evidentemente de las micosis en pacientes con infección por VIH, sigue teniendo interés hablar de éstas debido a que todavía son enfermedades definitorias a SIDA, especialmente en el alto porcentaje de diagnósticos tardíos de infección por VIH es nuestro medio y porque siguen apareciendo en pacientes con fracasos terapéutico, bien sea por problemas de acceso a los recursos sanitarios y simplemente otros relacionados con la adherencia o aparición de resistencias^{73,74}.

Se han establecido varias clasificaciones de las lesiones bucales más frecuentemente relacionadas a la infección por VIH y los criterios diagnósticos con el fin de incrementar la importancia de la patología bucal que es tan prevalente en este grupo de pacientes^{96,97,98,99,100,101}.

En septiembre de 1992 los miembros del Centro de Información de la Comunidad Económica Europea (CEE) sobre problemas bucales relacionados con la infección por VIH se reunieron en Londres con los miembros del Grupo Colaborador de los Estados Unidos de América sobre el SIDA bucal, para revisar de este modo los criterios diagnósticos y las clasificaciones anteriormente establecidas¹⁰⁰ con el fin de completar un patrón mas simple que pudiera ser aplicado tanto en Europa como en Norteamérica. Esta clasificación de las lesiones bucales relacionadas con la Infección por VIH es la que en la actualidad se admite ya que ha sido aceptada por la Organización Mundial de la Salud¹⁰¹.

Grupo I. Lesiones bucales fuertemente asociadas a la infección por VIH:

- Candidiasis:
Eritematosa
Pseudomembranosa
- Leucoplasia Velloso
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no-hodgkiniano
- Enfermedades Periodontales:
Eritema gingival lineal
Gingivitis (ulcerativa) necrotizante
Periodontitis (ulcerativa) necrotizante¹⁰¹.

Grupo II. Lesiones bucales menos comúnmente asociadas a la infección por VIH:

Infecciones bacterianas producidas por:

- *Mycobacterium avium intracellulare*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Hiperpigmentación melánica

- Estomatitis ulcerativa necrotizante

Enfermedades de las glándulas salivales:

- Xerostomía por flujo disminuido
- Agrandamiento uni o bilateral de las glándulas salivales mayores.

Púrpura trombocitopénica

Ulceraciones atípicas

Infecciones víricas (excluyendo el virus Epstein-Barr):

- Citomegalovirus
- Virus del Herpes Simple
- Virus del Papiloma Humano (condiloma acuminado, hiperplasia epitelial focal, verruga vulgar)
- Virus de la Varicela Zoster. (varicela y herpes zoster)¹⁰¹.

Grupo III. Lesiones bucales observadas y posiblemente asociadas con la infección por VIH:

Infecciones bacterianas producidas por:

- *Actinomyces israeli*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*

Enfermedad por arañazo de gato

Reacciones por fármacos:(ulcerativa, eritema multiforme, liquenoide, epidermolisis tóxica)

Angiomatosis epiteloide bacilar

Infecciones por hongos (excluyendo la Candidiasis):

- *Criptococcus neoformans*
- *Geotrichum candidum*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Mucoreaceae*
- *Aspergillus flavus*

Alteraciones neurológicas:

- Neuralgia del trigémino
- Parálisis facial

Aftosis bucal recidivante

Infecciones virales:

- Citomegalovirus
- Mollusco contagiosum¹⁰¹.

7.- CANDIDIASIS BUCAL

En años recientes, ha aumentado el interés con respecto a las infecciones producidas por los hongos del Género *Candida* en sujetos inmunosuprimidos y médicamente comprometidos, lo que ha traído como resultado la realización de una gran cantidad de investigaciones, dirigidas hacia la identificación de *C. albicans* como el principal agente etiológico en Candidiasis, la cual es una enfermedad infecciosa que puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas hasta la forma sistémica diseminada², dependiendo esto directamente del estado inmunitario del hospedero y de la localización de las manifestaciones clínicas⁴. Se considera según muchos autores como la micosis más común en la cavidad bucal humana^{2,5,6,7}.

La Candidiasis bucal como tal no es una enfermedad mortal, aunque provoca molestias de diferente grado y altera el gusto, haciendo desagradable y en algunos casos dolorosa la ingesta, lo que por supuesto conlleva a una disminución del apetito y deshidratación del paciente, lo que puede resultar fatal en enfermos que requieren de una dieta hipercalórica como el caso de los VIH (+) o pacientes hospitalizados e inclusive

ancianos, lo que pudiera ser la puerta de entrada de otras formas de candidiasis mas graves, como la esofágica muy frecuente en pacientes VIH/SIDA y/o sistémica, por el contrario infrecuente en este grupo de pacientes⁸.

8.- ETIOLOGIA DE LA CANDIDIASIS BUCAL

8.1.- Taxonomía

Taxonómicamente los microorganismos involucrados en la etiología de la Candidiasis son clasificados de la siguiente manera:

Reino: fungi

División: Ascomycota

Clase: Ascomycetes

Orden: Saccharomycetales

Familia: Saccharomycetaceae

Género: Candida

Especies: *albicans* (la más predominante y virulenta) y otras especies¹⁰².

En los últimos veinte años se viene teniendo cerca de 10 especies pertenecientes al Género *Candida* que vienen cobrando interés desde el punto de vista clínico ya que tienen la capacidad de adaptarse a una temperatura de 37°C, pudiendo ser eventualmente patógenas para el ser humano. Estas levaduras también se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, como comensales en mamíferos y aves; entre las que podemos destacar: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parakrusei*, *C. zeylanoides*, y *C. brumptii*, entre otras y recientemente *C. dubliniensis*, específicamente en aquellos pacientes infectados por el VIH, y de mucha importancia ya que ésta última ha sido relacionada en casos de resistencia a medicamentos antifúngicos^{2,7,103,104,105,106,107}.

8.2.- Morfología del hongo

Las levaduras son hongos unicelulares, constituidos por células ovales o esféricas de pared delgada o gruesa que se multiplican por gemación o brotes, que generalmente producen blastoconidias, a veces producen pseudohifas y, en ocasiones, algunas especies producen hifas verdaderas. Cuando se

desarrollan en medios de cultivo aparecen como colonias lisas y cremosas de bordes regulares y algunas pueden desarrollar cápsula. La mayoría se incluyen en la división Deuteromycota (ausencia de reproducción sexual), pero otras especies pueden dar formas de reproducción sexual que, por sus características, se corresponden con las divisiones Basidiomycota o Ascomycota¹⁰⁸.

Las levaduras del género *Candida*, se caracterizan habitualmente por no producir artroconidios, por carecer de pigmento carotenoide o melánico, poder producir pseudohifas e hifas verdaderas, no contener xilosa en su pared y no desarrollar cápsula¹⁰⁸.

Candida puede observarse como células redondeadas u ovaladas de 3 a 5 micras de diámetro, grampositivas y poseen un metabolismo principalmente aeróbico. Llegan a desarrollarse sin dificultad en medios habituales para hongos como el Agar-Dextrosa Sabouraud, en el que dan lugar a colonias lisas y cremosas de aspecto y olor peculiar (aspecto de levadura de pan), que pueden observarse a las 24 o 48 horas de incubación,

siendo su temperatura óptima de crecimiento entre 25 y 37°C no degradan la urea ni asimilan el inositol^{105,109}.

Posee una estructura antigénica compleja y heterogénea. Se trata de una bicapa lipídica que contiene proteínas y esteroides que controla la permeabilidad celular y participa en la síntesis de la pared celular. Esta pared celular está compuesta fundamentalmente por polisacáridos y diversas proteínas. Los polisacáridos más importantes son: quitina (polímero de N-acetil glucosamina), mananos (polímeros de manosa) y glucanos (polímeros de glucosa). La pared celular es una estructura multilaminar fundamental, ya que es responsable de la forma y de la protección frente a los cambios osmóticos. En ella, se encuentran moléculas que intervienen de forma decisiva en la patogenia de las infecciones fúngicas así como antígenos que pueden ser utilizados en el diagnóstico serológico de estas micosis¹⁰⁵.

8.3.- Epidemiología y Ecología

Los microorganismos del Género *Candida* son oportunistas que se encuentran como comensales en cavidad bucal, intestino,

vagina, secreción bronquial y piel del hombre y ciertos animales. Aproximadamente entre un 45 a un 60% de adultos sanos pueden tener a *Candida* como un microorganismo residente sin presentar signos ni síntomas de enfermedad en la mucosa bucal. La colonización a nivel de la cavidad bucal varía significativamente de un sitio a otro¹¹⁰, sin embargo suelen colonizar más frecuentemente la mucosa de la lengua, paladar y cara interna del carrillo¹.

Candida forma parte de la microbiota bucal del ser humano sano y en condiciones normales esta presente hasta en un 71% de los sujetos sanos, por lo general en uno de cada tres¹, según diversos estudios. Si bien *C. albicans* es la especie más comúnmente aislada, otras especies como *C. glabrata* o *C. tropicalis* se presentan hasta en un 7% de las personas, mientras que otras especies como *C. krusei*, *C. guilliermondii* o *C. parapsilosis* se aíslan aún con menor frecuencia^{7,8}.

La colonización a nivel de la cavidad bucal evidentemente esta influenciada por la edad y es mucho mayor entre los niños y los ancianos¹¹¹. En España, los recién nacidos presentan una colonización bucal por levaduras del 30%, siendo *C. parapsilosis*

y *C. albicans* las especies mas frecuentes^{112,113}. Por otro lado, cerca del 90% de los mayores de 60 años hospitalizados presentan *Candida* en la boca¹¹⁴.

Hay diversas circunstancias que provocan variaciones sobre la colonización a nivel de la cavidad bucal, como la hospitalización, diversas terapias, etc., e incluso la alimentación de cada individuo, por ende la aparición de Candidiasis implica la invasión de la superficie de la mucosa por el hongo. Siendo en este caso también *C. albicans* el germen aislado con mayor frecuencia, sin embargo, otras especies como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* se han aislado en asociación con Candidiasis bucal. Tampoco es un hecho infrecuente la existencia de dos o más especies de *Candida* en la misma muestra, observándose en aproximadamente en un 10% de los casos^{7,8}.

En este orden tenemos que solo algunas especies son aisladas frecuentemente de muestras clínicas procedentes de infecciones. *C. albicans* y *C. tropicalis* representan el 80% de los aislamientos, siendo estas especies las que producen infecciones con mayor frecuencia, mientras que otras especies

mucho menos virulentas, como *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*, se han convertido en causa frecuente de Candidiasis viscerales, bien sea de las formas localizadas o diseminadas, en aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca, cateterización central y en adictos a drogas por vía parenteral e individuos inmunosuprimidos^{1,105}.

8.4.- Mecanismos de patogenicidad

En la mayoría de los pacientes, la Candidiasis se produce a partir de un reservorio endógeno bien sea bucal o digestivo del propio enfermo. Sin embargo en algunos casos la infección se puede adquirir de otros individuos, como es el caso de la Candidiasis neonatal de recién nacidos cuyas madres presentan Candidiasis vaginal al momento del parto^{7, 8}.

La patogénesis de la Candidiasis bucal es compleja, en ella se ven implicados diferentes factores y mecanismos no solamente de los hongos sino también propio del hospedero. La posibilidad de que *Candida* colonice las superficies bucales depende tanto de la efectividad de los mecanismos defensivos del hospedero, como de la capacidad de adhesión del hongo y de

su poder de crecimiento. El balance entre colonización y Candidiasis depende de la capacidad de *Candida* para modular la expresión de los factores de virulencia en respuesta a los cambios ambientales, en combinación con la competencia del sistema inmune del hospedero sumado a las pautas terapéuticas antifúngicas. La naturaleza de este equilibrio es muy frágil y en muchos aspectos hasta desconocida^{7, 8, 9,115}. En conclusión la transformación de microorganismo comensal a patógeno depende de la combinación de tres grupos de factores: del hospedero, dependientes del hongo y factores que modifican el microambiente de la cavidad bucal^{1, 8,115}.

Hay muchos aspectos en el hospedero que pueden facilitar el desarrollo de una Candidiasis bucal, tanto locales como son: alteraciones de la barrera mucosa, cambios a nivel del epitelio bucal y alteraciones de la saliva; y sistémicos como períodos extremos de la vida, alteraciones hormonales, alteraciones nutricionales y alteraciones inmunológicas^{1, 10}.

La mucosa bucal por si sola presenta propiedades antifúngicas que de una u otra forma contrarrestan y protegen contra la invasión candidiásica gracias a la presencia de ciertas

proteínas y muchos otros factores no determinados. Todas aquellas circunstancias que alteren la integridad de la mucosa mediante traumatismos, laceración u oclusión como en el caso de portadores de prótesis dentales, favorecen la adhesión del hongo y por ende la invasión a la mucosa. La hiperplasia, así como la presencia de displasia epitelial y atipias celulares en el epitelio de la mucosa bucal, se asocia con una mayor presencia de *Candida*, al igual que la asociación con otros procesos como Liquen plano y Leucoplasia^{1,9,10}.

La saliva constituye un elemento antifúngico de primer orden y esto se debe por un lado a la labor de barrido mecánico que dificulta la adhesión del hongo y por otro a un poder antifúngico por sus componentes proteicos, como lisozimas, lactoferrina, lactoperoxidasas y glucoproteínas^{9, 116}.

Se ha sugerido que el medio ambiente ácido favorece la colonización de la cavidad bucal por parte de especies de *Candida*¹¹⁰. La reducción del pH salival, que habitualmente oscila entre 5,6 y 7,8, situación que se presenta bajo las prótesis dentales removibles, favorece la adhesión del hongo^{7,116}. También se ha reportado que, en presencia de pH salival bajo y

altas tensiones de O₂ se altera el medio ambiente bucal, trayendo como consecuencia una disminución en el número de microorganismos de los Géneros *Veillonella*, *Neisseria* y *Micrococcus*, así como también un incremento en el número de *Streptococcus mutans* y de especies pertenecientes a los géneros *Candida* y *Lactobacillus*¹¹⁰.

Se ha demostrado un aumento de la concentración de las inmunoglobulinas en la saliva del tipo IgA secretor en pacientes con Candidiasis bucal por que estas son considerados anticuerpo anti-*Candida*, ya que actúan inhibiendo la adherencia de *Candida* a la mucosa bucal^{7,116}. En este sentido, se ha sugerido que en los mecanismos de adherencia se presentan interacciones entre los ligandos de *Candida* y receptores de las células hospederas^{117,118}. Por otra parte, es importante destacar que las blastosporas de *Candida* se adhieren mejor a las células de la mucosa bucal y al acrílico de las prótesis, cuando se hallan en la fase estacionaria que cuando están en la fase exponencial de crecimiento^{6,119,120}.

La hidrofobicidad de la superficie celular está directamente relacionada con la adherencia de blastosporas de *Candida* a las células epiteliales humanas y a los materiales plásticos¹¹⁰.

La adherencia de las especies de *Candida* a las superficies plásticas es mediada por fuerzas de atracción de London-van der Waals (fuerzas hidrofóbicas y fuerzas electrostáticas). En este orden la habilidad de las especies de *Candida* para adherirse a las superficies de acrílico de las prótesis, puede conferirle a estas especies de microorganismos un acceso directo al hospedero humano¹²¹.

Se ha podido demostrar que la reducción de los niveles de humedad a nivel de la cavidad bucal, favorece por ende el crecimiento de bacterias como el *Staphylococcus aureus*, que es un microorganismo resistente a la desecación e inhibe a su vez a otros microorganismos comensales que necesitan de altos niveles de humedad^{122,123}.

Por todo esto, todas aquellas situaciones que disminuyen la producción de la saliva como es el caso del Síndrome de

Sjogren, la radioterapia local y la ingesta de fármacos como anticolinérgicos, favorecen la aparición de Candidiasis bucal⁷,

116.

Por otro lado vale la pena destacar que la mayor presencia de Candidiasis bucal en las edades extremas de la vida se asocia a múltiples factores que inciden con más intensidad o con una mayor frecuencia en estos periodos. Tenemos que la inmadurez de nuestro sistema inmunitario, la aparición de infecciones que conllevan al uso de antibióticos de amplio espectro, por otro lado la existencia de deficiencias inmunitarias congénitas y el contacto directo con los cuidadores y con la madre, favorecen el contagio en tempranas y/o primeras décadas de la vida. Por otro lado en los pacientes ancianos, juegan papel importante factores como la xerostomía en combinación con antibioticoterapia, uso de corticoides y por supuesto la presencia de prótesis dentales mal ajustadas, factores que permiten de una forma u otra la alta incidencia de Candidiasis^{1,7,9}. Afecciones sistémicas como el Hipotiroidismo, el Hipoparatiroidismo y la Insuficiencia renal suprarrenal, sobre todo de origen autoinmune, son las enfermedades endocrinas más frecuentemente asociadas a Candidiasis bucal, donde suele aparecer como una de las

manifestaciones dentro de un cuadro de Candidiasis mucocutánea crónica, con afectación general cutánea, ungueal, etc. Por otro lado no se ha demostrado una relación concluyente de una mayor colonización por *Candida* en los pacientes diabéticos, sin embargo si se ha constatado una mayor presencia de *Candida* en la boca de estos pacientes pero portadores de prótesis dentales, por lo que en base a esto se ha planteado la posibilidad de que la asociación de varios factores en estos pacientes facilitaría la colonización e infección por *Candida*⁷.

Deficiencias nutricionales, como la deficiencia del hierro que determina la aparición de anormalidades en el epitelio y altera algunos procesos inmunológicos celulares como la respuesta de anticuerpos y por ende la fagocitosis, déficit de folato que conlleva a la aparición de cambios degenerativos en la mucosa bucal, así como hipovitaminosis específicamente deficiencias de vitaminas A, B₁, B₂, B₁₂ y C favorecen la aparición de Candidiasis bucal^{7,9}.

Como sabemos el tabaco aumenta la queratinización epitelial, reduce la concentración de IgA en la saliva y deprime la

función de los leucocitos polimorfonucleares, circunstancias que pueden de una forma u otra favorecer el crecimiento de *Candida* a nivel de la cavidad bucal; sin embargo a pesar de que esta asociación entre tabaco y colonización por *Candida* no ha sido firmemente esclarecida, se ha observado una mayor presencia de fumadores entre los pacientes VIH+ con lesiones candidiásicas bucales, e incluso se han observado lesiones asociadas como la glositis rómbica que aparecen con mayor frecuencia en este grupo determinado de pacientes fumadores. Asimismo, el hábito tabáquico parece asociarse a una peor respuesta al tratamiento antifúngico^{7,9,115}.

Una serie de condiciones ambientales pueden llegar a modificar el microambiente existente en la cavidad bucal, favoreciendo de este modo la colonización y posterior infección por *Candida*. La microbiota bucal regula el número de hongos, inhibe su adhesión a las superficies bucales mediante el bloqueo de los receptores celulares, compite a su vez con los hongos por los nutrientes, y ciertas bacterias producen por sí solas factores antifúngicos. Por esta razón la antibioticoterapia destinada a inhibir la microbiota bacteriana, incrementa el crecimiento de *Candida* en la cavidad bucal. Así como terapias medicamentosas

basadas en el uso de corticoides tópicos en aerosoles, o en crema o solución, aplicados en pacientes asmáticos afectan los mecanismos defensivos locales favoreciendo también la Candidiasis bucal¹²⁴.

Dentro de los factores dependientes del microorganismo sabemos que la virulencia de *C. albicans* se debe a un conjunto de factores relacionados con su capacidad para evadir por un lado los mecanismos de defensa del hospedero y por otro el tratamiento antifúngico, además de lesionar las células y tejidos, pero sin embargo el principal factor de virulencia parece ser la capacidad que posee dicho hongo para persistir en el epitelio bucal, a lo que contribuyen un grupo de otros muchos factores como lo son la adherencia, el dimorfismo, el switching, el sinergismo con ciertas bacterias bucales del mismo, entre otros^{7,125}.

9.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA CANDIDIASIS BUCAL

La Candidiasis es una enfermedad cosmopolita muy frecuente y una de las micosis más importantes y de mayor frecuencia en la cavidad bucal; afecta a ambos sexos y no tiene

predilección por edad, aunque suelen ser mas frecuentes en los extremos de la vida^{126,127,128,129,130}.

Para Arendorf, Menditi y Valentín, citados por Ceballos¹²⁹ la *Candida* esta presente en la economía bucal en el 40% de la población, mientras que para este último solo está presente en el 7% de la población normal. Por otra parte, Burkett plantea que en la boca del portador sano, este microorganismo es escaso (menos de 200 células×ml de saliva) y que su frecuencia varía según la población estudiada¹³¹.

Kurnatowski y Kurnatowska realizaron un estudio en donde en 86 casos de 167 encontraron infección fúngica (2/3 de los pacientes estudiados) siendo la *Candida albicans* la especie mas predominante¹³².

Otros estudios coinciden con que no hay predilección por el sexo o edad, constituyendo el 25% de las micosis superficiales^{131,132}.

En pacientes con VIH, la infección oportunista más frecuente en cavidad bucal es la Candidiasis^{131,132,133} y se ha

reportado una prevalencia de 30 al 90% entre este grupo de pacientes¹³¹ y de esta la especie que más prevalece es la *Candida albicans*. La Candidiasis más común es la Pseudomembranosa (CPs)^{135,136,137,138,139}, localizada generalmente en la lengua, paladar duro y blando y la mucosa del carrillo¹⁴⁰.

En algunos estudios se señala que más del 75% de los pacientes infectados por VIH presentan Candidiasis durante el curso de la enfermedad^{1,8,115,136}.

Es un estudio realizado en Sur África en el año 1998, acerca de la prevalencia de las manifestaciones bucales en una población de 600 pacientes surafricanos infectados con el VIH el 64,4% de estos pacientes presentaron manifestaciones bucales de diversas patologías y el 37.8% de estas manifestaciones resultaron ser Candidiasis bucal¹³⁴.

En Venezuela, Oliver y cols. En 1999 reportaron que la forma más común de Candidiasis bucal en pacientes VIH positivos fue la CPs, seguida por la forma Hiperplásica (CH) y la Queilitis angular (QA), siendo la Candidiasis eritematosa (CE) la

menos frecuente. A su vez, se reveló la presencia de blastosporas al examen directo en todos los pacientes con lesiones clínicas de Candidiasis bucal y se obtuvo aislamiento del hongo en el 78.9 de los casos. Siendo el agente más frecuentemente aislado *C. albicans* (80%), encontrándose otras especies del género como *C. tropicales* y *C. guilliermondii* en el 20% de los casos¹⁴⁰.

En un estudio realizado en Venezuela se demostró que 16 cepas de las 111 aisladas de pacientes VIH/SIDA eran de la especie *C. dubliniensis* anteriormente nunca aislada en Venezuela¹⁴¹.

En estudios realizados en nuestro país en La Universidad Central de Venezuela en el 2002 y 2003 acerca de las manifestaciones bucales más prevalentes en pacientes VIH/SIDA corroboran el papel protagónico de la Candidiasis Bucal, siendo la lesión mas frecuente en esta población inmunocomprometida^{142,143}.

Es importante destacar que en Venezuela no contamos con registro epidemiológicos confiables en cuanto a la presencia de

Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA¹³⁹ encontrándose una alta porción de subregistros como lo constatan Fernández y Mandel en 1989¹⁴⁴.

10.-CLASIFICACION DE LA CANDIDIASIS BUCAL

Las infecciones por *Candida sp.* se denominan Candidiasis o Candidosis, y pueden ser infecciones agudas o crónicas, así como también pueden ser superficiales o profundas¹¹⁵.

Se trata de infecciones que se producen habitualmente a partir de una fuente endógena, ya que, como anteriormente se ha comentado, este género puede encontrarse formando parte de la microbiota normal de algunas mucosas¹⁰⁸.

Desde comienzos del siglo pasado se observó que la Candidiasis bucal podía presentar diversas manifestaciones clínicas e histopatológicas. A raíz de muchas investigaciones se logró diferenciar entre unas formas primarias y otras formas secundarias en las que la Candidiasis bucal pasa a ser una manifestación más de la infección candidiásica sistémica mucocutánea^{7,106,115}.

Según la clasificación inicial propuesta por Lehner en 1966, las Candidiasis bucales primarias se subdividieron en agudas y crónicas en base a su persistencia, que a su vez reconocía como formas agudas la Candidiasis pseudomembranosa y atrófica y como formas crónicas la Candidiasis atrófica (estomatitis protética) e hiperplásica. Los mecanismos por los cuales la Candidiasis bucal se manifiesta como pseudomembranosa o eritematosa todavía permanecen sin aclarar, aunque en parte puede que este relacionado con los diferentes mecanismos inmunológicos de defensa local de cada individuo. En base a todo lo anteriormente expuesto se propusieron un sin fin de clasificaciones que no aportaron datos especiales^{7,8}.

Posteriormente se propone una nueva clasificación al considerar que las formas pseudomembranosas podían presentar un curso crónico en algunos pacientes. Se propuso además sustituir el término “atrófica” por el de “eritematosa”, ya que este tipo de lesiones que se observaban rojas, se debían a un aumento de la vascularización que coexistía con un engrosamiento o adelgazamiento del epitelio^{7,9}.

Por tal motivo es que en estos momentos se consideran las siguientes formas de Candidiasis bucal:

Primarias:

- Candidiasis pseudomembranosa (aguda-crónica).
- Candidiasis eritematosa (aguda-crónica).
- Candidiasis Hiperplásica (leucoplásica).
- Lesiones asociadas:

Estomatitis subprotésica

Queilitis angular

Glositis rómbica^{7,9,145}.

Secundarias:

- Candidiasis mucocutánea (crónicas).

Cuando dos o más de estas formas clínicas aparecen juntas se le denomina Candidiasis bucal multifocal^{7,9,145}.

Candida puede estar también implicado en el Eritema gingival lineal, la Periodontitis necrótica y la Queilitis exfoliativa, procesos descritos en la enfermedad por VIH, aunque su exacto papel aún no está claramente establecido^{10,115}.

La forma pseudomembranosa de la Candidiasis bucal es la presentación clínica mejor conocida. Sin embargo, otras formas clínicas como la Candidiasis eritematosa o la Queilitis angular asociada a *Candida* son más frecuentes en la actualidad. La prevalencia de estas formas clínicas de Candidiasis bucal no se conoce bien ya que en muchos casos pasan desapercibidas para el clínico. Aunque hay que destacar que su diagnóstico es muy importante ya que la forma eritematosa o la queilitis pueden ser la primera manifestación de una alteración sistémica, incluida la infección por VIH. Por otro lado, es importante comentar que otras formas clínicas como la hiperplásica o leucoplásica, mantienen aspectos controvertidos tanto en su patogenia como en su real significado. En los pacientes VIH (+) parece existir una progresión clínica en las Candidiasis desde formas clínicas leves iniciales como la Eritematosa o la Queilitis angular a formas más graves y tardías crónicas del tipo Pseudomembranoso o Hiperplásico. Se sugiere que esta

progresión pudiera estar relacionada con la evolución de la inmunosupresión, el número de linfocitos CD4 y la carga viral^{10,14,15}.

11.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS

BUCAL

La Candidiasis pseudomembranosa (CPs) es la forma clínica más conocida y se caracteriza por la presencia de grumos o placas blanco amarillentas de consistencia blanda o gelatinosa, que crecen de manera centrífuga. Estas lesiones tienen la particularidad de que al intentar removerlas se desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, y que en ocasiones suelen ser dolorosas, a su vez son zonas rodeadas de una mucosa adyacente completamente normal en apariencia. Son lesiones que pueden aparecer en cualquier zona de la mucosa bucal, sin embargo suelen tener predilección por la mucosa interna de carrillo, orofaringe y bordes laterales de la lengua. Generalmente suelen ser lesiones con una sintomatología mínima, sin embargo en aquellos casos agresivos los pacientes suelen quejarse de dolor, ardor y disfagia^{8,9,10,14}.

En adultos su aparición se ve favorecida debido a la utilización de antibióticos de amplio espectro, xerostomía, la utilización de corticoesteroides inhalados, el tabaquismo, tratamientos con inmunosupresores y quimioterapias, la presencia de procesos leucémicos y la infección por VIH¹⁴⁶.

Es muy frecuente en pacientes portadores de VIH, ya que representa hasta el 50% de las candidiasis y es significativamente más frecuente entre el grupo de pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/ml¹⁴⁷.

En este grupo de pacientes se observan formas crónicas difíciles de erradicar y en zonas infrecuentes de la cavidad bucal como en el paladar blando, pilares amigdalinos, zonas retromolares y encía¹.

El diagnóstico diferencial de la CPs abarca todas las formas clínicas de lesiones bucales blancas como lo son la Leucoplasia, Leucoplasia vellosa, Candidiasis hiperplásica, Liquen plano, mucosa mordisqueada, Nevo blanco esponjoso, etc^{1,5}.

La Candidiasis eritematosa (CE), anteriormente mal llamada atrófica, representa actualmente la forma clínica más común de Candidiasis tanto en los pacientes inmunocompetentes como en los inmunosuprimidos y se presenta clínicamente como una zona rojiza, erosionada, generalmente de bordes mal definidos. Tiene predilección por el dorso de la lengua y la mucosa del paladar, lo que se define como una imagen doble en espejo. Generalmente suele presentarse como una lesión asintomática, aunque puede producir en ciertos casos un ligero ardor o prurito, por lo que en muchas ocasiones suele ser un hallazgo casual. Esta forma de Candidiasis suele presentarse comúnmente en pacientes VIH+, pacientes xerostómicos o que estén bajo antibioticoterapia con medicamentos de amplio espectro, lo que constituye la llamada “lengua antibiótica”^{1,115}.

La CE en los pacientes VIH/SIDA es el tipo más frecuente de Candidiasis y es mucho mas común en los estadios iniciales de la enfermedad, es decir en pacientes con más de 200 CD4/ml¹⁴⁷.

Lesiones eritematosas bucales como Eritroplasia, Liquen erosivo, Glositis media romboidea, enfermedades

vesiculoampollares y lesiones traumáticas, entre otros, se deben incluir en el diagnóstico diferencial de esta entidad clínica¹.

La Candidiasis hiperplásica (CH), también llamada Candidiasis leucoplásica, se define como una lesión bucal en placas o pequeños nódulos blanquecinos, que no pueden ser desprendidos por raspado mecánico y que no pueden ser atribuidos a ninguna otra patología diagnosticable. Pueden aparecer en cualquier zona de la cavidad bucal, sin embargo suelen presentarse frecuentemente en la mucosa interna de los carrillos cerca del área retrocomisural y en la lengua¹.

Esta forma clínica está directamente relacionada con las leucoplasias no homogéneas, frecuentemente colonizadas por *Candida*, y con la “Leucoplasia vellosa” presente en pacientes inmunosuprimidos en los bordes linguales¹.

La Queilitis angular (QA) se caracteriza por un enrojecimiento intenso bilateral generalmente de las comisuras labiales, con la aparición de grietas o fisuras y formación de costras. No siempre estas lesiones son causadas directamente por *Candida*, razón por la cual muchos autores la consideran una

lesión asociada. En la patogenia de esta entidad convergen muchos y diferentes factores que van desde anomalías relacionadas con el envejecimiento, las arrugas, disminución de la dimensión vertical, defectos protésicos, xerostomía, ciertas terapias medicamentosas, deficiencias nutricionales, etc; Incluso muchas veces constituye una infección mixta en la que intervienen bacterias como *S. aureus* o algunos estreptococos^{7,9,14}.

La QA en pacientes VIH(+) suele presentarse como un proceso crónico, de forma bilateral y recidivante. Es por esto que es importante destacar que si se nos presenta una queilitis angular rebelde, en pacientes jóvenes y no portadores de prótesis removibles, debemos sospechar de una inmunodeficiencia. En países como España esta forma clínica representa la tercera forma más común de Candidiasis bucal precedida por la CE y la CPs en los pacientes VIH(+)¹⁴⁷.

La Glositis media romboidea o Glositis rómbica, es una patología poco frecuente que aun mantiene ciertas controversias respecto a su exacta etiopatogenia. Anteriormente y por mucho tiempo se consideró como una anomalía del desarrollo por

persistencia del tubérculo impar en el centro del dorso de la lengua. Muchos investigadores han demostrado que en muchos casos se trata de una lesión netamente candidiásica crónica en una zona especialmente propensa a desarrollar este tipo de infecciones. Se observa como un área hiperplásica despapilada de forma romboidal, ubicada en la porción media o ligeramente posterior del dorso lingual. Suele presentarse frecuentemente una ligera predilección por el sexo masculino, en pacientes fumadores y diabéticos. Hay que resaltar que este tipo de lesiones responden de forma desigual al tratamiento antifúngico^{7,9,146}.

La Glositis media romboidea suele aparecer en ocasiones hasta en un 18% de los pacientes VIH(+)¹³⁸.

La Estomatitis subprotésica (ESP) no es mas que un proceso inflamatorio asociado directamente al uso de prótesis dentales removibles. Se caracteriza por un enrojecimiento persistente del área de soporte de una prótesis removable, generalmente la zona palatina. Se puede observar un aspecto eritematoso puntiforme (Newton 1), o un proceso masivo de superficie completamente lisa (Newton 2) o un proceso masivo

con un crecimiento hiperplásico (Newton 3). Es un proceso de etiología multifactorial, en el que puede estar o no involucrada la infección por *Candida*, además de factores como prótesis mal ajustadas, mala higiene oral, mala higiene protésica, la utilización nocturna de las prótesis, xerostomía, déficit de hierro, déficit de vitamina B₁₂, enfermedades sistémicas descontroladas e inclusive en muchos casos la inmunosupresión^{8,9}.

12.- DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS BUCAL

El diagnóstico de cualquiera de las formas de Candididasis bucal, tanto en pacientes inmunosuprimidos como en pacientes inmunocompetentes, es fundamentalmente clínico y se basa en el reconocimiento de las lesiones clínicas que debe ser confirmado por estudios que permitan la orientación y confirmación del diagnóstico: micológicos (examen directo y cultivo), histopatológico, inmunoserológico, entre otros¹⁰³. En el caso de *Candida* vale la pena destacar que, su aislamiento en Cavidad bucal no es indicativa de infección al ser un comensal habitual¹¹⁵.

Las posibilidades de obtener resultados en tiempo real (menos de 10 min) en el diagnóstico micológico actual son limitadas y se centran en la observación microscópica directa de la muestra con aclarantes como el Clorazol Black E o KAOH 10%. Las principales limitaciones de las técnicas microscópicas son su relativamente baja sensibilidad, su incapacidad, en la mayor parte de los casos para identificar al hongo a nivel de especies y la imposibilidad de realización de estudios de sensibilidad a los antifúngicos. Siempre que sea posible, la identificación de los aislamientos fúngicos debe de realizarse a nivel de especie, ya que esta información puede ser muy importante para orientar el tratamiento antifúngico hasta que se dispongan de los resultados de sensibilidad *in vitro*¹⁴⁸.

En la actualidad contamos con diversos métodos para la identificación de las especies del género *Candida*, pudiendo ser agrupadas en: estudio morfológico, fisiológico y bioquímico, métodos automatizados, medios diferenciales o de identificación directa, inmunológicos, biología molecular y otros como son estudios quimiotaxonómicos^{149,150,151}.

13.- CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS

Candidiasis Pseudomembranosa: Histopatológicamente esas pseudomembranas están compuestas por células epiteliales descamadas, fibrina, tejido necrótico, restos alimenticios, células inflamatorias y células candidiásicas con micelio. *C. albicans* no penetra más allá del estrato corneo del epitelio que presenta edema y microabscesos. A nivel del tejido conectivo subepitelial se observa un infiltrado inflamatorio mixto con polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos.^{8,33}

Candidiasis Eritematosa: Los hallazgos histológicos de esta forma de Candidiasis son similares a los encontrados en la forma pseudomembranosa, constituido por un tejido conectivo con un infiltrado de células polimorfonucleares, un epitelio ciertamente atrófico y una vascularización hiperémica. No suele haber invasión por hifas, pero si se observa un infiltrado de conidias en la superficie de la mucosa, y mayor proporción de células de Langerhans en relación con el tipo pseudomembranoso^{8,33,34}.

Candidiasis Hiperplásica: A nivel histopatológico se observa la invasión por hifas que penetran en ángulo recto desde

la superficie. Hay que destacar que en las biopsias de este tipo de lesiones es muy importante determinar el grado de displasia epitelial, que en muchas ocasiones suele estar presente, así como también hay que valorar de manera correcta el infiltrado inflamatorio del corion que generalmente suele ser diagnosticado erróneamente como un infiltrado liquenoide.^{8,9,35}

14.- TRATAMIENTO

El tratamiento de las Candidiasis se basa en 4 pilares básicos:

- Realización de un diagnóstico precoz y certero de la infección.
- Corrección de los factores facilitadores o enfermedades subyacentes.
- Determinación del tipo de infección candidiásica.

- Empleo de los antifúngicos adecuados valorando el cociente eficacia/toxicidad en cada caso^{152,153,154,155}.

La Nistatina es el antifúngico en el tratamiento de las Candidiasis bucales habituales. Se puede utilizar en forma de solución (100000 UI/3-4 veces al día), como pomada, como grageas orales o tabletas vaginales para disolver¹⁵⁶.

Los antifúngicos azólicos también pueden ser utilizados tópicamente como el Miconazol en forma de gel (100 mg 4 veces al día) o el Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, etc. O el Ketoconazol en forma de crema al 2% (1-2 veces al día), que se tratará de reservar en aquellos casos donde fracasen los anteriores¹⁵⁶.

El tratamiento sistémico con antifúngicos en las Candidiasis bucales se realizará cuando no consigamos controlar las lesiones con los antifúngicos de acción tópica, en las Candidiasis mucocutáneas, en pacientes inmunosuprimidos, como los HIV +, en asociación con terapias locales y como profilaxis en pacientes con inmunodeficiencias graves¹⁵⁶.

En los últimos años se han publicado numerosos casos de Candidiasis resistentes a los antifúngicos incluido el Fluconazol, preferentemente en pacientes VIH +. No obstante el fracaso terapéutico se suele deber junto al desarrollo de verdaderas resistencias al antifúngico, a otros factores como el estado clínico del paciente, o que el paciente sea infectado por un nuevo aislamiento, o que no cumpla con el tratamiento indicado o que el antifúngico no alcance concentraciones adecuadas por interacción con otros fármacos o por mala absorción^{104,156}.

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de Candidiasis bucal en los pacientes VIH/SIDA es un hecho bien estudiado por numerosos investigadores^{1,8,10,115}, incluso la enfermedad se considera hoy por hoy como un marcador clínico que indica el inicio del deterioro inmunológico en este tipo de pacientes¹⁵⁷. Sin embargo, existen numerosos aspectos por dilucidar.

Alrededor de 10 especies del género *Candida* son hoy por hoy de interés odontológico¹⁰². Y aunque la especie *C.albicans* se ha asociado con mayor frecuencia a la Candidiasis, y por lo tanto considerada como la más patógena^{8,14,104,115,157}, existen otras que se han reportado en cavidad bucal y que pueden presentar cada una de ellas, una susceptibilidad particular a los tratamientos antifúngicos^{104,140}. Sin embargo, no se conoce un patrón de aparición de estas especies con relación a la forma clínica de la Candidiasis bucal y menos aún con el status inmunológico en los pacientes VIH/SIDA.

El hecho de establecer dicha relación mejoraría nuestro entendimiento acerca de la etiopatogenia de la Candidiasis bucal

en el paciente inmunosuprimido y permitiría un abordaje medicamentoso más acertivo, e incluso preventivo al conocer la especie de este género en particular involucrada en cada forma clínica y en las diferentes categorías inmunológicas de los mismos.

III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- ❖ Identificar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA y pacientes Seronegativos diagnosticados con Candidiasis bucal.
- ❖ Relacionar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal con su status inmunológico.

Objetivos Específicos.

1. Identificar las diferentes especies de *Candida* de cultivos positivos en pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis Bucal.
2. Comparar las especies de *Candida* en los pacientes VIH/SIDA con y sin Candidiasis bucal.

3. Identificar las diferentes especies de *Candida* de cultivos positivos en pacientes seronegativos sin Candidiasis Bucal.
4. Comparar las especies de *Candida* en los pacientes seronegativos con y sin Candidiasis bucal.
5. Comparar las especies de *Candida* de los diferentes tipos de Candidiasis clínica bucal de pacientes VIH/SIDA y pacientes seronegativos.
6. Relacionar las diferentes especies de *Candida* con el tipo clínico de Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA y en pacientes seronegativos.
7. Conocer la tendencia de las manifestaciones bucales de la Candidiasis en pacientes VIH/SIDA según género, edad, hábitos y tendencia sexual.

IV.-METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

1.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

1.1.-Tipo de Estudio: exploratorio/descriptivo

Diseño no experimental

1.2.-Tipo de muestra: no probabilística de tipo intencional.

Los muestreos o pruebas no probabilísticas son aquellas en donde las muestras reciben el nombre de los métodos de muestreos que la determinan; a su vez las de tipo intencional u opináticas en donde la ecuación personal del individuo está presente en la selección de la muestra. Es el caso del muestreo por cuotas, en el que el entrevistador es el que decide cual es la persona a entrevistar hasta llenar las cuotas que le han asignado de antemano en la oficina¹⁵⁸.

Se seleccionaron pacientes VIH/SIDA que acudían a Servicios clínicos para la Atención de Personas con Enfermedades infectocontagiosas de la Universidad Central de Venezuela (SCAPEI UCV), tal como el Centro de Atención a

Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) “Dra. Elsa La Corte”, el Servicio de Infectología del Hospital José María Vargas y el Servicio de Infectología del Hospital Clínico Universitario y pacientes seronegativos que acudían al Servicio de Clínica Estomatológica “Dra. Magdalena Mata” de la Facultad de Odontología de la UCV. (SCE UCV).

Se seleccionaron 58 pacientes que fueron divididos en cuatro grupos:

- 25 pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal diagnosticada
- 10 pacientes VIH/SIDA sin signos clínicos de Candidiasis bucal
- 11 pacientes seronegativos con Candidiasis bucal diagnosticada
- 12 pacientes seronegativos sin signos clínicos de Candidiasis bucal

El número total de pacientes examinados se determinó directamente por el número de pacientes que llenaron los requisitos para el estudio durante el tiempo pautado para la investigación; aunado al hecho de que con un mayor número de pacientes se incrementaría aún más el costo del proyecto.

a.-Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 16 años de cualquier raza y género, pacientes VIH/SIDA con o sin terapia antirretroviral, con signos clínicos de Candidiasis Bucal y sin signos clínicos de Candidiasis Bucal ; pacientes seronegativos con signos clínicos de Candidiasis Bucal y pacientes seronegativos sin signos clínicos de Candidiasis Bucal.

b.-Criterios de Exclusión:

Pacientes Diabéticos, Pacientes que estén bajo tratamiento antimicótico, con glucocorticoides, bajo antibioticoterapias prolongadas y terapias inmunomoduladoras durante las tres semanas previas a la evaluación.

2.-ANALISIS CLINICO:

El manejo de cada paciente implicó la utilización de una historia clínica y la realización de un examen clínico bucal.

Entre los elementos a valorar en el interrogatorio tenemos lo siguiente:

- Estado general del paciente
- Edad y sexo
- Hábitos
- Tendencia sexual de pacientes VIH/SIDA
- Si es portador o no del VIH
- Vía de contagio del VIH
- Si se encuentran bajo Terapia antirretroviral o no
- Contaje de la subpoblación de linfocitos CD4+ y Carga viral en pacientes VIH/SIDA

Elementos a valorar del examen clínico:

- Lesiones sugerentes de Candidiasis
- Tipo clínico de la lesión
- Ubicación de la lesión

- Extensión de la lesión

Se incluyó un formulario de consentimiento informado en la investigación clínica; basado en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Este formulario fue firmado por cada paciente una vez que se le explicaba el propósito de la investigación, los riesgos, molestias y beneficios que entraña el estudio; consintiendo su participación en el mismo (VER ANEXO 2).

3.-MATERIALES Y EQUIPOS:

3.1.-Equipos de laboratorio: nevera, centrífuga, estufa a 37°C, 42°C y a 45°C, autoclave, mechero de Bunsen, microscopio de luz y campana de Flujo laminar.

3.2.-Materiales de laboratorio: placas de Petri, tubos de ensayo con tapa de baquelita, tubos de ensayo con tapa de goma, gradillas de metal, micropipetas de precisión, punta de micropipetas, asa de platino, agujas de inoculación, laminas

portaobjeto, laminillas cubreobjetos, agar dextrosa Sabouraud, agar harina de maíz, agar harina de trigo, suero humano, CHROMOagar *Candida* (Paris-Francia), agar base nitrogenada, agar base, slus Stock Púrpura de Bromocresol, hidróxido de sodio, Tween 80, azúcares (Lactosa, Cellobiosa, Sucrosa, Glucosa, Maltosa, Galactosa), azul de lactofenol, Clorazol, caldo de urea concentrado (DISFCO), API 20C AUX (Biomériux, Francia).

4.- MATERIAL BIOLÓGICO:

- Cultivos de pacientes VIH/SIDA con lesiones sugerentes de Candidiasis y cultivos de pacientes VIH/SIDA sin Candidiasis procedentes de Servicios clínicos para la atención de personas con enfermedades infectocontagiosas de la UCV (SCAPEI UCV) como el Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas (CAPEI) “Dra. Elsa La Corte”, el Servicio de Infectología del Hospital José María Vargas y el Servicio de Infectología del Hospital Clínico Universitario.

- Cultivos de pacientes seronegativos con lesiones sugerentes de Candidiasis y cultivos de pacientes seronegativos procedentes del Servicio de Clínica Estomatológica “Dra. Magdalena Mata”, de la Facultad de Odontología de la UCV (SCE UCV).

5.-ESTUDIO MICROBIOLOGICO:

5.1.-Toma y siembra de la muestra para estudio micológico.

Para el diagnostico micológico se tomaron muestras clínicas con la finalidad de determinar la presencia del género *Candida*, aislamiento e identificación de las especies presentes.

Se realizó una toma de muestra clínica por raspado de mucosa. Posterior al aislamiento de la zona y barrido con solución fisiológica para disminuir la presencia de flora contaminante y se secaron con hisopos estériles. Con la parte

roma de una espátula 7-A se raspó la superficie de la mucosa con lesión y la muestra se procesó para cultivo y examen directo.

5.1.1.- Examen directo:

Para realizar el examen directo la muestra se colocó en una lámina portaobjetos y a su vez se le añadió Clorazol.

El Clorazol es un aclarante que permite visualizar rápida y nítidamente las estructuras micóticas o fúngicas en la muestra, tiene las desventajas de degradarse con la luz por lo que las muestras debían leerse el mismo día de su procesamiento ya que el colorante se precipita con el secado y el tiempo. Con el examen directo se pueden visualizar las: blastoconidias y las pseudohifas e hifas.

Cada visualización se realizó por separado. En el caso donde observamos blastoconidias, pseudohifas e hifas sospechamos del género *Candida*, pero no siempre en un examen directo (trátase del género *Candida*), vamos a observar hifas y pseudohifas,

puede darse el caso de que sólo observemos blastoconidias y se trata de una *Candida*, por lo tanto siempre tuvimos que auxiliarnos con la morfología. **(Fig 1,2,3 y 4)**

Examen directo

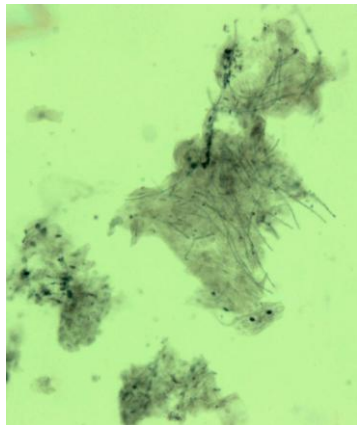


Figura N°1. Pseudohifas
Microscopio de luz, 10X

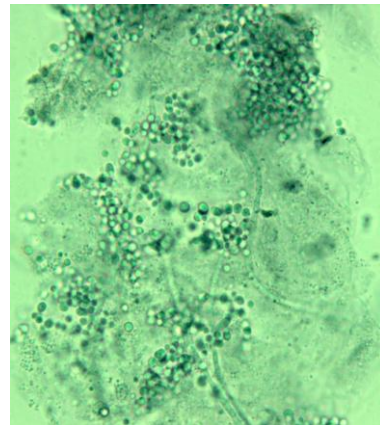


Figura N°2. Blastoconidio con
pseudohifa
Microscopio de luz, 40X

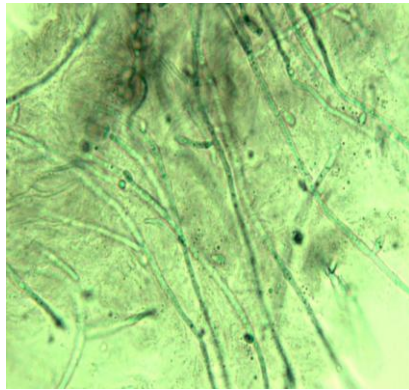


Figura N°3. Hifas y pseudohifas
Microscopio de luz, 40X

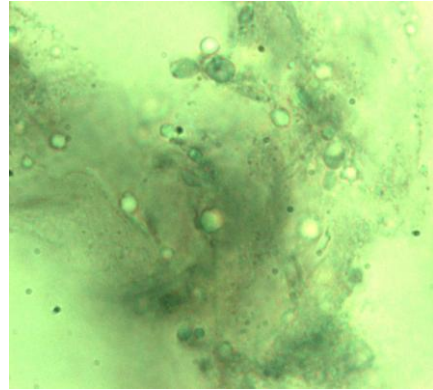


Figura N°4. Hifas y pseudohifas
Microscopio de luz, 100X

5.1.2.- Cultivo:

Las muestras para cultivo se sembraron en Agar Dextrosa Sabouraud con cloranfenicol contenido en tubos de ensayo con tapa de baquelita. Una vez sembrada la muestra en el medio de cultivo se llevaron a la estufa a una temperatura de 35 ± 2 °C por 48 horas en condiciones de aerobiosis.

En los casos donde hubo crecimiento de levaduras en forma significativa en el medio de cultivo se realizó un sub-cultivo en Agar Dextrosa Sabouraud sin cloranfenicol, con la finalidad de purificar las colonias que estaban presentes en el cultivo inicial;

para ello se tomó una pequeña porción de colonia con un asa de platino previamente esterilizada y se sembró en placas de Petri con Agar Dextrosa Sabouraud, el medio de cultivo inoculado se incubó en la estufa a 37°C por 24-48 horas en condiciones de aerobiosis.

5.2.-Procesamiento de las muestras para la Identificación de especies del género *Candida*:

Las técnicas de identificación que se realizaron en este estudio fueron de tipo morfológico, fisiológico y bioquímico, métodos automatizados y medios diferenciales o de identificación directa.

5.2.1.-Estudio Morfológico:

- **Observación macroscópica:**

Se realizó la observación macroscópica del medio para determinar si había manifestaciones características del crecimiento de *Candida* (colonias). Los hongos crecen rápidamente, entre 14 y 24 horas se obtienen colonias que microscópicamente se ven lisas, blandas, cremosas de color blanco o ligeramente beige. De este modo se identificaron las mismas por observación a simple vista, tomando en cuenta: color, forma, tamaño y consistencia.

- **Observación microscópica:**

Luego una vez que se observó crecimiento se realizó un extendido y/o estudio microscópico a las colonias obtenidas con la finalidad de determinar la presencia de levaduras.

Se utilizó un asa de platino esterilizada directamente a la llama del mechero, con la cual se tomó una porción de la colonia y se colocó sobre la lámina portaobjeto.

Posteriormente se adicionó una gota de azul de Lactofenol y se colocó la laminilla cubreobjeto para de este modo observar al microscopio de luz en un aumento de 40x. De este modo se pueden observar la presencia de blastosporas redondeadas, pseudohifas e hifas.

Una vez que se obtuvo crecimiento de las colonias en los cultivos de Agar dextrosa Sabouraud+Cloranfenicol que se encontraban en los tubos de ensayo se procedió a aislar en placas que contienen el mismo medio de cultivo, se realizó los repiques y se obtuvieron nuevos crecimientos de estas colonias.

Una vez obtenidos los nuevos crecimientos de colonias en las placas se procedió a la realización de otras pruebas para la identificación de las especies del género *Candida*.

- **Producción Tubo germinativo:**

Procedimiento: para realizar esta prueba se tomó una pequeña porción de colonia con el asa de platino previamente esterilizada y se sembró en 0,5 ml de suero humano. Se incubó el suero conteniendo él inóculo en la estufa a 37°C por tres horas. Pasado este lapso de tiempo se tomó una muestra del suero, se llevó a una lámina portaobjeto, se le colocó una laminilla cubreobjeto y se realizó la observación microscópica al fresco empleando el microscopio de luz con un aumento de 10X y 40X.

El tubo germinal se observa como una extensión filamentosa de la célula levaduriforme o como un apéndice elongado que crece hacia fuera y tiene aproximadamente la mitad del ancho y tres a cuatro veces el largo de la célula levaduriforme.^{53,54}

Los tubos germinativos lo forman antes de las tres horas la *Candida albicans* (**Fig N°5**) y *Candida dubliniensis* y raramente la

Candida tropicalis. Otras especies de *Candida* lo pueden producir después de las tres horas.

El Resultado positivo nos indica que podemos estar en presencia de una *Candida albicans* o de una *Candida dubliniensis*. La forma de realizar la diferenciación es a través de la asimilación de sucrosa.

Y si es negativo sospechamos de una *Candida sp* y para poder realizar la diferenciación en especie, tenemos que valernos de la morfología observada y la asimilación de azúcares.

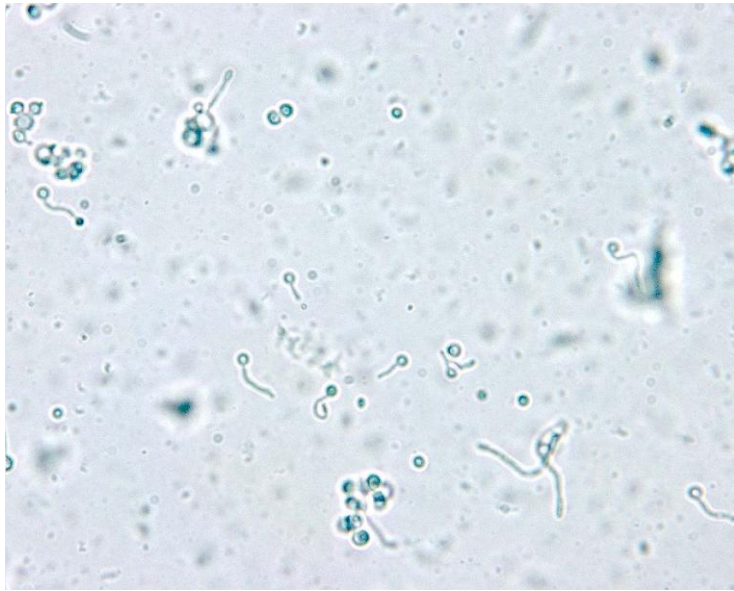


Figura N°5. Tubos germinales de *Candida albicans* obtenido de suero humano a las 3h de incubación a 37°C.

- **Producción de clamidosporas:**

Medio utilizado: Agar harina de trigo

- Harina de trigo (10 grs)
- Tween 80 (10 cc)
- Agua destilada (1 Lt)

Preparación del medio: este medio se realizó calentando hasta la ebullición 500 ml de agua destilada y se añadió la Harina de trigo y se cocinó por 30 segundos, se filtró a través de algodón, el volumen obtenido es llevado a un litro con agua destilada, luego se agregaron los 10cc de Tween-80, se esterilizó a 15 libras de presión por 15 min y se colocó el medio líquido en una Fiola.

Procedimiento: se tomó con un asa una pequeña cantidad de colonia joven y se llevó al tubo de ensayo que contenía el medio de cultivo, se mantuvo a temperatura ambiente 48 horas. Transcurrido este lapso de tiempo se tomó una muestra del medio que contiene el inóculo con un asa de platino previamente esterilizada, se llevó a una lamina portaobjeto, se extendió sobre ella y se le colocó una laminilla cubreobjeto sobre el inóculo. Se realizó la observación microscópica al fresco utilizando el microscopio de luz con un aumento de 10X y 40X. *C. albicans* tiene una marcada tendencia a formar esporas grandes de pared gruesa que al microscopio se observan como estructuras cuyo diámetro es de 7-8 micras, ubicadas en posición intercalar al extremo Terminal de las hifas **(Fig N°6)**.

Estas pruebas nos identifican a *C. albicans* y *C. dubliniensis* ya que son las únicas especies que producen tubos germinales y clamidosporas.

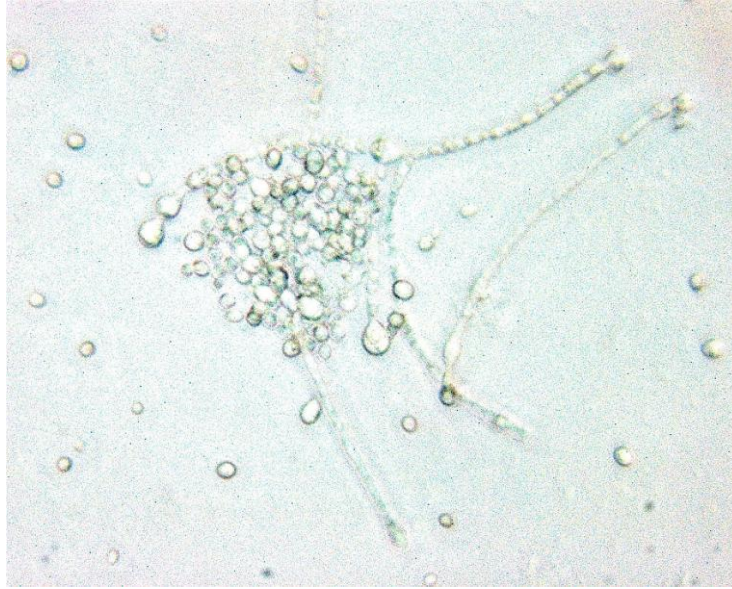


Figura N° 6. Clamidosporas de *Candida albicans* obtenidas a las 48 horas a temperatura ambiente en medio de harina de trigo.

Microscopio de luz, 40X.

- **Método de Dalmau:** Medio utilizado: Agar harina de maíz (Corn-meal-Agar)
- Agar harina de maíz (17 grs)

- Tween 80 (3 ml)
- Agua destilada (1 Lt)

Preparación del medio: se calienta el medio con cada uno de los ingredientes hasta ebullición, en agitador magnético con temperatura o en un mechero con agitación constante; luego se añade el tween-80 y se mezcla. Se lleva al autoclave a 15 psi ×15 min; por ultimo, se dispensa en cápsulas estériles; se deja enfriar y se le chequea la esterilidad y se guarda a 4°C en la nevera.

Procedimiento: se tomó con el asa una pequeña cantidad de la colonia joven; se hicieron dos rayas paralelas y una horizontal en el agar con el asa que contiene el inóculo, teniendo la precaución de que el inóculo quedó en el interior de las estrías. Luego se flameó un cubreobjetos y cuando se enfrió se colocó sobre el inóculo insertado en el medio **(Fig 7)**.

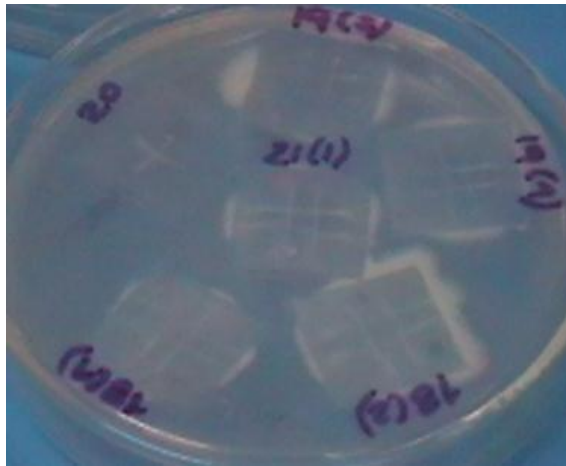


Figura N° 7. Cultivo en Agar Harina de maíz (Corn- meal- Agar)

La morfología se observó a las 48/72 horas, quitando la tapa de la cápsula a temperatura ambiente y con los objetivos de menor aumento. Si es necesario se reincuba por mas tiempo y se examina diariamente.

Luego se procedió a observar la morfología de cada especie por encima de los cubreobjeto:

Candida albicans: Forma pseudohifas septadas con racimos de blastoconidias redondas. Clamidosporas de pared gruesa las cuales son características de esta especie **(Fig N°8)**.

Candida Tropicalis: Forma blastoconidias solas o en pequeños grupos a lo largo de la pseudohifa. Raramente puede producir clamidosporas y si lo hace es en poca cantidad.

Candida parapsilosis: Forma blastoconidias en racimos grandes o pequeños a lo largo del pseudo-micelio. Una característica resaltante es la presencia de elementos miceliares largos llamados “Células Gigantes”. También se pueden observar pseudohifas finas y células curvas. Con objetivo de 10 se puede observar.

Candida kefyr (pseudo-tropicalis): Presencia de pseudohifas con blastoconidias alargadas que tienen la característica de alinearse en forma paralela, dando la apariencia de tronco en arroyo.

Candida krusei: Forma pseudohifas con blastoconidias alargadas, las cuales se disponen de tal manera que asemejan una horqueta. Las blastoconidias alargadas de esta especie pueden ser confundidas con las artroconidias del *Trichosporon capitatum*.

Candida guilliermondii: Forma células levaduriformes pequeñas y relativamente escasas, pseudohifas cortas, muchas veces aparecen racimos pequeños de blastoconidias en el septo.

Candida lusitanae: Forma pseudohifas delgadas, ramificadas y curvas con cadenas cortas de blastoconidias alargadas. Morfológicamente parecidas a *Candida tropicales* y *Candida parapsilosis* pero difieren por la habilidad de estas para fermentar cellobiosa y asimilar la ramnosa.



Figura N° 8.

Cultivo por la técnica de Dalmau en medio de Corn meal-Tween 80 1% para estudio morfológico de levadura. *Candida albicans* con agrupamientos de blastoconidios dispuestos entre células de pseudohifas adyacentes.

5.2.2.- Pruebas fisiológicas y bioquímicas:

- Prueba de asimilación de Azúcares (auxograma de carbono): Medio utilizado: medio base nitrogenada (Gibco).
 - Nitrógeno base de levaduras (0.76 grs)
 - Agar (10 grs)
 - Slu Stock Púrpura de Bromocresol (20 ml)
 - Hidróxido de sodio 0.1 N (4ml)
 - Agua destilada (1 lt)

Preparación del medio: se mezclaron juntos el nitrógeno base de levaduras, agar y agua destilada y se puso a hervir el medio en una placa caliente con mezclador. Se añadió púrpura de bromocresol y el hidróxido de sodio. Se ajustó el PH 7.0-7.2. Se colocó en placas, aproximadamente 25 ml por cada placa dejando enfriar y luego refrigerar.

Procedimiento: luego posteriormente se preparó el stock de concentrados de azúcares en agua destilada. Se ajustó el PH a

7.0 y esterilizamos por filtración, se dispensó 0.1 ml de cada carbohidrato sobre papel Disco estériles de 0.5 pulgadas de ancho, luego se dejaron secar los discos de 48 a 72 horas a temperatura ambiente y se refrigeraron. Los azúcares utilizados fueron: Lactosa (1), Cellobiosa (2), Sucrosa (3), Glucosa (4), Maltosa (5) y Galactosa (6.)

Se tomaron las placas las cuales fueron inoculadas con cultivo de levaduras puro y se hizo la siembra en toda la extensión de la placa, como cuando se hace un antibiograma. Luego de haber realizado la siembra, se colocaron los discos de carbohidratos sobre la superficie del medio. Se procedió a incubar las placas a 37°C por 24 y a las 48 horas se procedió a la lectura de las mismas.

El resultado es positivo cuando en el medio hay un viraje a amarillo y alrededor del disco implica que hay crecimiento. En este procedimiento el cambio de color esta relacionado con el metabolismo de carbohidratos (producción de ácidos), nos indica la habilidad de un organismo para utilizar un compuesto en presencia de oxígeno. Cada especie tiene su propio patrón de

asimilación de compuestos, el cual es una clave para la identificación, ya que permite detectar la capacidad de las levaduras para utilizar o asimilar carbohidratos. Esta característica es la base de la identificación de la mayoría de las levaduras. Puede darse el caso de que el medio este sin viraje alrededor del disco, pero si se observa crecimiento, en este caso se considera positiva la prueba para este azúcar, ya que si hubo viraje. Y es Negativo simplemente cuando no hay cambio de color ni crecimiento alrededor del disco (**Fig 9 y 10**).

En el siguiente cuadro, podremos ver el comportamiento de las diferentes especies de *Candida* con respecto a los diferentes azúcares.

- Lactosa (1)
- Cellobiosa (2)
- Sucrosa (3)
- Glucosa (4)
- Maltosa (5)
- Galactosa (6)

ESPECIES	1	2	3	4	5	6
<i>C. albicans</i>	-	-	+	+	+	+
<i>C. dubliniensis</i>	-	-	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	-	-	V	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	-	+	+	+	+	+
<i>C. lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+
<i>C. guilliermondii</i>	-	+	+	+	+	+
<i>C. kefyr</i>	+	+	+	+	-	+
<i>C. Krusei</i>	-	-	-	+	-	-

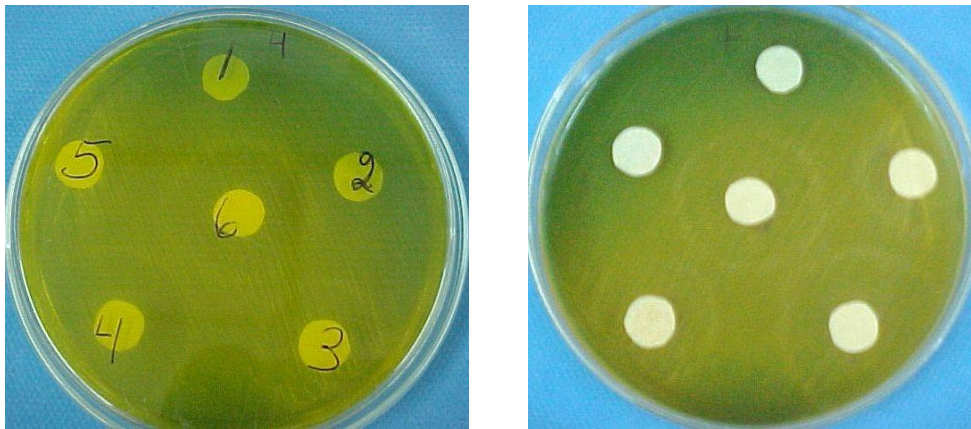


Figura N° 9 y 10.

Cultivo por técnica de asimilación de azúcares en medio de base nitrogenada (Gibco). Crecimiento de colonias alrededor de 3, 4, 5 y 6. 1 y 2 negativo. *Candida albicans*.

- **Prueba de Ureasa (detección de enzimas):** Medio utilizado: caldo de urea concentrado (DISFCO).

Se realizó para investigar la capacidad de los microorganismos de degradar la urea por la acción de la ureasa. La urea es una amina que es rápidamente hidrolizada por la enzima ureasa, liberando 2 moléculas de amoníaco con la consiguiente alcalinización del medio, lo que provoca un viraje en el indicador PH. La ureasa actúa mejor en PH7.

Procedimiento: se tomó con un asa una pequeña cantidad de colonia joven y se llevó al tubo de ensayo que contenía el medio de cultivo y se incubó a 37°C por 24 y 48 horas.

La prueba de urea es negativa para el género *Candida*. Su positividad se caracteriza por el viraje al color magenta del medio, en cambio cuando es negativa no hay cambio de coloración (**Fig 11**).



Figura N° 11.

Cultivo en caldo de urea concentrado (DISFCO). Véase el viraje hacia el color magenta del medio del control Género *Cryptococcus* (Urea positivo) y la negatividad para el Género *Candida* donde no hubo viraje de color en el medio (Urea negativo).

- **Prueba de termotolerancia a 42 y 45°C: pruebas complementarias:** Mediante esta prueba podemos diferenciar especies termófilas. *Candida dubliniensis* se puede diferenciar de *Candida albicans* por su no crecimiento a 42°C.

Procedimiento: se tomó una pequeña porción de colonia con un asa de platino previamente esterilizada y se sembró en placas de Petri con Agar Dextrosa Sabouraud y se incubaron a 42°C y 45°C y se hicieron las respectivas lecturas a las 24, 48 y 72 horas, donde simplemente se apreció el crecimiento o no de las colonias en las respectivas temperaturas (**Fig N°12**).

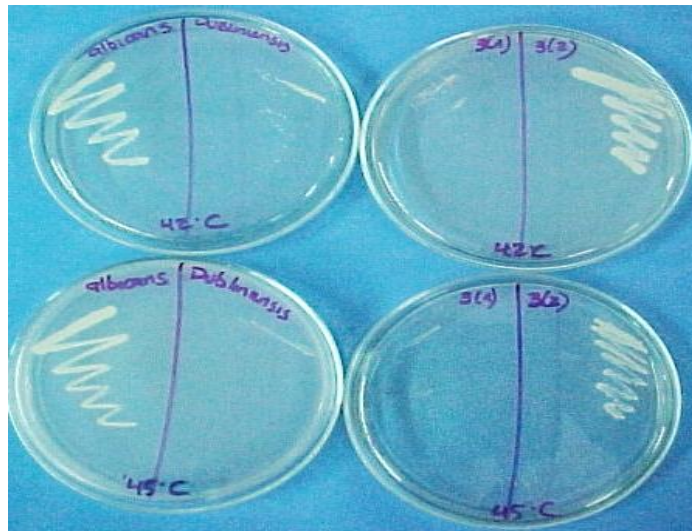


Figura N° 12. Crecimiento a 42°C y 45°C en Cultivo en Agar Sabouraud.

5.2.3.- Medios Diferenciales (Cromogénico):

- **Prueba de CHROMOagar (Paris Francia):**

Este medio comprende: peptona, glucosa, Agar, cloranfenicol y Cromo Agar mix.

Procedimiento: las colonias se inocularon sobre la superficie del medio CHROMOagar *Candida* en placas de Petri y se incubaron a 37°C y se hicieron las respectivas lecturas a las 24, 48 y 72 horas, donde simplemente se apreció la presencia del color estudiándose las características cromogénicas y morfológicas de las levaduras.

El espectro de colores obtenidos en el medio Chromoagar *Candida* pueden ser blancos, verdes, azules, rosa, beige y lila con variaciones de intensidad, así podemos hacer la identificación por el color de las colonias. Las tonalidades blancas y rosas son compartidas por varias especies. Las colonias de *Candida albicans* desarrollan el color verde claro o verde-azulado, el cual es distintivo para esta especie y

C.dubliniensis verde oscuro. La colonia de *Candida tropicalis* desarrolla un color lila, violeta a púrpura y *Candida Krusei* da un color marrón claro o rosa (**Fig N°13**).

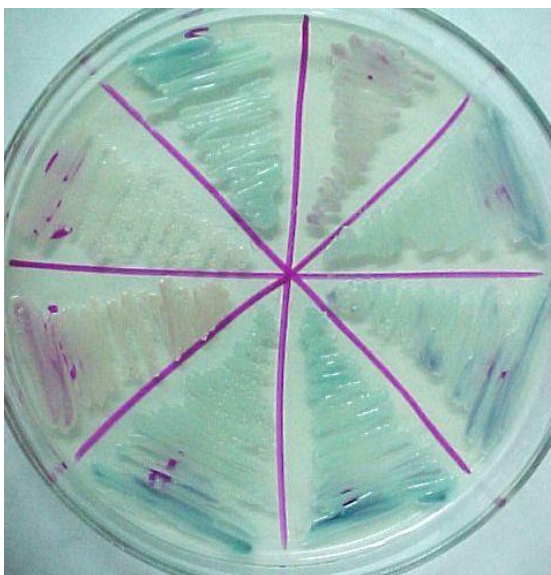


Figura N° 13. Cultivo en medio cromogénico CHROMOagar *Candida*.

5.2.4.- Métodos Automatizados:

- **API 20C AUX:** Se realizó otra técnica para la identificación de especies utilizando el sistema comercial API 20C AUX (Biomeriux); La galería se compone de 20 cúpulas que contienen sustratos deshidratados que permiten realizar 19 test de asimilación. Las cúpulas son inoculadas con un medio mínimo

semisólido y las levaduras se reproducen solo si son capaces de utilizar el sustrato correspondiente. Las lecturas de estas reacciones se hacen por comparación con un control de crecimiento y la identificación se obtiene mediante un catálogo analítico que proporciona una identificación después de 24 a 72 horas de incubación y permite la identificación de 24 especies de *Candida*.

Este sistema se compone de:

- 25 Galerías API 20C AUX
- 25 Cámaras de incubación
- 24 Ampollas API C Médium

Preparación de la galería: se preparan las cámaras de incubación y se reparten en cada cámara aproximadamente 5 ml de agua destilada o desmineralizada en el fondo de los pozos con el fin de crear una atmósfera húmeda. La referencia de la cepa es escrita en cada caso según la lengüeta lateral de la cámara correspondiente.

Preparación del inóculo: con una pipeta se extrajeron 2ml de la ampolla API suspensión Médium, y se preparo una suspensión de levaduras con la turbidez igual al patrón N° 2 de la escala de Mc Farland. Para ello se tomo una pequeña porción de la colonia aislada con asa de platino o con aguja de inoculación previamente esterilizadas.

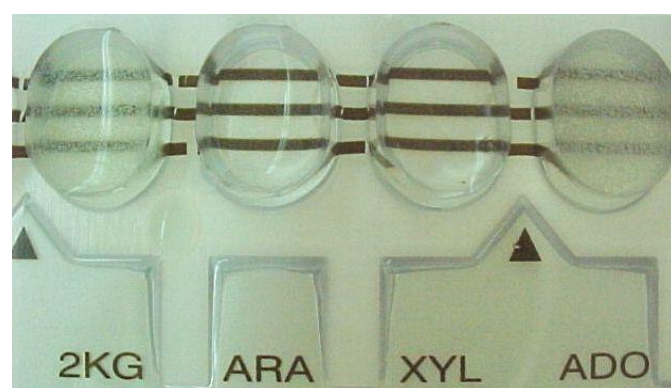
Con una ampolla de medio C (C Médium) y con una micropipeta se transfirieron 2 a 4 gotas (100 µl) de la suspensión anterior. Se Homogenizo con la pipeta evitando la formación de burbujas.

Siembra del Inóculo: se llenaron las cúpulas con la suspensión obtenida en el medio API C Medium evitando la formación de burbujas apoyando la punta de la pipeta en el borde lateral de la cúpula. Creando un nivel horizontal o ligeramente convexo pero jamás cóncavo. Las cúpulas incompletas o demasiado llenas pueden generar resultados incorrectos. Por último se cerraron las cámaras de incubación y se incubaron durante 48-72 horas a una temperatura de 30°C.

Lectura de la galería: después de 48 ó 72 horas de incubación se observó el crecimiento de las levaduras por el grado de turbidez que se comparó con la cúpula 0 (testigo negativo). Una cúpula más turbia que el testigo indica una reacción positiva, que debe anotarse en la hoja de resultados.

En la hoja de resultados los test están separados en un grupo de tres y se indicaron para cada uno un valor de 1, 2 y 4. Sumando el interior de cada grupo los números que corresponden a reacciones positivas, se obtuvieron 7 cifras que constituyen el perfil numérico.

Identificación: la identificación se hizo en cada caso comparando el perfil numérico obtenido en la hoja de resultados con la tabla que contiene los distintos perfiles numéricos para cada especie, empleando para ello el catálogo analítico API 20C AUX.



Figuras N° 14 y 15.

Medio automatizado API 20C AUX (Biomeriux).

Véase el crecimiento (turbidez) en el control Glucosa y las azúcares 2KG Y ADO, respectivamente.

V.-RESULTADOS

De acuerdo a los objetivos planteados en esta investigación:

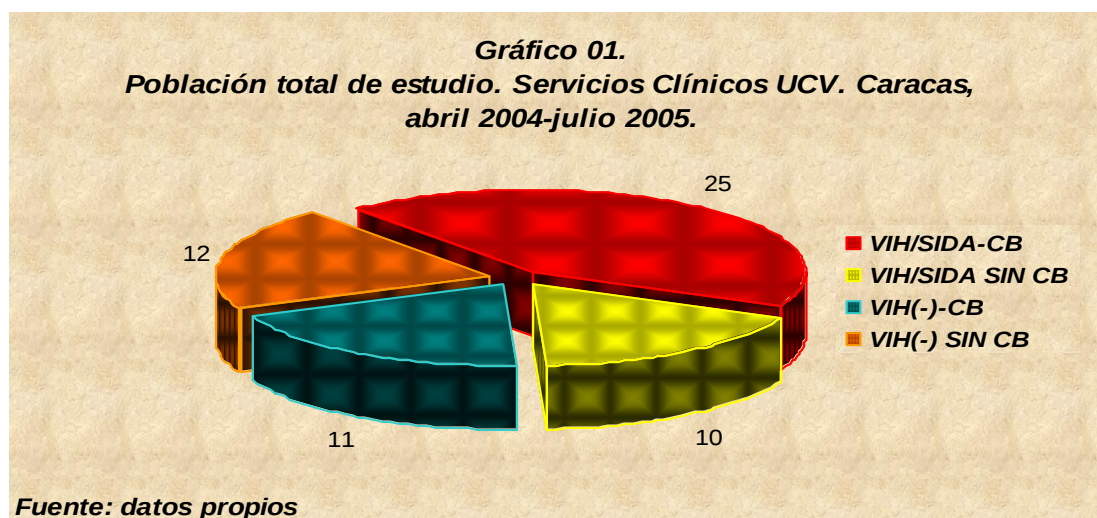
- ❖ Identificar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA y pacientes Seronegativos diagnosticados con Candidiasis bucal.
- ❖ Relacionar las diferentes especies de *Candida* presentes en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal con su status inmunológico.

Estos fueron los resultados más resaltantes:

1.-POBLACION:

La población total vista fue de 25 pacientes (n=25) VIH/SIDA con candidiasis bucal, 20 pacientes (n=20) VIH/SIDA sin signos clínicos de candidiasis, 11 pacientes (n=11) seronegativos con candidiasis bucal y 48 pacientes (n=48) seronegativos sin signos clínicos de candidiasis.

Y tal como revela el gráfico 01, se estudiaron 25 pacientes (n=25) VIH/SIDA que presentaban candidiasis bucal (CB) y 10 pacientes (n=10) VIH/SIDA sin signos clínicos de CB que acudían a Servicios Clínicos de Atención a Personas con Enfermedades Infectocontagiosas de la Universidad Central de Venezuela (SCAPEI UCV); 11 pacientes (n=11) seronegativos con CB y 12 pacientes (n=12) seronegativos sin signos clínicos de CB que acudían al Servicio de Clínica Estomatológica (SCE UCV) de la Facultad de Odontología de la UCV.

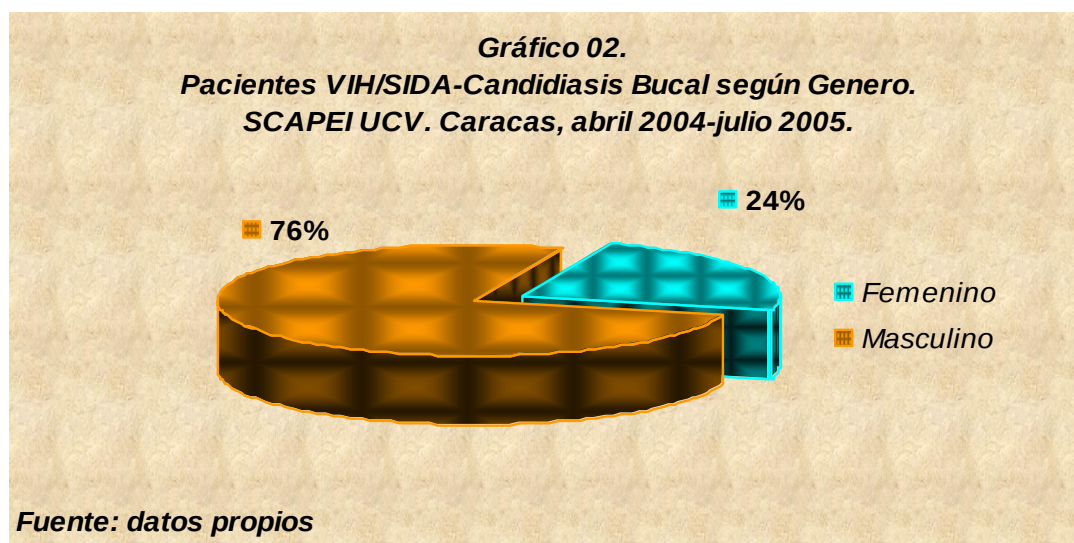


En todos los grupos se procedió al aislamiento de levaduras mediante el raspado de las lesiones y mucosa sana; y posterior identificación de las mismas mediante técnicas

convencionales y comerciales para la identificación de especies de las mismas.

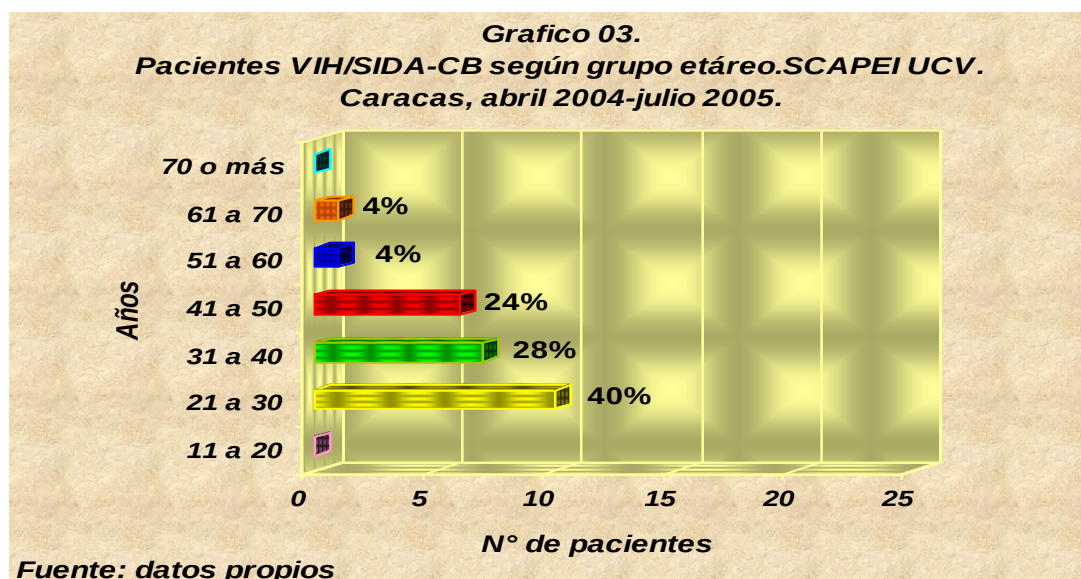
2.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GÉNERO:

Como se puede observar en el gráfico 02 el 76% (19/25) de los pacientes VIH/SIDA con CB pertenecen al género masculino y 24% (6/25) al género femenino.



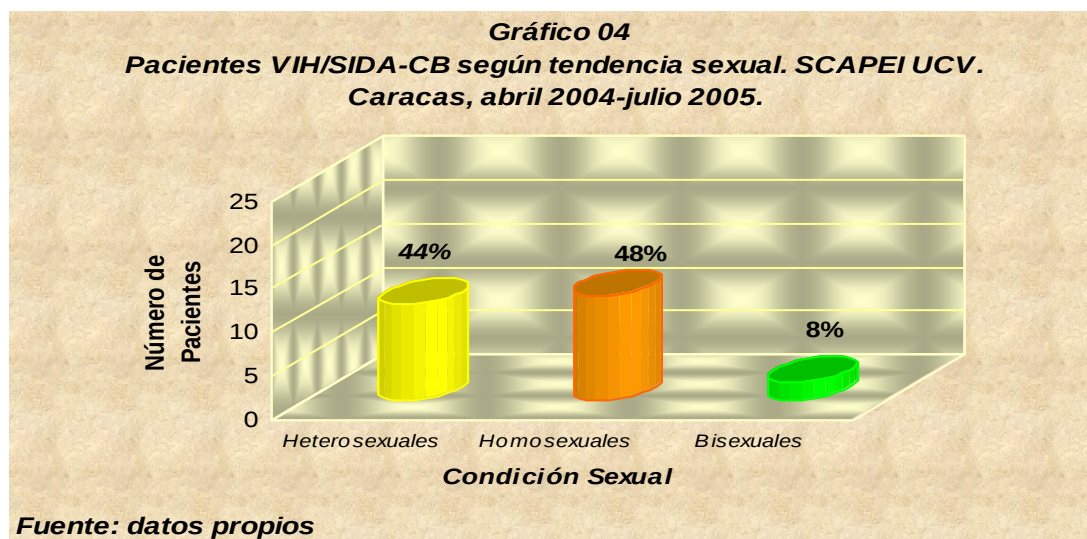
3.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GRUPO ETÁREO:

Como se observa en el gráfico 03, al agrupar los individuos por rango de edades se puede notar que un mayor número los pacientes VIH/SIDA con candidiasis bucal se ubican en la tercera década de la vida (21-30 años), correspondiendo al 40% (10/25), el 28% (7/25) se encuentran dentro del rango de 31 a 40 años, el 24% (6/25) oscila entre 41 a 50 años y el 8% restante agrupado un 4% (1/25) entre 51 a 60 años y otro 4% entre 61 a 70 años.



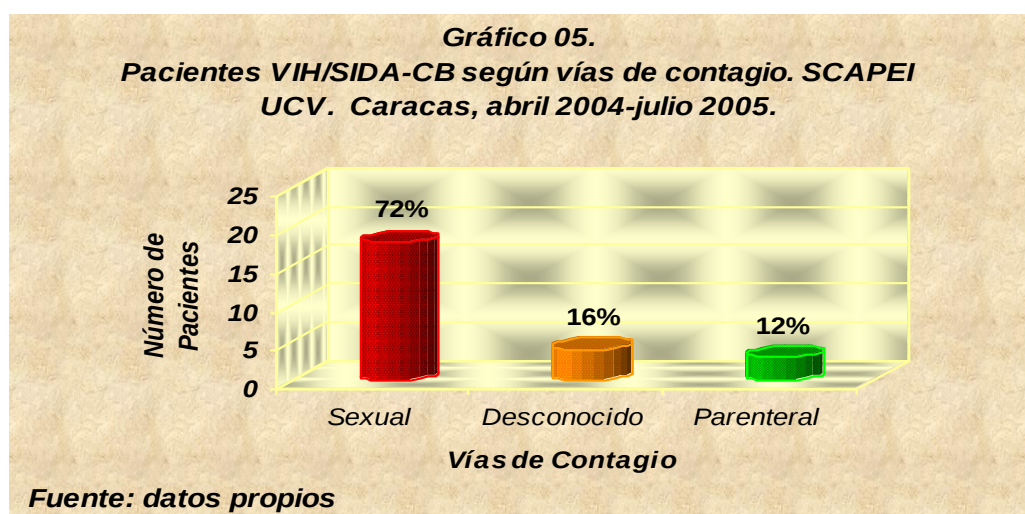
4.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGUN TENDENCIA SEXUAL:

El gráfico 04 evidencia que en el grupo de pacientes VIH/SIDA con CB un 48% (12/25) eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH), un 44% (11/25) refirieron ser heterosexuales y un 8% (2/25) se ubicaron dentro del grupo de hombres que tienen sexo con hombres y mujeres (HSHM).



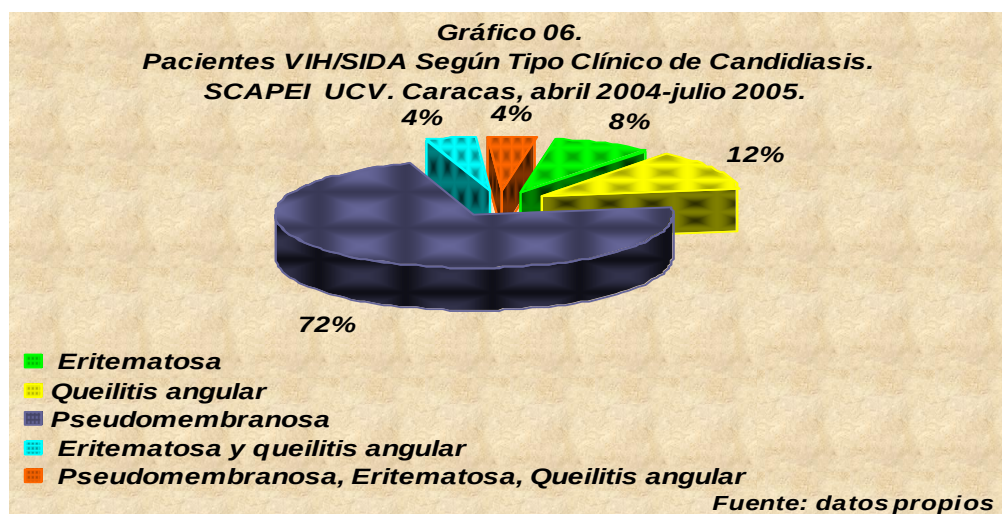
5.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL SEGÚN VIAS DE CONTAGIO:

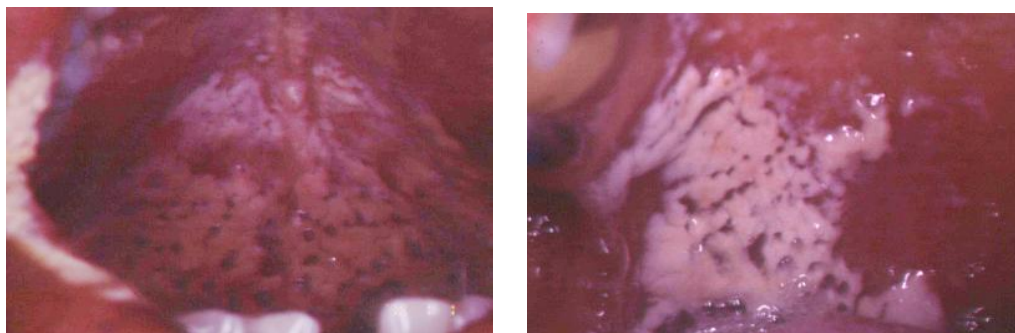
El gráfico 05 evidencia que la infección por VIH/SIDA es adquirida predominantemente por contacto sexual en este grupo de pacientes estudiados, representando el 72% (18/25) del total; el 16% (4/25) desconocen la vía de contagio y el 12% (3/25) se contagiaron por la vía parenteral, fue un caso por transfusión sanguínea, un caso por tatuarse las cejas y un caso por accidente laboral; no se encontraron usuarios de drogas intravenosas en esta investigación.



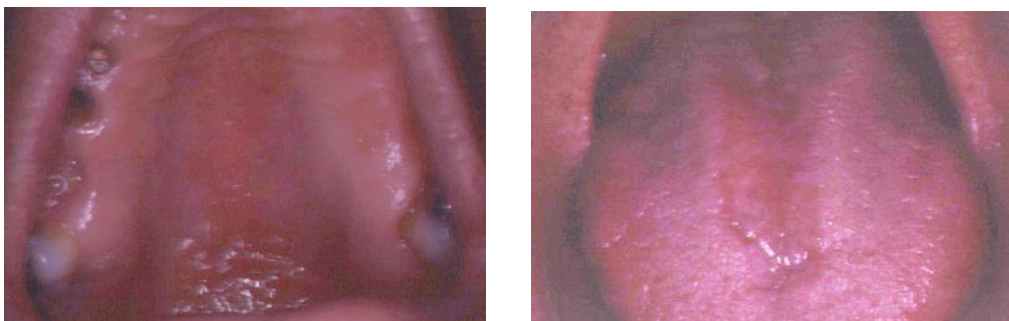
6.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SEGUN TIPO CLINICO DE CANDIDIASIS BUCAL (CB):

En el gráfico 06 podemos evidenciar que el tipo clínico de Candidiasis bucal más prevalente en este grupo de estudio es la Candidiasis Pseudomembranosa (CPs) con 72% (18/25), seguida por Queilitis angular (QA) con 12% (3/25) y Candidiasis Eritematosa (CE) con 8% (2/25). Se observó que dentro del grupo de pacientes afectados por Candidiasis bucal un 4% (1/25) presentó CPS, CE y QA simultáneamente, y otro 4% (1/25) presentó CE y QA.





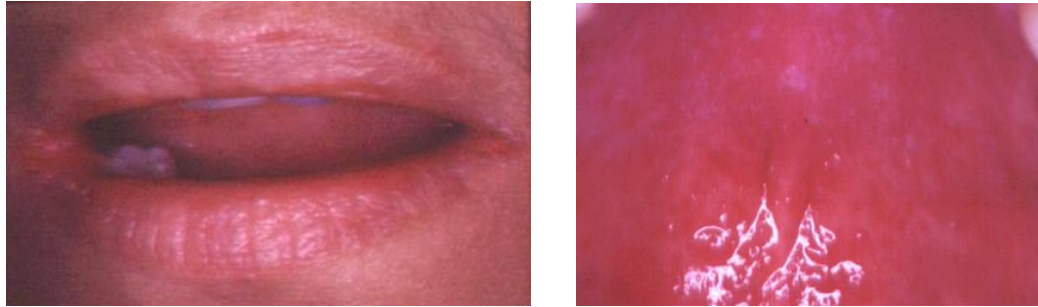
Figuras N° 16 y 17.
Candidiasis Pseudomembranosa



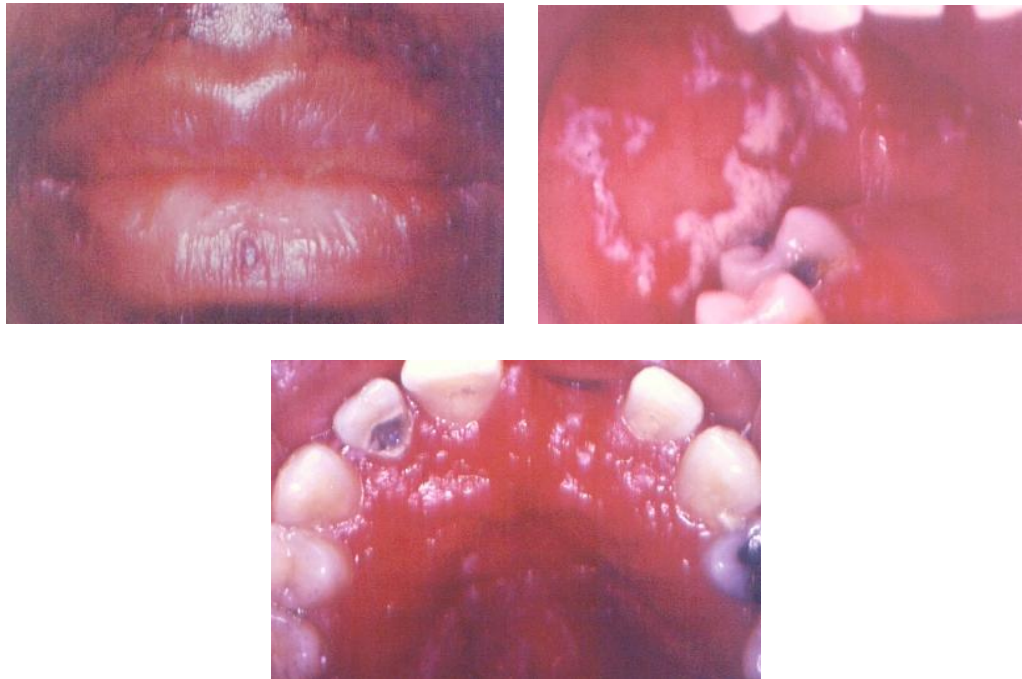
Figuras N° 18 y 19.
Candidiasis Eritematosa



Figura N° 20.
Queilitis Angular



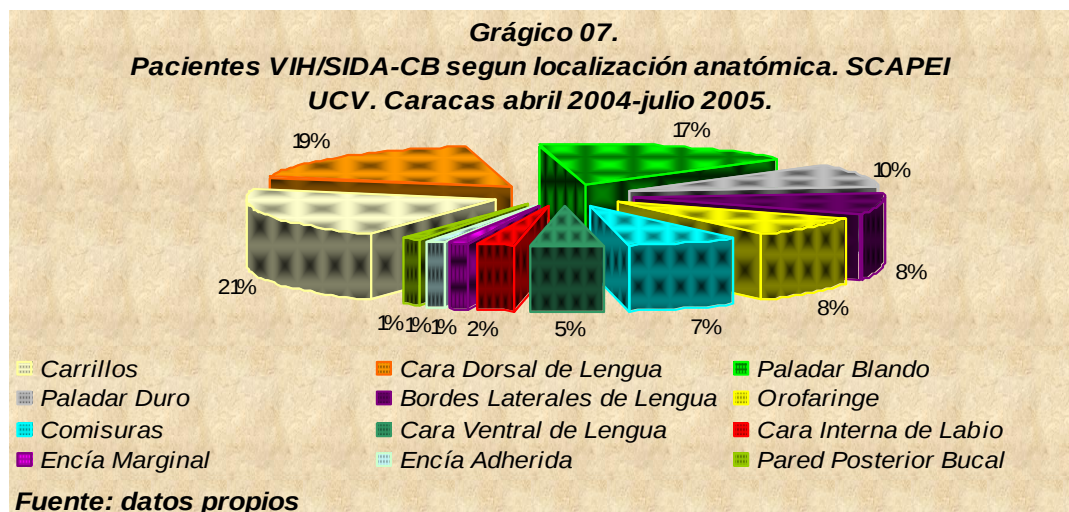
Figuras N° 21 y 22.
Queilitis Angular y Candidiasis Eritemasosa



Figuras N° 23,24 y 25.
**Candidiasis Pseudomembranosa, Eritematosa
y Queilitis Angular**

7.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN SU LOCALIZACION ANATOMICA:

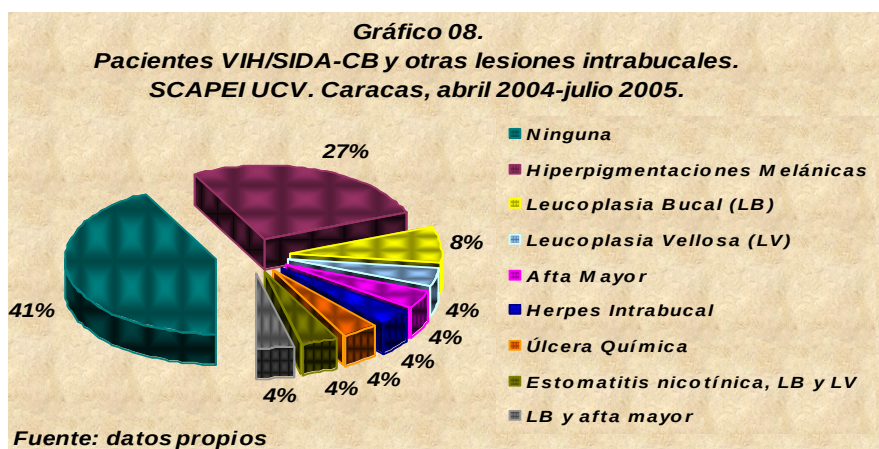
Como se observa en el gráfico 07 la localización anatómica más frecuente de la CB fue Cara interna de carrillos con un 21% (Fig N° 14), seguida de cara dorsal de lengua en un 19% (Fig N°17), 17% en el paladar blando (Fig N°14 y 15) y 10% en el paladar duro(Fig N°14 y 16); A nivel del borde lateral de lengua se presentó un 8%, Orofaringe 8%, 7% en comisura labial de forma bilateral (Fig N° 18,19 y 21), Cara ventral de lengua 5%, Cara interna de labio 2%, encía marginal 1%, encía adherida 1% y pared posterior bucal 1%.



8.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CB Y OTRAS LESIONES INTRABUCALES:

Como se puede apreciar en el gráfico 08 únicamente el 41% (11/25) de los pacientes VIH/SIDA con CB no exhibieron ninguna otra patología en la cavidad bucal.

El 59%(14/25) restante presentaron otras lesiones bucales no asociadas con la CB pero si a la infección por VIH/SIDA; 7/14 presentaron hiperpigmentaciones melánicas, seguida de leucoplasia bucal (LB) con 2/14, 1 paciente presentó Leucoplasia Velloso (LV), 1 paciente presentó Afta mayor, 1 paciente presentó herpes intrabucal, 1 paciente presentó úlcera química, 1 paciente presentó simultáneamente estomatitis nicotínica, LB y LV, y otro paciente presento conjuntamente LB y afta mayor.



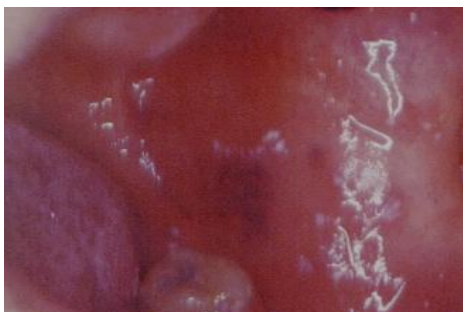


Figura N° 26.
Hiperpigmentaciones melánicas



Figura N° 27.
Leucoplasia vellosa

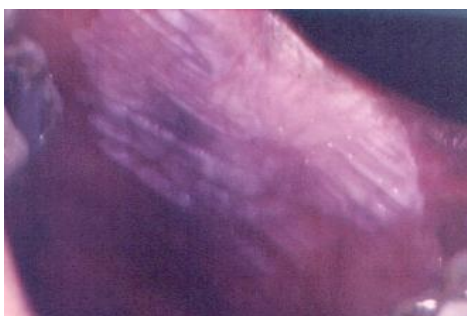


Figura N° 28.
Leucoplasia bucal

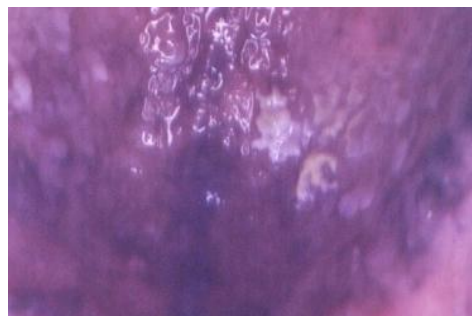


Figura N° 29
Estomatitis nicotínica

9.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN HÁBITOS:

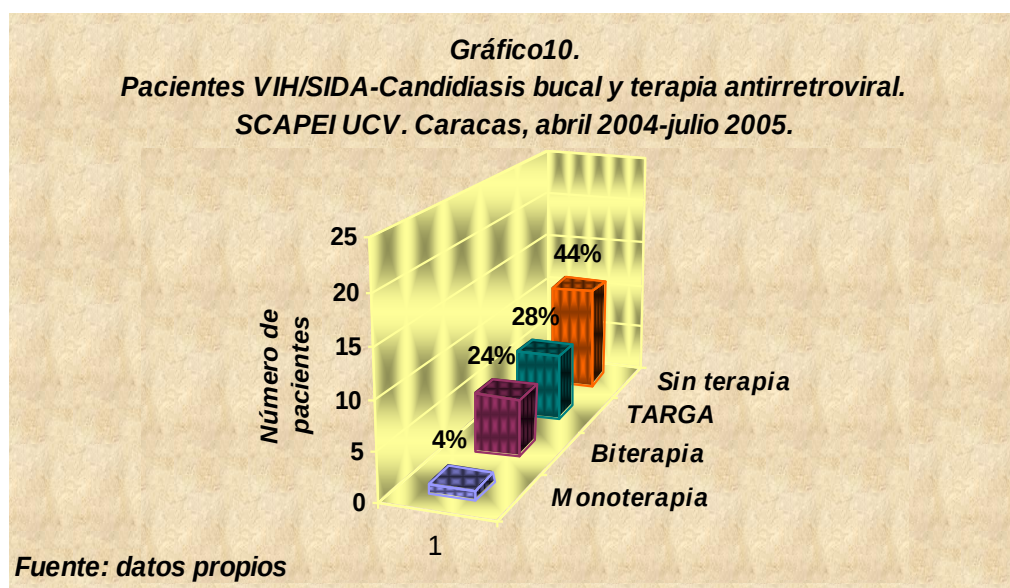
Un 43% de los pacientes refirieron el hábito tabáquico (fumadores de cigarrillos), un 9% presentaron el hábito de Respirador bucal, un 6% Onicofagia, otro 6% Queilofagia y sólo un 3% de los casos refirió ser consumidor de drogas.

El 33% restante de los pacientes no refirieron hábito alguno. (Gráfico 09)



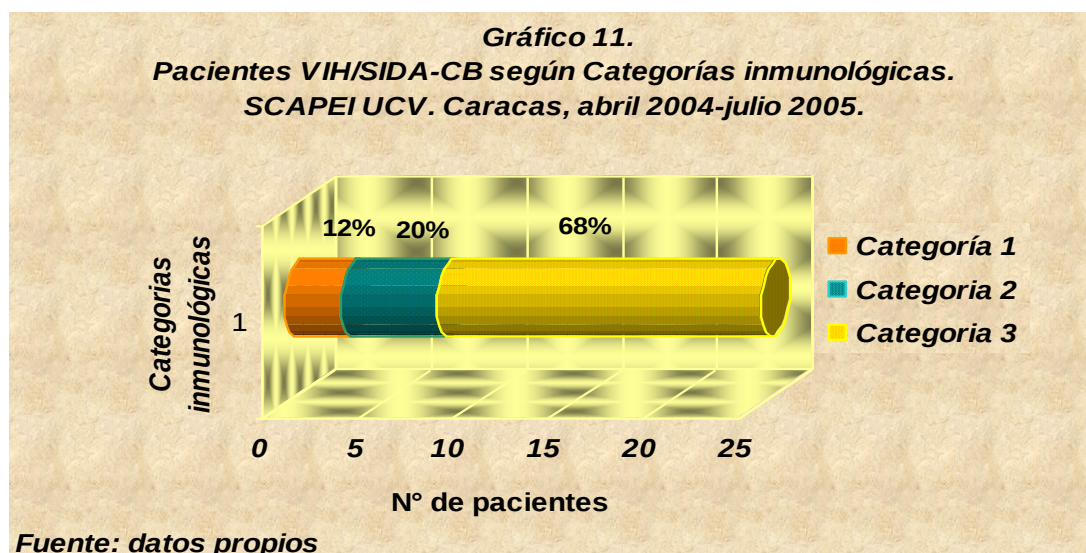
10.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) Y TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

En el gráfico 10 se aprecia que el 11 de 25 (44%) de los pacientes se encontraban sin terapia antirretroviral, 7 de 25 (28%) se encontraban bajo terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), 6 de 25 (24%) bajo Biterapia y el 4% (1/25) bajo Monoterapia.



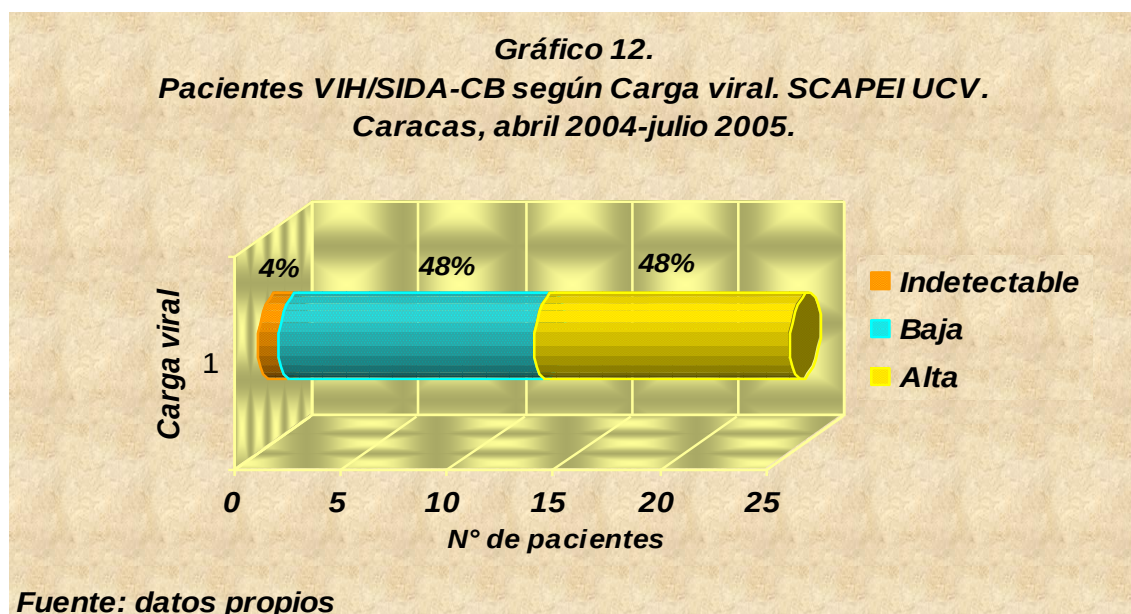
11.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN CATEGORIAS INMUNOLOGICAS:

En el gráfico 11 se puede apreciar que el 68% (17/25) de los pacientes VIH/SIDA con CB se ubicaban dentro de la categoría 3 (linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³), seguido por un 20% (5/25) de los pacientes dentro de la categoría 2 (linfocitos entre 200-500 cel/mm³ y un 12% (3/25) catalogados en la categoría 1 (linfocitos por encima de 500 cel/mm³).



12.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN CARGA VIRAL:

Con respecto a la carga viral tal y como se observa en el gráfico 12 un 48%(12/25) de los pacientes VIH/SIDA con CB tenían valores de carga viral alta y un 48%(12/25) de carga viral baja. Sólo un 4% de los pacientes presentaban una carga viral indetectable.



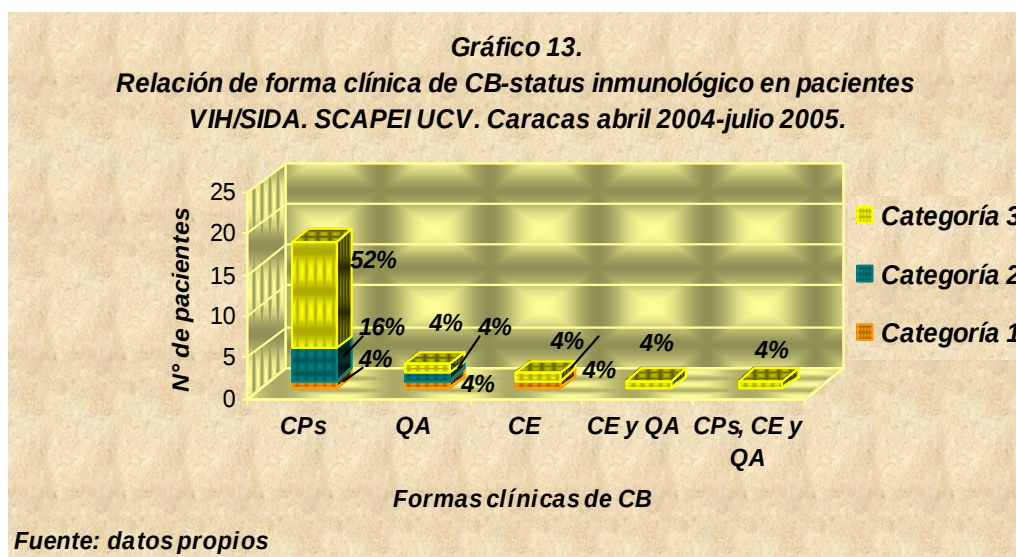
13.-RELACION DE FORMA CLINICA DE CANDIDIASIS BUCAL (CB) Y STATUS INMUNOLOGICO EN PACIENTES VIH/SIDA:

Como se observa en el gráfico 13 la CPs se presentó un 52% (13/25) en el grupo de pacientes con un conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³, 16% (4/25) en el grupo de pacientes con linfocitos entre 200-500 cel/mm³ y 4% (1/25) en el grupo de pacientes con CD4+ por encima de 500 cel/mm³.

La QA se presentó un 4% (1/25) en el grupo de pacientes con un conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³, 4% (1/25) en el grupo de pacientes con linfocitos entre 200-500 cel/mm³ y 4% (1/25) en el grupo de pacientes con CD4+ por encima de 500 cel/mm³.

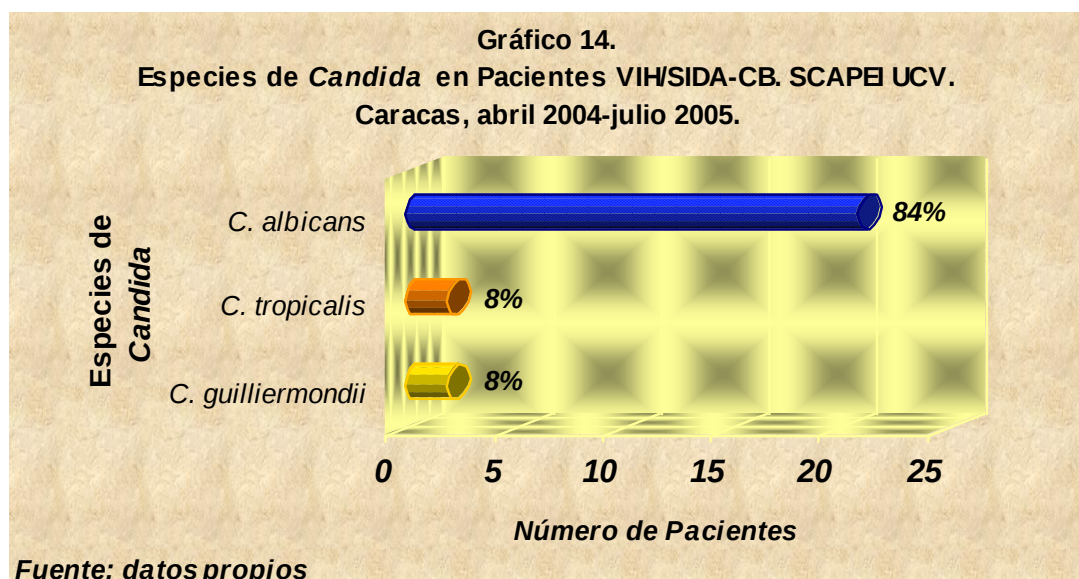
La CE se presentó un 4% (1/25) en el grupo de pacientes con un conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ y 4% (1/25) en el grupo de pacientes con CD4+ por encima de 500 cel/mm³.

Y las formas clínicas mixtas de CB que se observaron (CE-QA y CPs-CE-QA) se presentaron cada una de ellas en pacientes con un conteaje de linfocitos por debajo 200 cel/mm³.



14.-DISTRIBUCION DE ESPECIES DE *Candida* EN PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB):

Como se observa en el gráfico 14 se pudo identificar a tres especies de *Candida* en el grupo de pacientes VIH/SIDA con CB. Destacándose como la mas predominante *C.albicans* con un 84% (21/25) de los casos, seguida de *C. tropicales* en un 8% (2/25) de los casos y *C.guilliermondii* en igualdad de porcentaje.



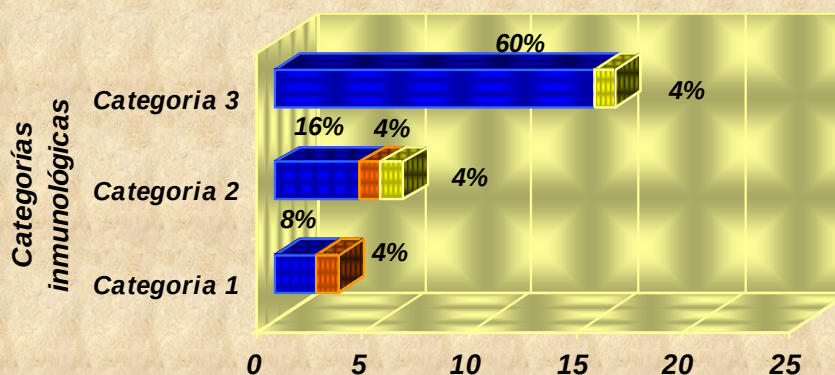
15.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* Y EL STATUS INMUNOLOGICO EN PACIENTES VIH/SIDA CON CANDIDIASIS BUCAL (CB):

El gráfico 15 revela que *C.albicans* se presenta en un 60% (15/25) de los pacientes VIH/SIDA con CB que presentan una subpoblación de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ (categoría 3), seguida de *C. guilliermondii* que se presentó en esta misma categoría en un 4% (1/25) de los casos.

En el grupo de pacientes que tenían los linfocitos CD4+ en el rango de 200 a 500 cel/mm³ (categoría 2), la especie de *Candida* más predominante igualmente fue *C.albicans* con un 16% (4/25) seguida de *C.tropicalis* 4%(1/25) y *C.guilliermondii* en igualdad de porcentaje que la especie anterior.

Finalmente se puede apreciar que *C.albicans* también se presenta predominantemente en el grupo de pacientes con un conteo de CD4+ superior a 500 cel/mm³ (categoría 1), con un 8%(2/25) de los casos, seguida de *C.tropicalis* con un 4% (1/25).

Gráfico 15.
Relación de especies de *Candida* -Status inmunológico en
pacientes VIH/SIDA con CB. SCAPEI UCV. Caracas, abril 2004-2005.



Fuente: datos propios

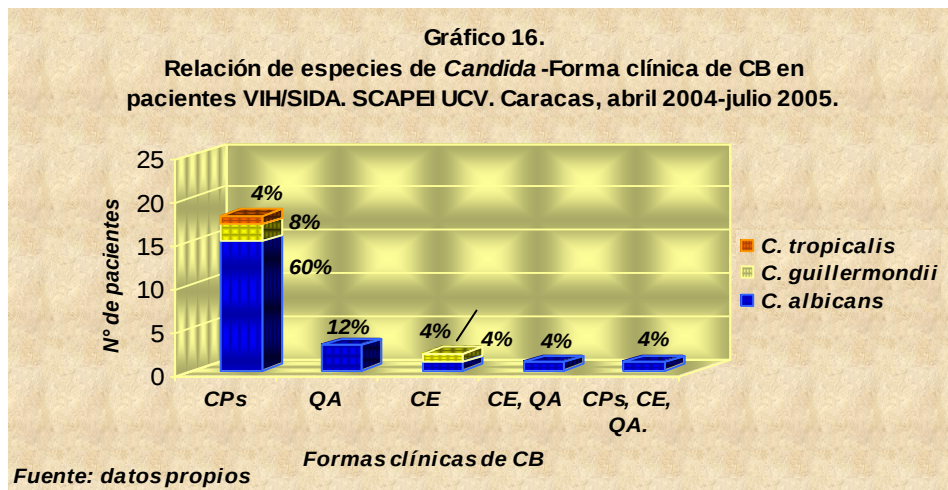
Para corroborar lo antes expuesto, se realizó una técnica factorial denominada Análisis de Correspondencias Múltiples (ACM), que es una técnica cuyo objetivo consiste en explicar las interasociaciones entre más de dos variables categóricas. Su campo de aplicación lo constituye fundamentalmente el análisis de encuestas con múltiples preguntas de naturaleza nominal con varias modalidades.

16.-RELACION DE ESPECIES DE CANDIDA Y FORMA CLINICA DE CANDIDIASIS BUCAL (CB) EN PACIENTES VIH/SIDA:

En el gráfico 16 se puede observar que la especie de *Candida* más predominante en la forma clínica CPS fue *C.albicans* en un 60%(15/25), seguida por *C.guilliermondii* en un 8% (2/25) y *C.tropicalis* en un 4% (1/25).

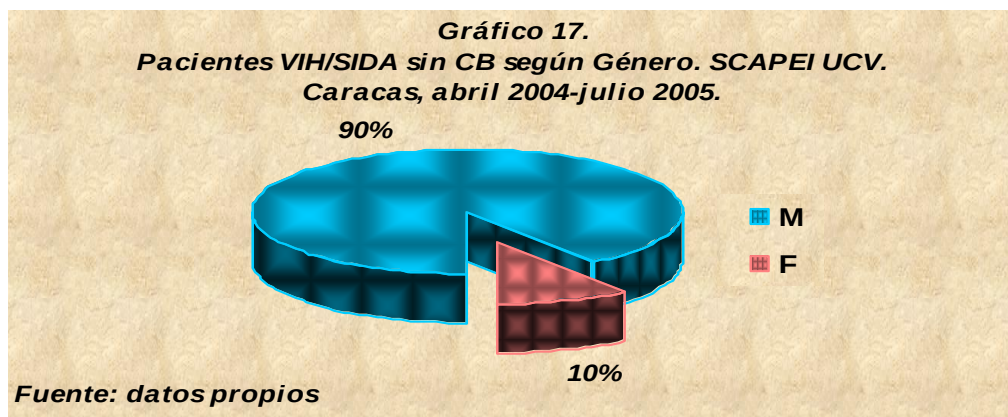
En la segunda forma clínica más común de este grupo (QA) se identificó únicamente *C.albicans* en un 12%(3/25). En la CE se presentaron dos especies de *Candida* en igual proporción *C.albicans* y *C.guilliermondii*, 4% (1/25) cada una.

Y en los dos casos en que se presentaron formas clínicas simultáneas de Candidiasis, tanto en el caso de CE y QA y en el de CPS, CE y QA, la especie aislada fue *C.albicans* en un 4% (1/25) para ambos.



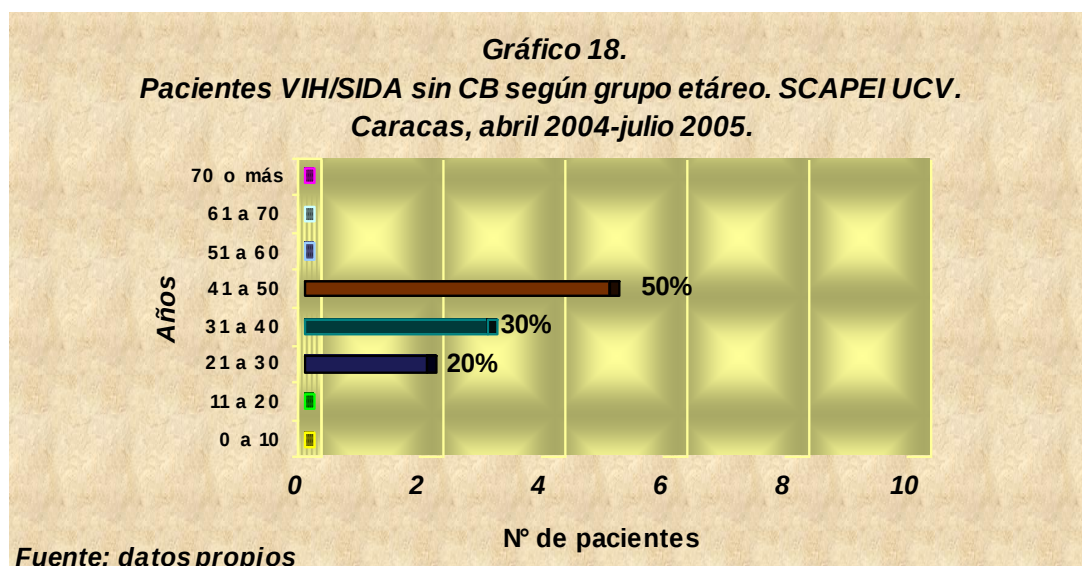
17.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GÉNERO:

Como se puede observar en el gráfico 17 el 90% (9/10) de los pacientes VIH/SIDA sin CB pertenecen al género masculino y el 10% (1/10) al género femenino.



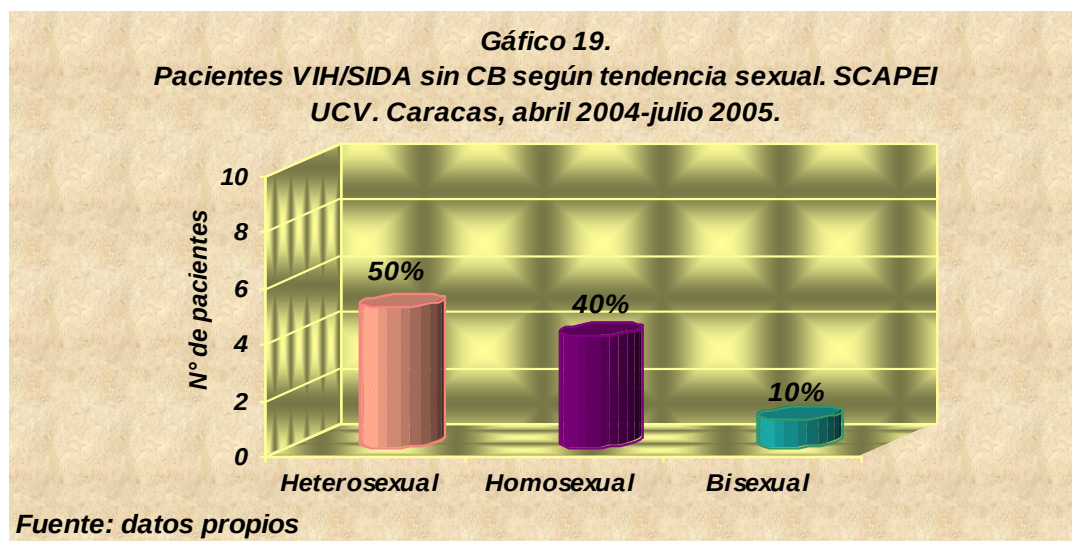
18.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS (CB) SEGÚN GRUPO ETAREO:

Al agrupar los individuos por rango de edades tal y como se aprecia en el gráfico 18 se puede notar que un mayor número los pacientes VIH/SIDA sin candidiasis bucal se ubican en la quinta década de la vida (41-50 años), correspondiendo al 50% (5/10), el 30% (3/10) se encuentran dentro del rango de 31 a 40 años y el 20% (2/10) restante oscila entre 21 a 30 años.



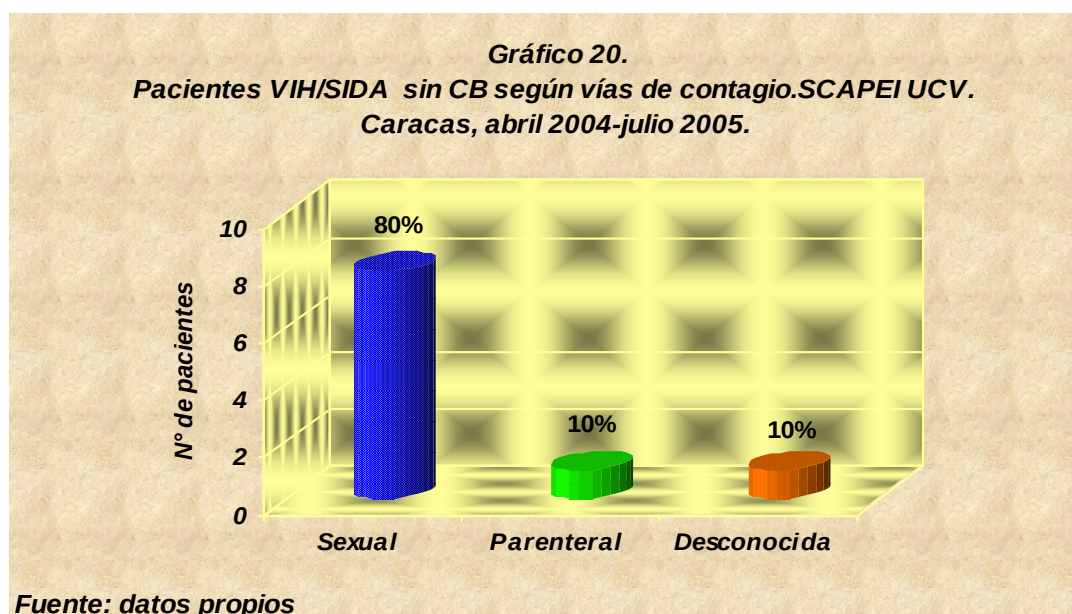
19.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS (CB) SEGÚN TENDENCIA SEXUAL:

El gráfico 19 evidencia que en el grupo de pacientes VIH/SIDA sin CB un 50% (5/10) eran heterosexuales, un 40% (4/10) refirieron ser hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y un 10% (1/10) se ubicaron dentro del grupo de hombres que tienen sexo con hombres y mujeres (HSHM).



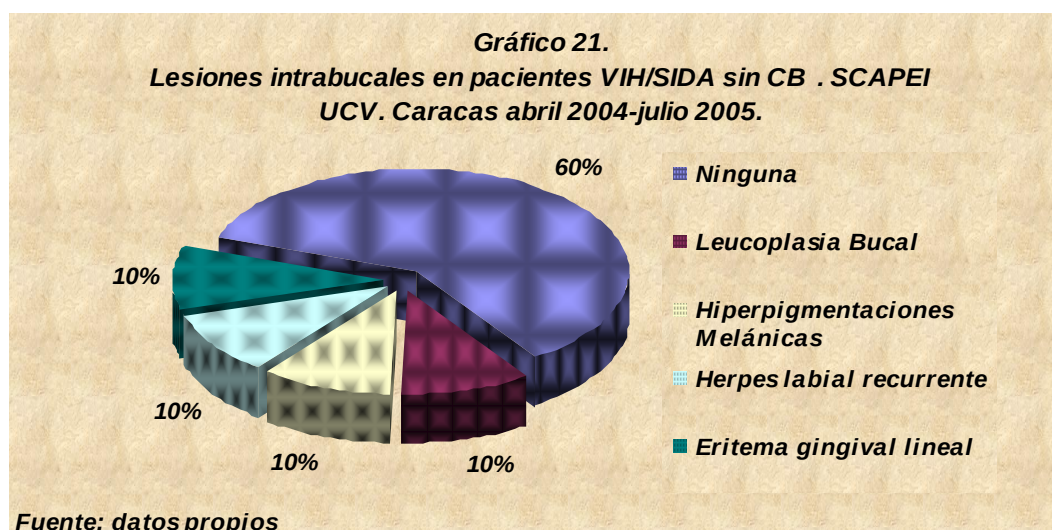
20.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN VIAS DE CONTAGIO:

El gráfico 20 evidencia que la infección por VIH/SIDA es adquirida predominantemente por contacto sexual en este grupo de pacientes estudiados, representando el 80% (8/10) del total; un 10% (1/10) desconocen la vía de contagio y el otro 10% (1/10) se contagiaron por la vía parenteral, fue un caso por transfusión sanguínea.



21.- DISTRIBUCION DE LESIONES INTRABUCALES EN PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB):

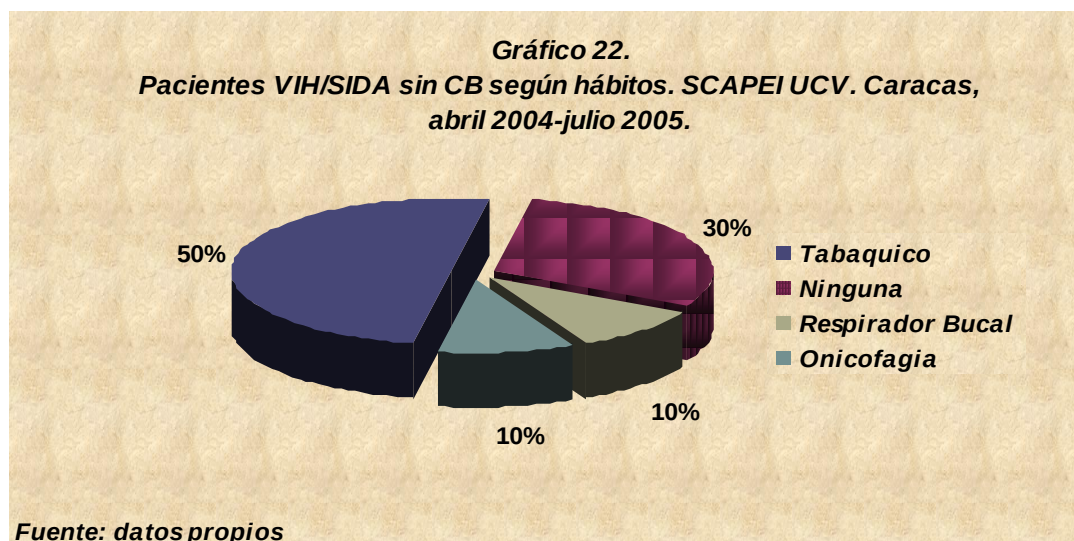
Como se puede apreciar en el gráfico 21 únicamente el 60% (6/10) de los pacientes VIH/SIDA sin CB no presentaron ninguna patología en la cavidad bucal; el 40%(4/25) restante presentaron otras lesiones bucales asociadas a la infección por VIH/SIDA, 10%(1/10) presento hiperpigmentaciones melánicas(Fig N° 24), 10% (1/10) leucoplasia bucal (Fig N° 26), se observó un 10% (1/10) que presentó herpes intrabucal y un 10% (1/10) eritema gingival lineal.



22.- DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN HABITOS:

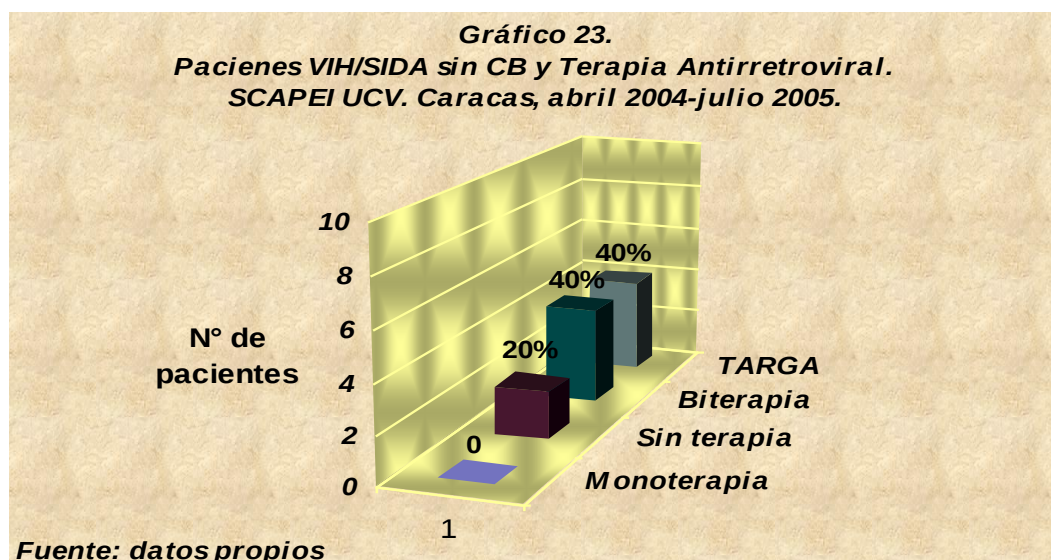
Un 50%(5/10) de los pacientes refirieron el hábito tabáquico(fumadores de cigarrillos), un 10%(1/10) presentaron el hábito de Respirador bucal y un 1%(1/10) Onicofagia.

El 30% (3/10) restante de los pacientes no refirieron hábito alguno. (Gráfico 22)



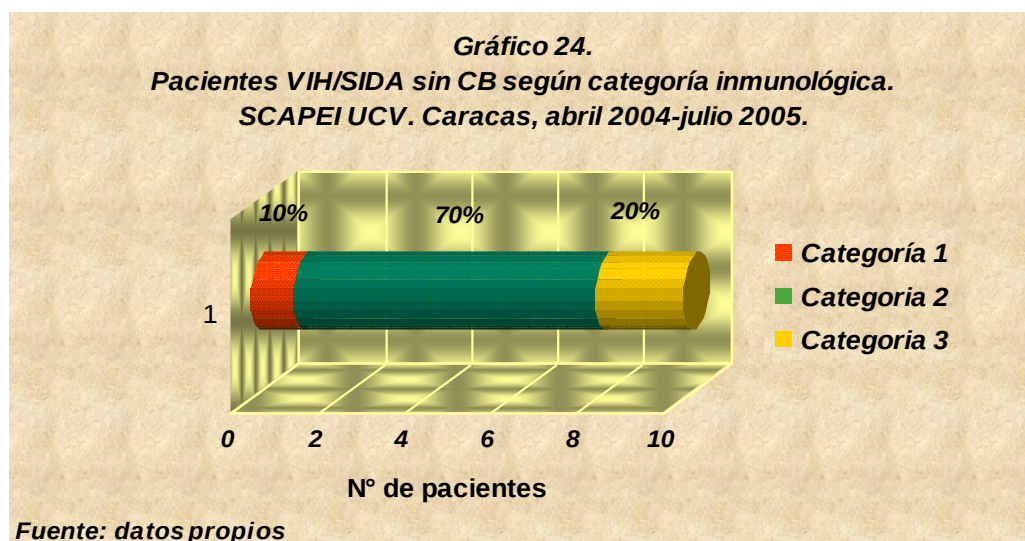
23.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) Y TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

En el gráfico 23 se aprecia que un 40% (4/10) de los pacientes se encontraban bajo terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), el otro 40% (4/10) bajo Biterapia y el 20%(2/10) restante sin terapia antirretroviral.



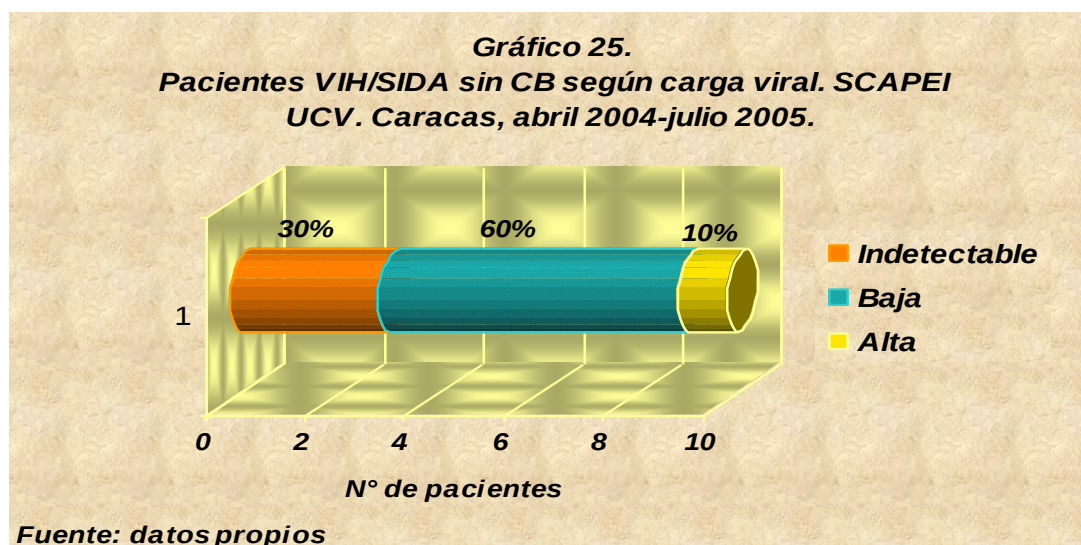
24.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN CATEGORIAS INMUNOLOGICAS:

En el gráfico 24 se puede apreciar que el 70% (7/10) de los pacientes VIH/SIDA sin CB se ubicaban dentro de la categoría 2 (linfocitos entre 200-500 cel/mm³), seguido por un 20% (2/10) de pacientes categoría 3 (linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³), y un 10% (1/10) catalogados en la categoría 1 (linfocitos por encima de 500 cel/mm³).



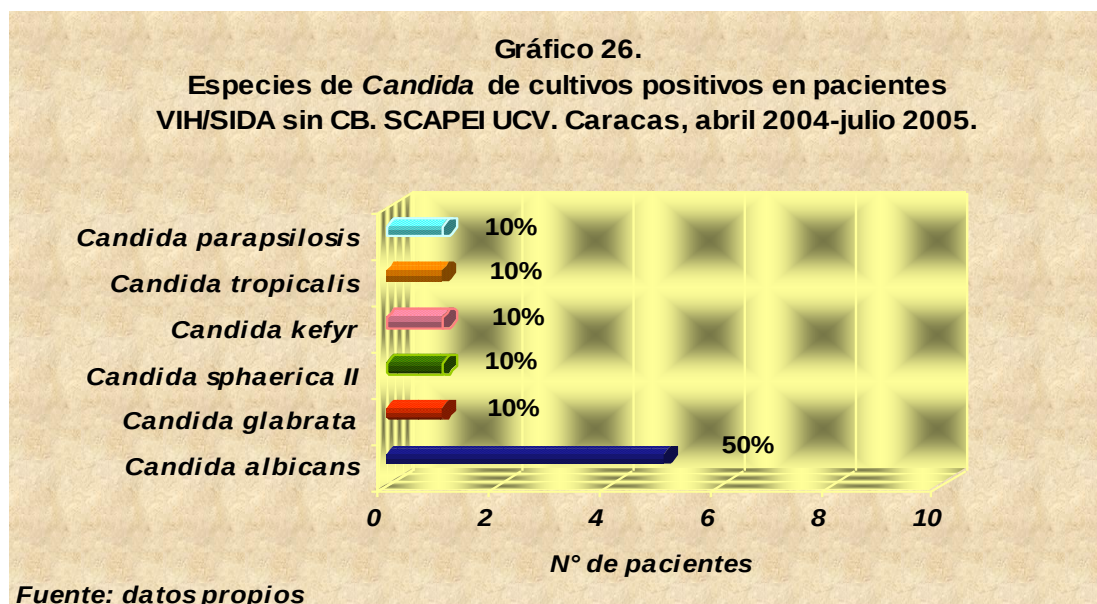
25.-DISTRIBUCION DE PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN CARGA VIRAL:

Con respecto a la carga viral tal y como se observa en el gráfico 25 un 60%(6/10) de los pacientes VIH/SIDA sin CB tenían valores de carga viral baja, un 30%(3/10) de carga viral indetectable y sólo un 10% (1/10) de los pacientes presentaban una carga viral alta.



26.-DISTRIBUCION DE ESPECIES DE *Candida* DE CULTIVOS POSITIVOS EN PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB):

Como se observa en el gráfico 26 se pudo identificar a seis especies de *Candida* en el grupo de pacientes VIH/SIDA sin CB. Destacándose como la mas predominante *C. albicans* con un 50% (5/10) de los casos, en el 50% restante se identificaron 5 especies distintas (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. sphaerica II*, *C. glabrata*) en igual proporción 10% (1/10) cada una de ellas.



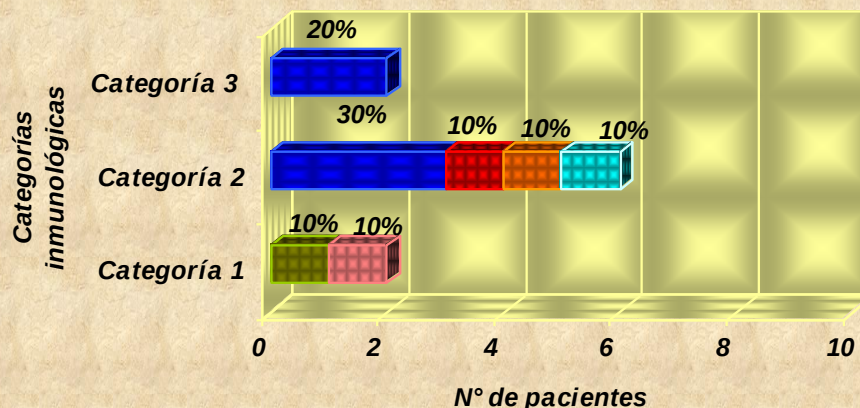
27.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* Y EL STATUS INMUNOLOGICO EN PACIENTES VIH/SIDA SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB):

El gráfico 27 revela que *C.albicans* se presenta con exclusividad en un 20% (2/10) de los pacientes VIH/SIDA sin CB que presentan una subpoblación de linfocitos CD4+ por debajo de 200 cel/mm³ (categoría 3).

En el grupo de pacientes que tenían los linfocitos CD4+ en el rango de 200 a 500 cel/mm³ (categoría 2), la especie de *Candida* más predominante igualmente fue *C.albicans* con un 30% (3/10) seguida de *C. glabrata*, *C.tropicalis* y *C.parapsilosis* en igualdad de porcentaje 10% (1/10) cada una.

Finalmente se puede apreciar que en el grupo de pacientes con un conteo de CD4+ superior a 500 cel/mm³ (categoría 1), se identificó *C .sphaerica II* con un 10%(1/10) de los casos, seguida de *C. kefyr* con un 10% (1/25) también.

Gráfico 27.
Relación especies de Candida-Status inmunológico en pacientes
VIH/SIDA sin CB. SCAPEI UCV. Caracas, abril 2004-julio 2005.

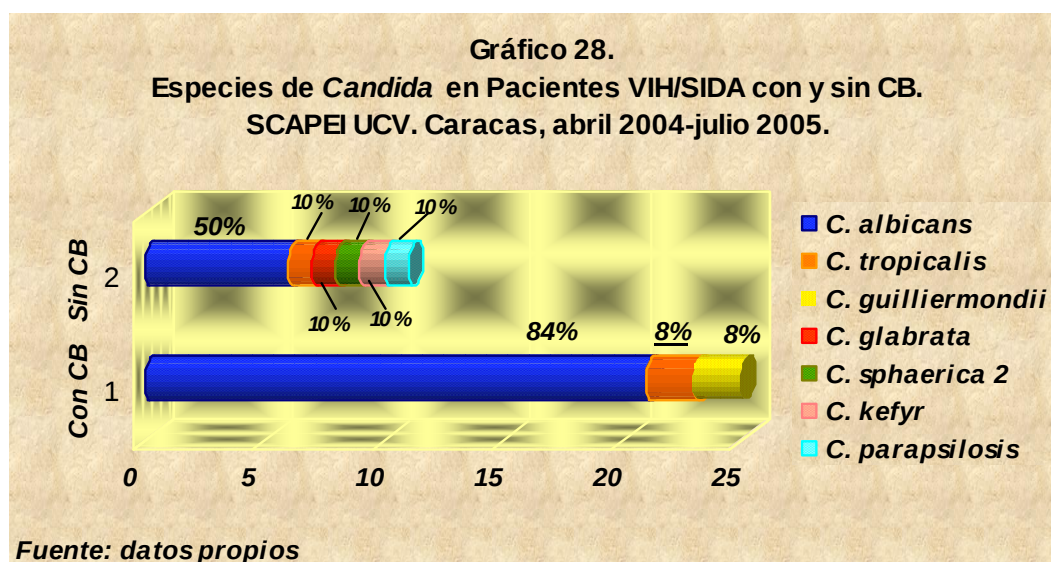


Fuente: datos propios

Para corroborar lo antes expuesto, se realizó una técnica factorial denominada Análisis de Correspondencias Múltiples (ACM), que es una técnica cuyo objetivo consiste en explicar las interasociaciones entre más de dos variables categóricas. Su campo de aplicación lo constituye fundamentalmente el análisis de encuestas con múltiples preguntas de naturaleza nominal con varias modalidades.

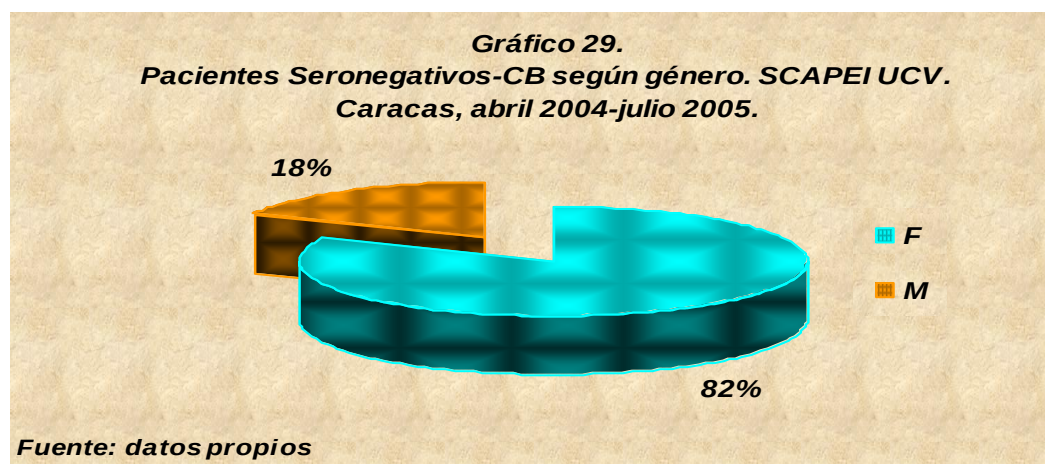
28.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* EN PACIENTES VIH/SIDA CON Y SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB):

Tal y como se aprecia en el gráfico 28 la especie más predominante en ambos grupos de pacientes VIH/SIDA con y sin CB es la *C. albicans* en un 84% (21/25) en el grupo con CB y en un 50% (5/10) en el grupo sin candidiasis, seguida por *C. tropicalis* que también se logró identificar en ambos grupos, 8% (2/25) en el grupo con CB y 10% (1/10) en el grupo sin candidiasis. El resto de las especies encontradas en ambos grupos no coinciden entre ellas.



29.-DISTRIBUCION DE PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GÉNERO:

Como se puede observar en el gráfico 29 el 82% (9/11) de los pacientes seronegativos con CB pertenecen al género femenino y el 18% (2/11) al género masculino.



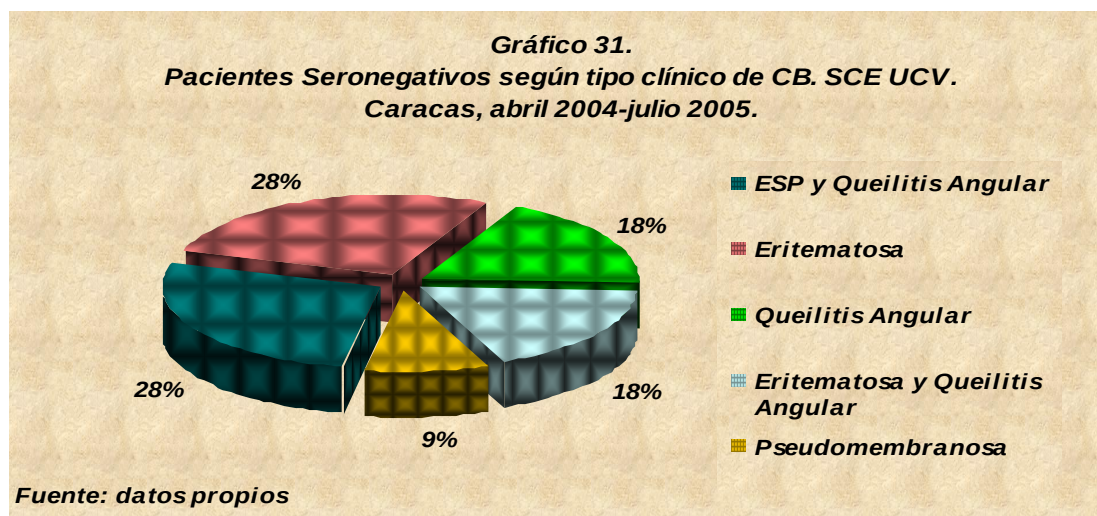
30.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GRUPO ETAREO:

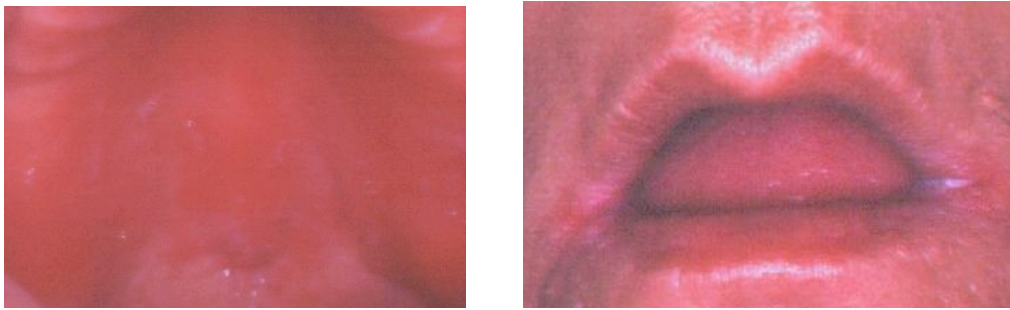
Al agrupar los individuos por rango de edades se puede notar que un mayor número los pacientes seronegativos con candidiasis bucal se ubican en la octava década de la vida (70 o más), correspondiendo al 36,36% (4/11), el 27,27% (3/11) se encuentran dentro del rango de 51 a 60 años, el 18,18%% (2/11) oscila entre 41 a 50 años y el restante agrupado un 9,09% (1/11) entre 61 a 70 años y otro 9,09% entre 31 a 40 años. (Gráfico 30)



31.-DISTRIBUCION DE PACIENTES SERONEGATIVOS SEGUN TIPO CLINICO DE CANDIDIASIS BUCAL (CB):

En el gráfico 31 se evidencia que el tipo clínico de Candidiasis bucal más prevalente en este grupo de estudio es Estomatitis subprotésica (ESP) simultáneamente con QA, con 28% (3/11) de los casos, y CE también con 28% (3/11), seguida por QA con 18% (2/11). Se observó que dentro del grupo de pacientes afectados por Candidiasis bucal un 18% (2/11) presentó CE y QA simultáneamente, y un 9% (1/11) presentó CPs.





Figuras N° 30 y 31.

Estomatitis subprotésica y Queilitis Angular



Figura N° 32.

Candidiasis Eritematosa



Figura N° 33.

Queilitis Angular



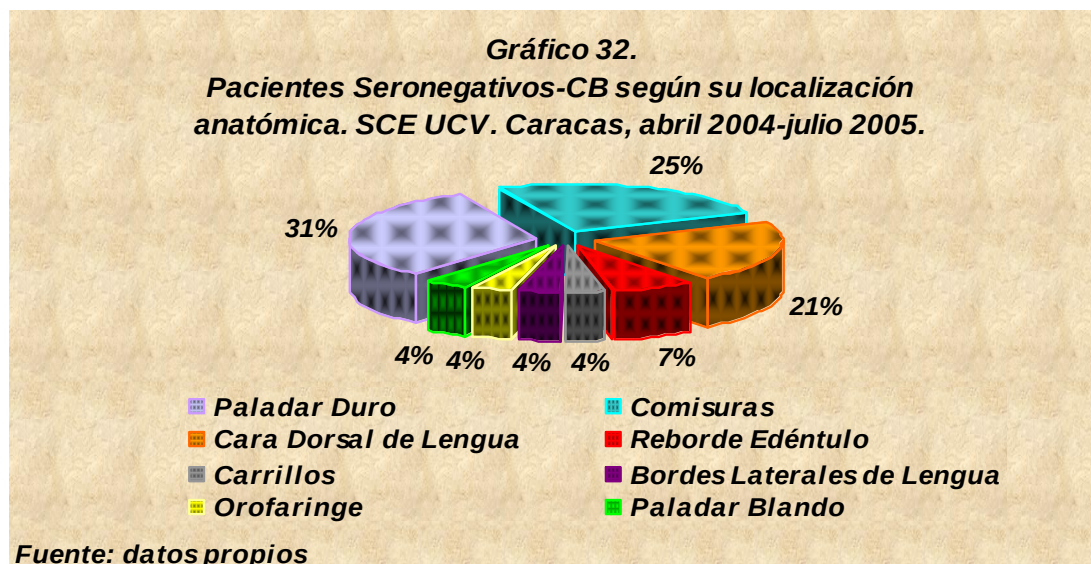
Figuras N° 34 y 35.
Candidiasis Eritematosa y Queilitis Angular.



Figura N° 36.
Candidiasis Pseudomembranosa

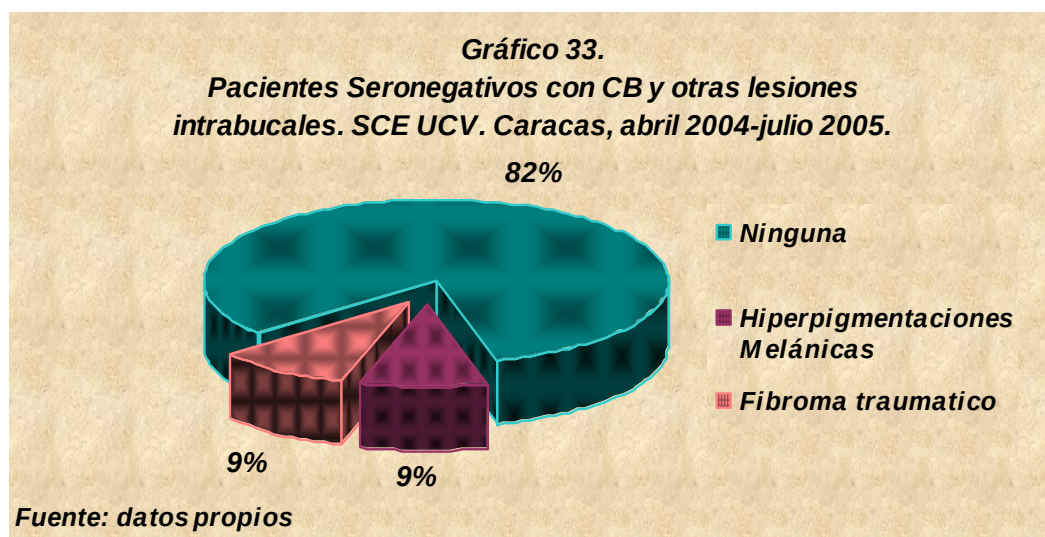
32.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN SU LOCALIZACION ANATOMICA:

El gráfico 32 revela que la localización de la Candidiasis bucal más frecuente fue 31% en paladar duro (Fig N° 28 y 34), seguida de un 25% en comisuras (bilateral) (Fig N° 29,31 y 32), 21% en cara dorsal de lengua, 7% en reborde edéntulo, 4% en cara interna de carrillos, 4% en borde lateral de lengua, 4% en orofaringe y 4% en el paladar blando.



33.-DISTRIBUCION DE PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) Y OTRAS LESIONES INTRABUCALES:

Como se puede apreciar en el gráfico 33 el 82% (9/11) de los pacientes seronegativos con CB no exhibieron ninguna otra patología en la cavidad bucal; el 18% (2/11) restante presentaron otras lesiones bucales en igualdad de proporción, 9% (1/11) presentó hiperpigmentaciones melánicas y en el otro 9% fibroma traumático.



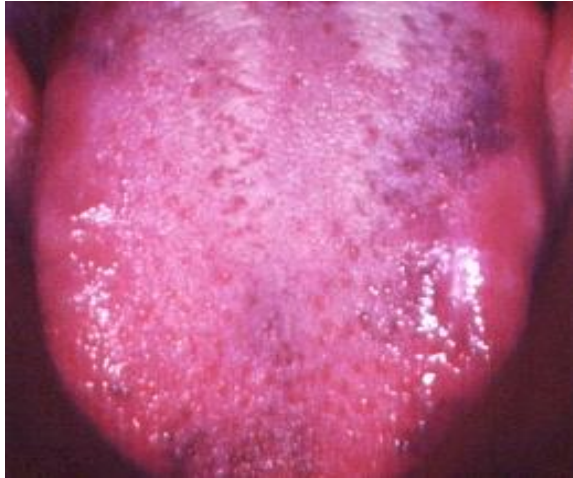


Figura N° 37.
Hiperpigmentacion melánica

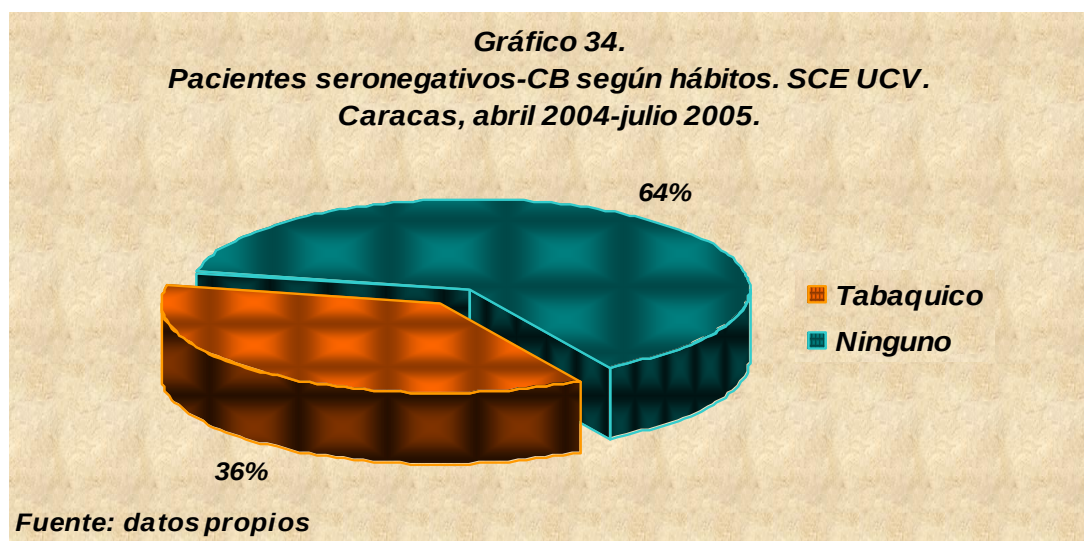


Figura N°38.
Fibroma traumático

34.-DISTRIBUCION DE PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN HABITOS:

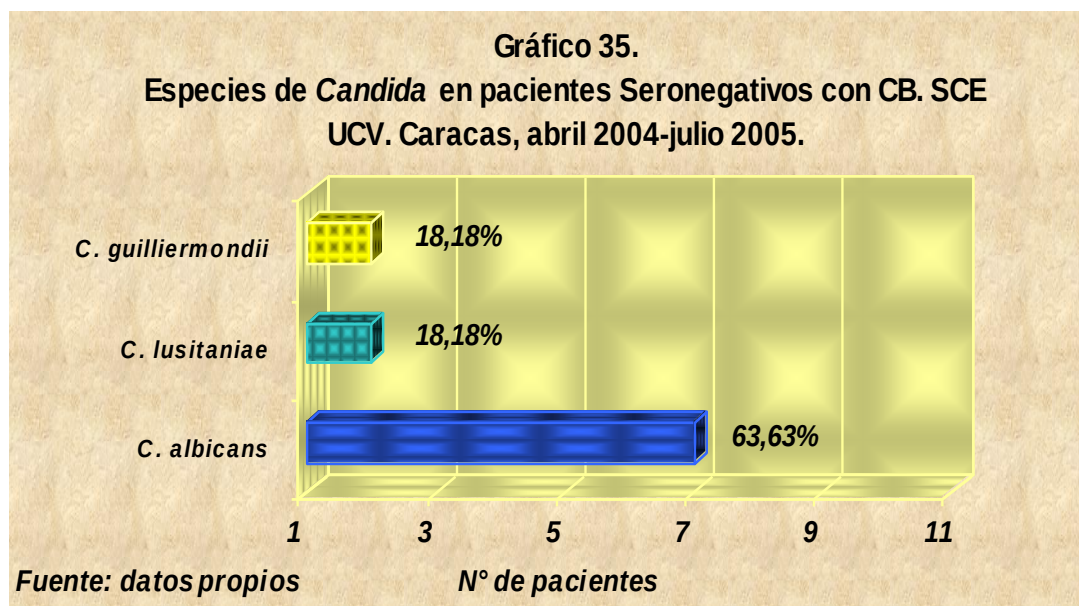
El 64% (7/11) de los pacientes seronegativos con CB no refirieron hábito alguno, tal y como se observa en el gráfico 34.

El 36%(4/11) restante de los pacientes refirieron el hábito tabáquico (fumadores de cigarrillos).



35.-DISTRIBUCION DE ESPECIES DE *Candida* EN PACIENTES SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB):

Como se observa en el gráfico 35 se pudo identificar 3 especies de *Candida* en el grupo de pacientes seronegativos con CB. Destacándose como la mas predominante *C. albicans* con un 63,63% (7/11) de los casos, seguida de dos especies en igual proporción, con 18,18% (2/11) *C. lusitaniae* y 18,18% *C. guilliermondii*.

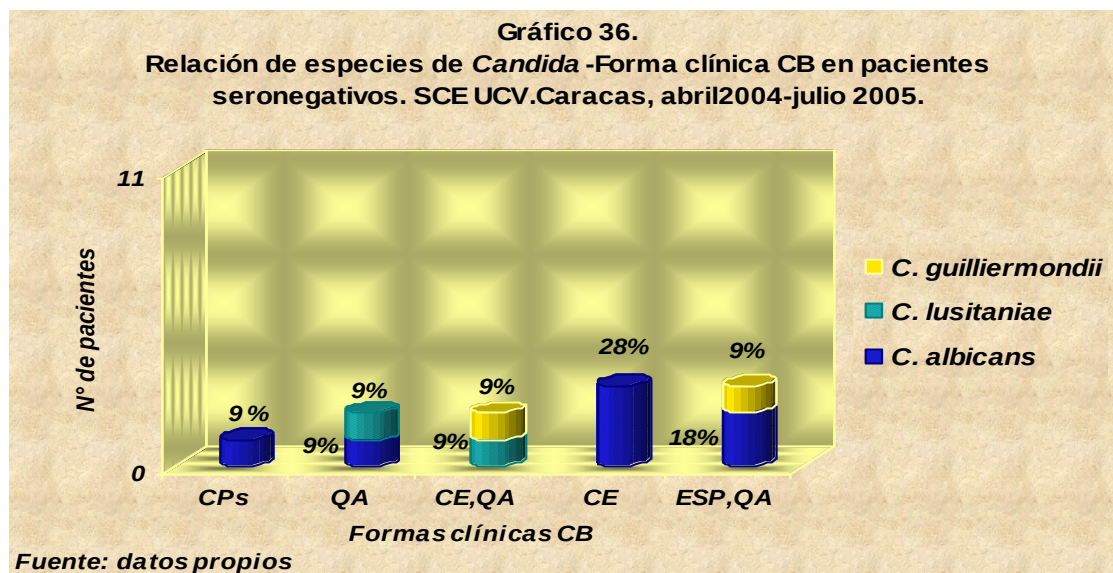


36.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* Y FORMA CLINICA DE CANDIDIASIS BUCAL EN PACIENTES SERONEGATIVOS:

En el gráfico 36 se puede observar que la especie de *Candida* observada en el único caso de CPS en el grupo seronegativo con CB fue *C.albicans* en su totalidad en un 9%(1/11); al igual que en la CE la única especie aislada fue *C.albicans* en un 28% (3/11) de los casos.

Sin embargo en la QA pudimos identificar dos especies; *C.albicans* en un 9%(1/11) y *C. lusitaniae* en igual proporción.

En dos casos en que se presentaron formas clínicas simultáneas de Candidiasis, también se identificaron dos especies en cada forma clínica, en el caso de CE y QA se identificaron *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* ambas coexistiendo en iguales porcentajes, 9%(1/11) cada una y en el caso de ESP y QA, las especies aisladas fueron *C.albicans* en un 18 % (2/11) y *C. guilliermondii* en un 9% (1/11).

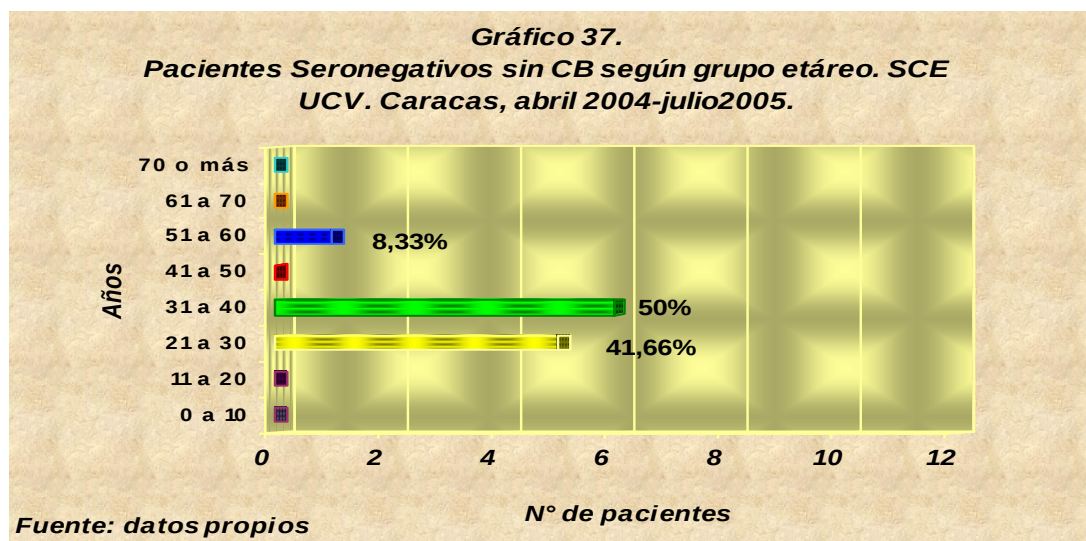


37.-DISTRIBUCION DE PACIENTES SERONEGATIVOS SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GÉNERO:

Todos los pacientes seronegativos sin CB pertenecen al género femenino.

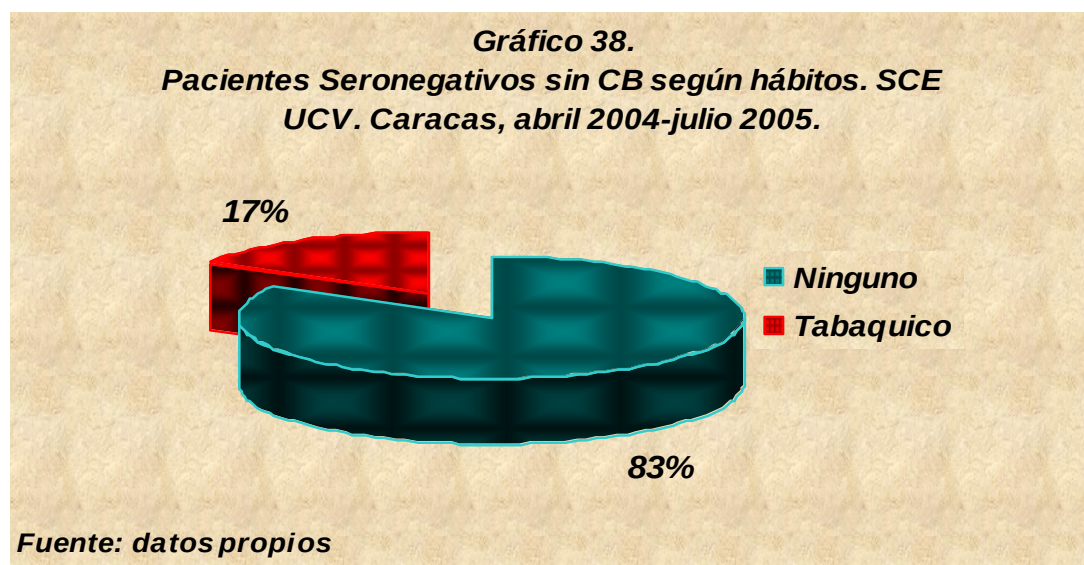
38.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SERONEGATIVOS SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN GRUPO ETAREO:

Al agrupar los individuos por rango de edades se puede notar que un mayor número los pacientes seronegativos sin Candidiasis bucal se ubican en la cuarta década de la vida (31 a 40), correspondiendo al 50% (6/12), el 41,66% (5/12) se encuentran dentro del rango de 21 a 30 años y el 8,33% (1/12) oscila entre 51 a 60 años. (Gráfico 37)



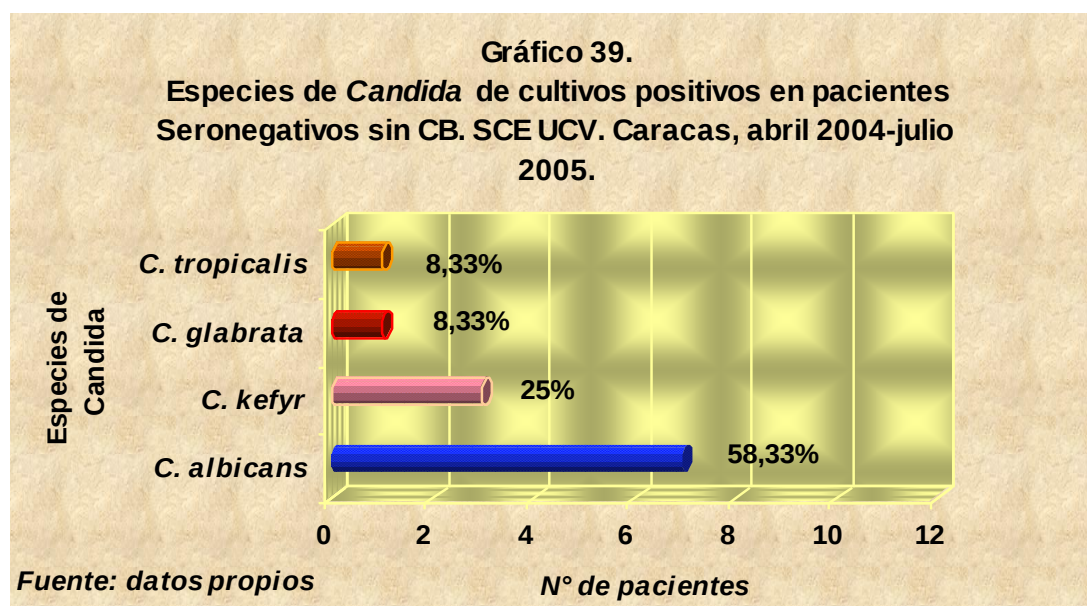
39.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SERONEGATIVOS SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB) SEGÚN HABITOS:

Como se puede apreciar en el gráfico 38 únicamente el 17% (2/12) manifestaron el hábito tabáquico (fumadores de cigarrillos) y el 83% (10/12) restante no refirieron ningún hábito.



40.-DISTRIBUCION DE ESPECIES DE *Candida* DE CULTIVOS POSITIVOS EN PACIENTES SERONEGATIVOS SIN CANDIDIASIS BUCAL (CB):

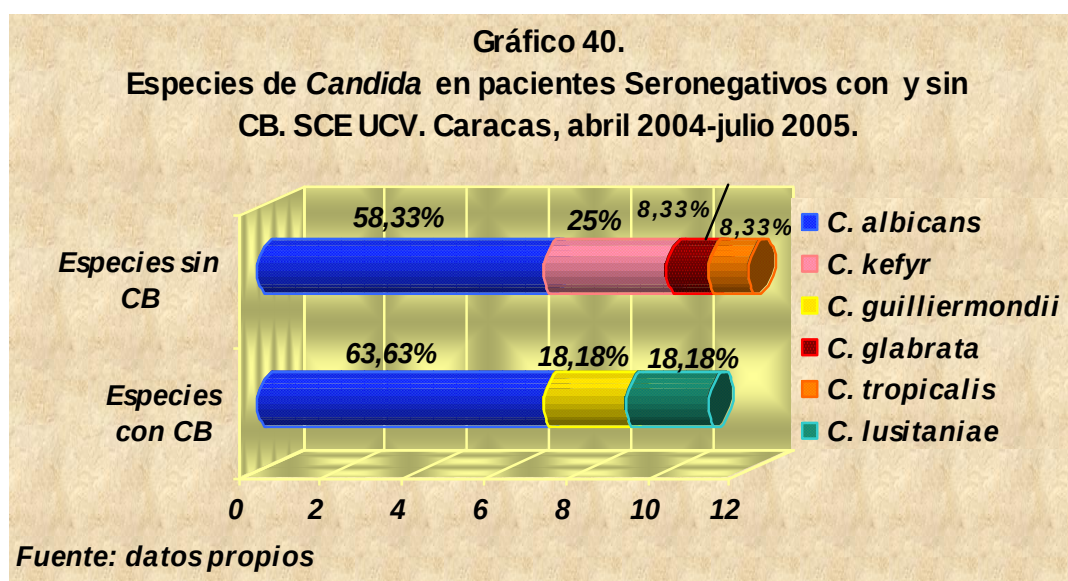
Como se observa en el gráfico 39 se pudo identificar a cuatro especies de *Candida* en el grupo de pacientes seronegativos sin CB. Destacándose como la mas predominante *C .albicans* con un 58,33% (7/12) de los casos, en el porcentaje restante se identificaron 3 especies distintas, *C. kefyr* en 25% (3/11) de los casos y, *C. glabrata* y *C. tropicalis* en igual proporción 8,33% (1/12) cada una de ellas.



41.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* EN PACIENTES SERONEGATIVOS CON Y SIN CANDIDIASIS BUCAL CB:

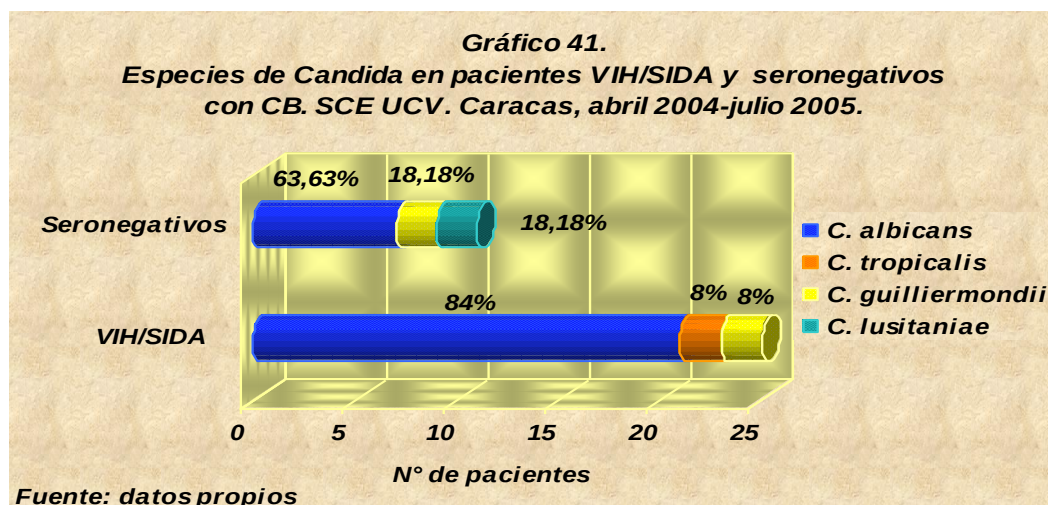
Tal y como se aprecia en el gráfico 40 la especie más predominante en ambos grupos de pacientes seronegativos con y sin CB es la *C. albicans* en un 63,63% (7/11) en el grupo con CB y en un 58,33% (7/12) en el grupo sin candidiasis.

El resto de las especies encontradas en ambos grupos no coinciden entre ellas.



42.-RELACION DE ESPECIES DE *Candida* EN PACIENTES VIH/SIDA Y SERONEGATIVOS CON CANDIDIASIS BUCAL (CB):

Como se observa en el gráfico 41 la especie más predominante en ambos grupos de pacientes VIH/SIDA y seronegativos con CB, es la *C. albicans* en un 84% (21/25) en el grupo VIH/SIDA y en un 63,63% (7/11) en el grupo seronegativo, seguida por *C. guilliermondii* que también se logró identificar en ambos grupos, 8% (2/25) en el grupo con CB y 18,18% (2/11) en el grupo sin candidiasis. El resto de las especies encontradas en ambos grupos no coinciden entre sí.



VI.- DISCUSION

La etiología de la candidiasis está relacionada directamente con la incapacidad que tiene el organismo de mantener un sistema inmunológico competente que permita hacer frente a la agresión de cualquier agente invasor. Por lo tanto, es de esperar que una condición clínica como la infección VIH/SIDA, que deteriora progresivamente el sistema inmunológico, facilite el hecho de que un microorganismo oportunista como los pertenecientes al género *Candida* puedan colonizar la cavidad bucal y/o producir enfermedad. Numerosos estudios se han dedicado a explorar la relación existente entre ambas infecciones, intentando establecer las diferencias entre la candidiasis que se presenta en pacientes seronegativos y la que se presenta en los pacientes VIH/SIDA^{115,159}.

En el presente trabajo se observa una marcada predilección del género masculino en comparación con el femenino en el grupo VIH/SIDA con CB lo cual coincide con varios autores que observan en sus estudios la misma predilección^{133,143,157} con porcentajes similares a nuestro estudio. En el Grupo VIH/SIDA sin CB, la predilección masculina

es mucho más marcada, coincidiendo con los autores anteriormente señalados. Pero contrastando fuertemente con los resultados del grupo seronegativo (VIH-) con CB donde el género más afectado fue el femenino.

Estos resultados pueden explicarse cuando se observa que la vía de contagio más frecuente en los grupos VIH/SIDA con y sin CB fue la sexual: entre varones homosexuales en el grupo con CB y entre varones heterosexuales para el grupo sin CB.

Es importante señalar que el presente estudio no es el único que aporta datos en cuanto a esta relación de incidencia-grupo de riesgo-vía de contagio, ya que Bravo en 2003, Nisapatorn y cols. 2004, hablan de una incidencia homosexual en sus respectivos grupos de estudio junto con una vía de transmisión de tipo contacto sexual. Por lo tanto no resulta sorpresivo encontrar una prevalencia masculina en nuestro grupo de estudio VIH/SIDA con CB.

Sin embargo, nuestros resultados contradicen a autores como Campisi y cols (2004) quienes encontraron como vía de contagio más frecuente la vía parenteral (consumidores de

drogas intravenosas). En nuestro país Tovar y cols. en el 2002 reportan una prevalencia heterosexual contrario a nuestros hallazgos en los pacientes VIH/SIDA con CB.

Comparando los resultados obtenidos en el grupo VIH/SIDA con y sin CB, se sugiere una asociación entre la presencia de CB y la tendencia sexual homosexual.

Se observa una disminución en el rango de edades de los pacientes VIH/SIDA con CB si se compara con otros autores^{135, 142,143,157,160}. Mientras que, en el grupo VIH/SIDA sin CB el grupo etáreo más afectado fue la quinta década de la vida, dos décadas mayor al grupo anterior. Esta situación es más evidente cuando lo comparamos con la edad del grupo seronegativo (VIH-) que presenta CB la cual es sensiblemente mayor como se reporta en la literatura^{115, 161}.

No podemos establecer, por las características de este estudio, una asociación entre la aparición de CB y la edad del paciente infectado por VIH/SIDA, sin embargo llama la atención la disminución en casi 20 años del promedio de edad en los pacientes VIH/SIDA que presentan CB si se compara con los

seropositivos que no la presentan. Y el aumento en casi 50 años del promedio de edad en pacientes seronegativos con CB si se compara con los dos grupos anteriores.

La forma clínica de CB más frecuente en el grupo de pacientes VIH/SIDA fue la CPs lo cual ha sido reportado con anterioridad^{133,140,143,135,157,159}. En contraste, el grupo de pacientes seronegativos que presentaban CB mostraban la forma clínica estomatitis subprotésica en combinación con la queilitis angular como la más frecuente.

No esta claro el mecanismo fisiopatológico que conlleva a dicha presentación clínica (CPs) en los pacientes VIH positivos, incluso existen reportes que contradicen estos resultados^{1,115} y hablan de la forma eritematosa como la más frecuente.

Es interesante destacar la relación existente entre la presentación clínica de CB y el status inmunológico de los pacientes VIH/SIDA. La mayoría de los pacientes con CPs se encontraban en la categoría 3 del status inmunológico, es decir, menos de 200 CD4+/mm³. Demostrando una asociación evidente

entre la CPs y la disminución en el conteo linfocitario tal y como lo señala Ceballos A y cols. en 1996.

La localización anatómica más frecuente de CB en el grupo de pacientes VIH/SIDA fue la mucosa de carrillo, como lo reporta^{94,133,140}.

Con respecto a la forma clínica más frecuente en este estudio (CPs), podemos decir que la misma se presentó del mismo modo con mayor frecuencia a nivel de carrillo, del mismo modo ha sido señalado por Morán L. en 2001 y Bravo en 2003.

Cuando examinamos los resultados del grupo seronegativo con CB observamos que la localización anatómica más frecuente fue el paladar duro seguido de comisura labial (bilateral) lo cual coincide con la forma clínica más común para este grupo de pacientes que fue la estomatitis subprotésica con queilitis angular, y en este punto coincidimos con Aguirre JM en el 2002 que en su revisión bibliográfica menciona a esta forma clínica como una de las más frecuentemente encontradas en este tipo de pacientes. Sin embargo, otros autores como Lazarde y Añez (2003) mencionan a la eritematosa como la forma clínica más

frecuente tanto en pacientes inmunosuprimidos como inmunocompetentes.

La lesión más frecuente asociada a la CB en los pacientes VIH/SIDA fue la hiperpigmentación melánica seguida de leucoplasia bucal y leucoplasia vellosa. Mientras que, en los pacientes VIH/SIDA sin CB esta relación cambia, encontrándose que la leucoplasia bucal fue la lesión más frecuente seguida de hiperpigmentación melánica y herpes labial recurrente.

Todas estas lesiones han sido reportadas anteriormente en los pacientes VIH/SIDA^{94,134,142,143}. La prevalencia de hiperpigmentaciones melánicas intrabucuales en nuestro grupo de pacientes VIH/SIDA y CB posiblemente se explique por la asociación reportada entre la ingesta de medicamentos antirretrovirales y la aparición de estas lesiones intrabucales^{94,143}.

El hábito más frecuentemente encontrado fue el cigarrillo, tanto en los pacientes VIH/SIDA con y sin CB como en los pacientes seronegativos. Lo cual nos lleva a inferir que no existe, al menos en nuestro estudio, una asociación etiológica

entre este hábito y la presencia de CB, como lo reportan diferentes autores^{31,162,163}, ya que existe una alta proporción de fumadores en los grupos de pacientes que no padecen CB. Coincidimos entonces con Samaranayake LP y cols. 1990 y Aguirre JM y cols. 1996, cuando afirman que la relación tabaco-CB no ha sido firmemente esclarecida.

Es interesante destacar que la mayoría de los pacientes VIH/SIDA con CB no se encontraban en tratamiento antirretroviral, lo cual era de esperarse si se toma en cuenta el deterioro inmunológico que la infección por VIH produce en el organismo. En contraste, el 80% de los pacientes VIH/SIDA sin CB se encontraban recibiendo terapia antirretroviral. De los cuales la mitad, recibían TARGA. Estos resultados no fueron sorprendidos ya que se ha reportado anteriormente esta asociación^{36,143,157,159}.

Estos resultados se pueden relacionar con el status inmunológico de los pacientes VIH/SIDA, que en el caso de los pacientes con CB, principalmente la CPs, la mayoría presentaban un conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm³. Mientras que en la mayoría de los pacientes

VIH/SIDA sin CB; la subpoblación de linfocitos CD4+ era superior a 200 células/mm³, estos hallazgos coinciden con otros autores que relacionaron la presencia de CB con el status inmunológico en los pacientes VIH/SIDA^{94,143,159,164}. Por lo tanto, la presencia de CB en nuestra investigación se asocia más al estatus inmunológico y a la administración o no de la terapia antirretroviral, que a la carga viral ya que la misma no fue predominantemente alta en los pacientes con CB. Estos resultados contradicen a reportes previos que hablan de una relación entre una carga viral alta y la presencia de CB en estos pacientes^{94,143}.

En cuanto a las especies del género *Candida* presente en los diferentes grupos de nuestra investigación, coincidimos con los otros autores^{94,140,157,163}, que señalan que la especie *C.albicans* fue la más frecuentemente aislada en los pacientes VIH/SIDA con y sin CB, encontrándose una fuerte prevalencia de esta especie en el grupo VIH/SIDA con CB si se compara con el grupo sin CB. Esto nos habla del posible rol protagónico en la etiopatogenia que juega *C. albicans* en el desarrollo de la CB ya que al comparar con otras especies presentes en estos dos grupos de pacientes, solo una (*C. tropicalis*) se presentó en

ambos grupos. La especie *C. guilliermondii* sólo se presentó en los pacientes del grupo VIH/SIDA con CB pero en un porcentaje tan bajo que no permite establecer una asociación definitiva entre la presencia de esta especie y la aparición de la enfermedad.

Llama la atención que en el estudio realizado por Oliver y cols. en 1999 en nuestro país, se reportan las mismas especies de *Candida* encontradas en nuestro grupo de pacientes VIH/SIDA con CB (*C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondii*). Se podría pensar en una posible asociación etiológica o epidemiológica entre las especies *C. tropicales* y *C. guilliermondii* y el desarrollo de la enfermedad.

Resulta interesante destacar que las especies *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. sphaerica II* y *C. glabrata* se presentaron en el grupo VIH/SIDA sin CB y no en el grupo con CB. Es posible que las mismas posean una capacidad disminuida para producir la enfermedad en comparación con especies como la *C. albicans*, lo cual explicaría este hallazgo.

Campisi y cols. 2002 reportan en su estudio realizado en pacientes VIH/SIDA sin CB que la especie *C. glabrata* es la segunda más frecuente después de *C. albicans* y encuentran combinaciones de *C. tropicales* con *C. albicans*, especies encontradas en nuestro grupo de pacientes seropositivos sin CB.

Adicionalmente, la especie *C. sphaerica II* no había sido reportada anteriormente en cavidad bucal en este tipo de pacientes, lo cual es digno de resaltar como hallazgo notable de esta investigación.

La especie *C. albicans* se encuentra predominantemente presente en los pacientes con peor status inmunológico (categoría 2 y 3) tanto en los pacientes con CB como en los pacientes que no han desarrollado la enfermedad. Desde el punto de vista estadístico no es posible establecer la prevalencia de las otras especies encontradas en los dos grupos de pacientes seropositivos, con respecto a las categorías del status inmunológico, aunque si podemos señalar que especies como *C. tropicalis*, *C. kefyr* y *C. Sphaerica II* solo se presentan en los pacientes con mejor status inmunológico algunos de ellos bajo terapia antirretroviral.

Aunque no existen en nuestro país estudios previos que avalen nuestros hallazgos, es evidente que la disminución en el conteo de CD4+ puede contribuir al desarrollo de la CB por parte de especies como *C. albicans* que es un comensal en la microbiota bucal como se evidencia en el grupo de pacientes seronegativos sin CB.

En el grupo de pacientes seronegativos encontramos nuevamente a la especie *C. albicans* como la más frecuentemente aislada de este género, tanto en los pacientes con CB como en los que no presentan la enfermedad, hallazgos similares reportados en estudios anteriores^{115,140,161,165,166}.

En este estudio podemos notar que la especie *C. guilliermondii* se pudo aislar solo en pacientes con candidiasis tanto seronegativos como en pacientes VIH/SIDA. Mientras que ninguno de los pacientes sin CB presentaban dicha especie. No se encontraron estudios previos que avalen estos resultados. Estos resultados parecen sugerir que *C. guilliermondii* juega un papel protagónico en el desarrollo de la enfermedad en nuestros grupos de pacientes. Sin embargo no es objeto de esta investigación establecer los parámetros para determinar esta posible relación.

Contrariamente, las especies *C. kefyr* y *C. glabrata* solamente se encontraron en los pacientes sin CB tanto en los pacientes VIH/SIDA como en los pacientes seronegativos, inclusive, los pacientes del grupo VIH/SIDA que la presentaron tenían los mejores status inmunológicos y se encontraban bajo terapia antirretroviral, lo que nos lleva a relacionar a estas especies con una menor capacidad patógena si se compara con especies como *C. albicans*.

Al relacionar las especies encontradas en los pacientes con CB y la forma clínica de la enfermedad podemos notar que *C. albicans* estuvo presente en todas las formas clínicas de CB de los pacientes VIH/SIDA y en casi todas las formas clínicas de CB de los pacientes seronegativos, en el cual solo dos pacientes que presentaban la forma clínica mixta CE-QA no tenía presencia de *C. albicans*, y presentaban *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. Cabe destacar que en las dos formas clínicas mixtas que se presentan en este grupo se pudo aislar la especie *C. guilliermondii*.

Resulta evidente la necesidad de investigaciones posteriores que avalen o rechacen estos resultados ya que la ausencia de estudios que relacionan especies de *Candida* con el status inmunológico o con la forma clínica de Candidiasis bucal en los pacientes VIH/SIDA hacen imposible la comparación de estos resultados con la literatura científica nacional e internacional.

VII.- CONCLUSIONES

- ❖ En pacientes VIH/SIDA con CB las especies mayormente encontrada fueron *C. albicans*, *C. tropicales* y *C. guilliermondii*, mientras que en los pacientes seronegativos con CB *C. albicans*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*.
- ❖ *C. albicans* fue la especie presente en el grupo de pacientes VIH/SIDA con CB en las 3 categorías inmunológicas pero con una mayor proporción en los peores estadios inmunológicos de este grupo.
- ❖ Las especies del género *Candida* aisladas en el grupo de pacientes VIH/SIDA sin CB fueron *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. sphaerica II*, *C. kefyr*, *C. tropicallis* y *C. parapsilosis*.
- ❖ *C. albicans*, *C. tropicales* y *C. guilliermondii* son las especies del género *Candida* que se presentaron en el grupo de pacientes VIH/SIDA con CB; y *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. sphaerica II*, *C. kefyr*, *C. tropicallis* y *C.*

parapsilosis en el grupo VIH/SIDA sin CB. *C. albicans* y *C.tropicalis* se presentaron en ambos grupos.

- ❖ En el grupo de pacientes seronegativos sin CB se logró identificar 4 especies de género *Candida*: *C.albicans*, *C. kefir*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*.
- ❖ *C. albicans*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae* fueron las especies aisladas en el grupo de pacientes seronegativos con CB; y *C.albicans*, *C. kefir*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* de los seronegativos sin CB. *C.albicans* estuvo presente en ambos grupos.
- ❖ *C. albicans* fue la especie más predominante en los grupos con CB, tanto en pacientes VIH/SIDA como en los pacientes seronegativos; y *C. guilliermondii* se pudo aislar con la misma frecuencia en ambos grupos de pacientes con CB.
- ❖ *C. albicans* estuvo presente en todas las formas clínicas de CB de los pacientes VIH/SIDA y en casi todas las formas clínicas de CB de los pacientes seronegativos a excepción

de dos pacientes que presentaron formas clínicas mixtas donde se aisló *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. Esta última se identificó en las dos formas clínicas mixtas que se presentaron en el grupo de pacientes seronegativos con CB.

VIII.-RECOMENDACIONES

- ❖ Recomendamos realizar estudios de corte epidemiológico con mayor tamaño poblacional que puedan establecer asociaciones definitivas entre aspectos como la tendencia sexual y la presencia de candidiasis bucal en los pacientes VIH/SIDA o el tipo de presentación clínica de la Candidiasis bucal en este tipo de pacientes.
- ❖ Se recomienda realizar futuras investigaciones de mayor índice poblacional para comprobar la asociación definitiva entre las especies *C.albicans*, *C. tropicalis* y *C.guilliermondii* en la candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA.
- ❖ Investigar los parámetros clínicos e inmunológicos que determinen la prevalencia de *C. albicans* en los pacientes VIH(-).
- ❖ Investigar los parámetros clínicos e inmunológicos que determinen el rol patógeno de *C.guilliermondii* en los pacientes con Candidiasis bucal.

- ❖ Identificar las especies de *Candida* presentes en los pacientes VIH/SIDA con Candidiasis bucal y establecer la susceptibilidad de las mismas a los antifúngicos presentes en el mercado antes de establecer la terapia contra la Candidiasis bucal en este tipo de pacientes.

- ❖ Realizar estudios de Biología Molecular (PCR) para descartar definitivamente la presencia de la especie *Candida dubliniensis*.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del SIDA. Rev Iberoam Micol 1997;14:14-22.
2. Samson, J: Candidiosis buccales: Epidémiologie, diagnostic et traitement. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 100:548-559 (1990).
3. Mata, S: Cap. 26: Micosis. Clasificación. Micosis Superficiales. En Nuñez, MJ; Gomez, MJ.; Carmona, O. Microbiología Médica. Publicaciones U.C.V. 3ra Edición. Pp. 579-611(1997).
4. Webb, BC; Thomas, CJ; Willcox, MDP; Hary, DWS; Knox, KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 2 Oral diseases caused by *Candida* species. Aust Dent J. (1998) 43 (3): 160-166.
5. Budtz-Jorgensen, E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeasts infections. Acta Odontol Scand. (1990) 48:61-69.
6. Crockett, DN; O'grady, JF; Reade, P.C. *Candida* species and *Candida albicans* morphotypes in erythematous candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. (1992) 73:559-563.

7. Samaranayake LP, Macfarlane TW. Oral Candidiasis. London, Butterworth&Co, 1990.
8. Aguirre JM. Candidiasis oral. Gac Med Bilbao 1992; 89:169-171.
9. Aguirre JM, Bagán JV, Ceballos A. Infecciones micóticas orales. En: Liébana J, Bagán JV(Eds.). Terapéutica antimicrobiana en odontoestomatología. Madrid, Beecham, 1996: 311-331.
10. Ceballos A, Aguirre JM, Echebarria MA, Ceballos L. Prevalencia y distribución de las candidiasis orales en pacientes con SIDA establecido. Medicina Oral 1996; 1:6-10.
11. Appleton SS. Candidiasis: pathogenesis, clinical characteristics and treatment. J Calif Dent Assoc 2000; 28:942-948.
12. E. Velasco Ortega. Odontoestomatología y SIDA, Un enfoque multidisciplinario. Publicaciones Medicas. Barcelona. 2002.
13. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abadesa V. HIV infection: oral lesions, CD4 + cell count and viral load in italian study population. J Oral Pathol Med 1999. Apr 28: 4.

14. Ceballos A. Las candidiasis orales en el paciente VIH(+): Ayer y hoy. Gac Med Bilbao 2001;98:E16-E18.
15. Detel SR, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. AIDS 2001;15:347-355
16. Levy J.A. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. Microbiological Rev. 1993;57:183-289.
17. Virelizier JL. Cellular activation and HIV infection. Curr Opin Immunol 1990; 2: 409-413.
18. Gendelman HE, Orenstein JM, Martin MA, Ferrua C, Mitra R, Phipps T et al. Efficient Isolation and Propagation of Human immunodeficiency Virus on Recombinant Colony-Stimulating Factor 1-Treated Monocytes. J Exp Med 1988;167:1428-1441.
19. Miller D. Atención de pacientes de SIDA; el manual moderno S.A de C.V.; México DF. 1989. 3, 208-218;
20. De Vita T. SIDA etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención; Salvat; 2º edición, Barcelona. 33; 1990.
21. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilo facial contemporánea. Hartcourt. Madrid, España. 1998.

22. Pantaleo G et al. Lymphoid organs functions as a major reservoir for human immunodeficiency. Clin Infect Des. 1993; 13 25-29
23. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. N Engl J Med 1996;334:426-31.
24. Departamento de salud y de servicios humanos de los Estados Unidos. Tomado de <http://AIDSinfo.nih.gov/> Septiembre 2005.
25. Saag MS, Holodny M, Kuritzkes DR et al. HIV viral load marks in clinical practice. Nature Medicine 1996;2:625-629.
26. Volberding PA. HIV quantification: clinical applications. Lancet 1996;47:71-3.
27. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946-54.
28. ONUSIDA/OMS. Situación de la Epidemia de SIDA, Diciembre 2004.

29. Tomado de :
http://www.unicef.org/Spanish/infobvcountry/Venezuela_statistics. UNICEF-Panorama: Venezuela-Statistics 2005.
30. Lot F, Segulier J-C, Fegueux S. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med* 1999;130:1-4.
31. Tomado de <http://www.W3org>. Infección por VIH Y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Ana María Rodríguez E. 2002.
32. UNAIDS: AIDS Epidemic Update, December 2001.
33. Greenwood I, Zakrzewska JM, Robison PG. Changes in the prevalence of HIV- associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. *Oral Dis* 2002;8:90-4
34. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V, Sanders CF, Reznik D. Oral manifestations in the era of HAART. *J Natl Med Assoc* 2003;95:21-32.
35. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135:17-26.

36. Santamaría JM, Sulivarria Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antiretrovirales de gran eficacia. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:5-8.
37. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantification of Human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989 z; 321:1621-1625.
38. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362-358
39. Saag MS. Natural history of HIV-1 disease. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. *Text-book AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 45-53.
40. Carr AD, Cooper DA. Primary HIV infection. En: Sande MA, Volverding PA. *The Medical Manegement of AIDS* . WB Saunders Company, Philadelphia, 1997;89-106.
41. Clark Sj, Saag MS, Decaer WD. High titers of citopathic virus in plasma of patiens with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-964.

42. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-964.
43. Ho DD, Sarngadharam MG, Resnick L, et al. Primary human T-lymphotropic virus type III infections. *Ann Intern Med* 1985;103:880-883
44. Carne CA, Tedder RS, Smith A et al. Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 1985;2:1206-1208.
45. Kessler HA, Blaauw B, Spear J et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987; 258:1196-1199.
46. Bonetti A, Weber R, Vogt MW, Wunderli w, Siegenthaler W, Luthy R. Co-infection with human immunodeficiency virus type 1(HIV-1) and cytomegalovirus in two intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1989; 111:293-296.
47. González-Lahoz JM, García C, García A, Nájeda R. Candidiasis esofágica en la infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1988; 183:386.

48. Fauci AS, Rosenberg ZF. Immunopathogenesis. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. Textbook AIDS Medicine. Baltimore:Williams&Wilkins, 1994;55-75.
49. Osmond D, Chaisson RE, Moss AR, Bachetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic seropositive for HIV infection. N Engl J Med 1987;317:246.
50. Moss AR, Bachetti P. Natural history of HIV infection. AIDS 1989;3:55-61.
51. Jost J, Tauber MG, Luthy R, Siegenthaler W. HIV associated thrombocytopenia. Schweiz Med Wochenschr 1988;118:206-212.
52. Northfelt DW. Hematologic Aspect of HIV infection. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, eds. The AIDS knowledge base. 20 edición. Massachusetts Medical Society 1994;5161-5167.
53. Koralnik IJ, Beaumanoir A, Hausler R et al. A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990;323:864-870.
54. CDC. Classification system for human T-lymphotropic virus III/lymphadenopathy associated virus infection. MMWR 1986;35:334-339.

55. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition of acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (suppl 1):3S-15S.
56. Rivero A. Correlación clínico-inmunológica de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH (tesis doctoral). Universidad de Málaga, 1994.
57. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(RR-17):1-19.
58. Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos R. Acquired Immune Deficiency Syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease. Ophthalmology 1985;92:472-484.
59. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex. I. Clinical features. Ann Neurol 1986;19:517-524.
60. Navia BA, Cho Es, Petito CK et al. The AIDS dementia complex. II Neuropathology. Ann Neurol 1986;19:525-535.
61. Levine AM. Epidemiology, clinical characteristics and management of AIDS related lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 1991;5(2):331-342.

62. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome. A clinical and pathologic study. *Ann Neurol* 1986;20:566-572.
63. Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, Leeds NE, Llena J. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol* 1985;17:344-349.
64. Chaisson RE, Griffin DE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *JAMA* 1990;264:79-82.
65. Grunfeld C, Schambelam M. The wasting syndrome: pathophysiology and treatment. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi G, eds. *Textbook AIDS Medicine*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994;637-649.
66. Grunfeld C, Feingold KR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-337.
67. Soriano V, Valencia ME. Manifestaciones clínicas por el propio VIH. En: J.Gonzalez-Lahoz y B. Soriano eds. *Manual de Sida*. Madrid 1997;270-280.

68. Cooper DA, Gold J, Maclean P et al. Acute AIDS Retrovirus infection: Definition of a clinical illness associated with seroconversión. Lancet 1985;1:537-40.
69. Fox R, Eldred LJ; Fuchs EJ et al. Clinical Manifestations of acute infections with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. AIDS 1987;1:35-8.
70. Tersmette M, Lange JMA, de Goede REY et al. Association between biological properties of Human Immunodeficiency Virus variants and risk for AIDS and AIDS mortality. Lancet 1989;1:983-985.
71. Price RW. Management of The Neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. In Sande MA, Volverding PA. The Medical Management of AIDS. Philadelphia 1997;197-216.
72. Quin TC. Early symptoms and signs of AIDS and the AIDS-related complex. En: Ebbsen P, Biggard RJ, Melbye M, Eds. AIDS a basic guide for clinicians. Copenhagen: Munksgaard, 1984;79-83.
73. Rivero A, Villatoro V. Síntomas digestivos en infección por VIH. En: la infección por el VIH en atención

primaria en salud. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 1992:215-246.

74. Price RW, Sidtis JJ, Brew BJ, AIDS dementia complex and Hiv-1 infection: a view front the clinic. Brain Pathol 1991;1:155-162.
75. Santos J, Rivero A, Gálvez MC, González-Santos P. Psicosis esquizofrénica en la infección por el VIH. An Intern Med 1990;7:588-590.
76. Martinez-Martín P. Demencia asociada a la infección por el VIH. En: J González- Lahoz, V. Soriano. Manual de Sida. Madrid 1997;347-363.
77. Massuro H, Ognibene FP, Yarchoan R et al. CD4 Counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989;111:223-231.
78. Miro JM, Buira E, Mallolas J, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1994;102:566-570.
79. Phair J, Munoz A, Detels R et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected

with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990;332:161-165.

80. Horsburgh CR, Jr. *Mycobacterium avium-complex* infections in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;324:1332-1338.
81. García G, Rivero A, Santos J et al. Candidiasis esofágica: ¿Criterios definitorio de caso de sida? (Resumen). Ann Intern Med (Mad) 1989;6(supVI):45.
82. Santos J. Características clínico-epidemiológicas, evolutivas y análisis de supervivencia en los pacientes con SIDA en el área de Málaga (1985-1994)(Tesis Doctoral). Universidad de Málaga, 1995.
83. Rivero A, Pinedo A, Márquez M et al. An out break of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in AIDS patients. 37th ICAAC, Toronto 1997(abstract I-225).
84. Samper S, Martín C, Pinedo A, Rivero A, Blazquez J, Baquero F, Van Soolingen D, Van Embden J. Trassmision between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium Boris*. AIDS 1997;11:1237-1242.

85. Raviglione MC. Extrapulmonary pneumocystosis. The first 50 cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1127-1138.
86. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.
87. Renold C, Sugar A, Chave JP et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine(Baltimore)* 1992;71:224-239.
88. Verdejo J. Enfermedad por Citomegalovirus. En: J.Gonzalez-Lahoz y V. Soriano eds. *Manual de SIDA*. Madrid, 1997;328-338.
89. Bergemann A, Karstaedt AS. The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *QJ med* 1996;89:499-504.
90. Horsburgh CR, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989;139:4-7.
91. Sulis CA. Infección por los virus del herpes simple y varicela zoster. En: Libman H, Witzburg RA. *Infección por VIH. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Tomo II. Enfermedades oportunistas*. Masson-Liptle, Brown, SA. Barcelona, 1996;295-310.

92. Medrano FJ, Hernandez-Quero J, Jimenez E, Pineda JA, Rivero A, Sanchez A et al. Visceral Leishmaniasis in HIV-1 infected individuals: A Common opportunistic infection in Spain. AIDS 1992;6:1499-1503.
93. CDC. Kaposi's Sarcoma and *pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual man in New York City. MMWR 1981;30:305-308.
94. Aguirre JM, Echeberría MA, Eguía A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: manifestaciones en la cavidad bucal. Med Oral Pathol Oral Cir bucal 2004;9 suppl:s148-57.
95. Grando LJ, Yurgel LS, Machado DC, Nachman S, Ferguson F, Berentsen B, et al. The association between oral manifestations and the socioeconomic and cultural characteristics of HIV-infected children in Brazil and in the United States of America. Rev Panam Salud Pública 2003;14:112-8.
96. Pindborg JJ. Clasification of oral lesions associated with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral pathol 1989;67:292-295.
97. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichart P. Oral manifestation of HIV infection and their

management. I. More common lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:158-166.

98. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichart P. Oral manifestation of HIV infection and their management. II. Less common lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:167-171.

99. Shiboski CH. HIV-related oral disease epidemiology among women: year 2000 update. Oral Dis 2002;8:44-8.

100. Ec-Clearinghouse on oral problems Related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestation of the human immunodeficiency virus. An Update of the classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1991;20:97-100.

101. Ec-Clearinghouse on oral problems Related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestation of the human immunodeficiency virus: Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. J Oral Pathol Med 1993;22:289-291.

102. Hoog GS de, Guano J. Atlas of Clinical Fungi, Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, The Netherlands and Spain;1995.

103. Mendoza M. Importancia de la identificación de levaduras. Rev SOC Vzlna Micobiol 2005;25:14-22.
104. Carrillo AJ et al. Resistencia in Vitro al fluconazol e itraconazol en aislamientos clínicos de *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*. Rev iberoam micol 1997;14:50-54.
105. J Liébana Ureña. Micología Oral. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2da edición. Madrid, 2002.
106. Samaranayake LP. Nuevas perspectivas en la epidemiología y etiopatogénesis de la Candidiasis oral. Gac Med Bilbao 2001;98:E15-E16.
107. A. Serda Kantarcioglu & Ayhan Yücel. The presence of fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains among *Candida albicans* isolates from immunocompromised or otherwise debilitated HIV-negative Turkish patients. Rev Iberoam Micol 2002;19:44-48.
108. García J, Martín F, Cardona CG. Género *Candida* y otros hongos de interés odontológico. Microbiología Oral. Cap 26, pp 369-375.
109. Rippon. Tratado de Micología Médica. Editorial Interamericana. 3ra edición. México. 1990.

110. Paes de Almeida O, Scully C. Fungal infections of the mouth. Braz J Oral Sci. April/June 2002, Vol. 1. Number 1.
111. Lynch DP. Oral Candidiasis: History, classification, and clinical presentation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:189-193.
112. Rodado P. Cronología de la colonización oral micótica en una población de lactantes. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (E.H.U), Bilbao 1994.
113. Contreras I, Pontón J, Quindós G. Prevalence of *Candida parapsilosis* in the oral cavities of infants in Spain. Clin Infect Dis 1994;18:480-481.
114. Wilkinson C, Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, MacKenzie D. Oral candidosis in the elderly in long term hospital care. J Oral Pathol Med 1991;20:13-16.
115. Aguirre JM. Candidiasis orales. Rev Iberoam Micol 2002;19:17-21.
116. Tanida T, Ueta E, Tobiume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. J Oral Pathol Med 2001;30:328-335.

117. Calderone R, Braun P. Adherence and receptor relationship of *Candida albicans*. Microbiol review 1991;55(1):1-20.
118. Bouchara J, Tronchin G, Annaix V, Robert R, Senet J. Presence of laminin receptors of on *Candida albicans* germ tubes. Infect immun 1990;58:48-54.
119. Mc Courtie J, Douglas L. Relationship between cells surface composition of *Candida albicans* and adherence to acrylic after growth on different carbon sources. Infect Immun 1981;32:1234-1241.
120. Cuttler J, Brawner D, Hazen K, Jutila M. Characteristic of *Candida albicans* adherence to mouth tissue. Infect Immun 1990;58:1962-1980.
121. Klotz S, Drutz D, Zajic J. Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. Infect Immun 1985;50:97-101.
122. Edgerton M, Scannapieco F, Reddy M, Levine M. Human submandibular-sublingual saliva promotes adhesions of *Candida albicans* to polymethylmetacrylate. Infect Immun 1993;61(6):2644-2652.

123. Hoffman M, Handaris C. Analysis of *Candida albicans* adhesion to salivary mucin. *Infect Immun* 1993;61:1940-1949.
124. Dubus JC, Marget C, Deschildre A, et al. Local side-effect of inhaled corticosteroids in asthmatic children. *Allergy* 2001;56:944-948.
125. Ellepola AN, Samaranayake LP. Inhalational and topical steroids and oral candidiasis review. *Oral Dis* 2001;7:11-17.
126. Cecotti E. Micosis bucales. En: Cecotti E. Clínica estomatológica SIDA, cancer y otras afecciones. Buenos Aires: Panamericana; 1993.p.162-4.
127. Lazarde J, Mazzali de Lija R, Perrone M. Estudio sobre la transmisión de *Candida albicans* entre parejas conyugales. *Acta Odont Venez* 1990;28(1):41-5.
128. Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL. Microbiología y parasitología médicas. La Habana: Ciencias Médicas; 2001.
129. Ceballos A. Micosis bucales. En: Ceballos A. Medicina bucal. Granada: Gráficas Anel; 1993.p.60-6.
130. Negroni M. Enfermedades micóticas. En: Negroni M. Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía

práctica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana;1999.p.363-8.

131. Rodríguez J, Miranda J, Morejón H y Santana J. Candidiasis de la mucosa bucal. Revisión bibliográfica. Rev Estomatol 2002;39(2).
132. Kurnatowski P, Kurnatowska AJ. Fungi of Candida species in the pharynx and some parameters of humoral and cellular immunity in patients. Panminerva Med 1999;41(2):149-51.
133. Morán L, Ferreiro A. La candidiasis como manifestación bucal en el SIDA. Artículos de revisión. Rev Cubana Estomatol 2001;38(1):25-32.
134. Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete CAC, Sauer G: Oral Manifestations of HIV infection in 600 South African patients. J Oral Pathol Med 1998; 27: 176-9.
135. Tovar V, Albornoz E, Guerra M, Lazarde J. Prevalencia de Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA: estudio retrospectivo. Acta Odont Venez 2004;42(2).
136. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral Candidosis. Bristol: Wright, 1990.

137. Fotos PG, Vincent SD, Hellstain JW. Oral candidosis. Clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:41-49.
138. Kolokotronis A, Kioses V, Antoniales D, et al. Median rhomboid glossitis. An oral manifestation in patients infected with HIV. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:36-40.
139. Laurie A, Komaroff E, Alves M et al. Differences in risk factors among clinical types of oral candidiasis in the Women's Interagency HIV study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93:45-55.
140. Oliver M, De Gonzalez MI, Mendoza M, Bastardo de Albornoz MC. Serotipos de Candida albicans aislados en pacientes VIH positivos. Rev Iberoam Micol 1999; 16:204-207.
141. Mata-Essayag S, Hartung de Carriles C, Sanchez L, Gallardo S y cols. Aislamiento de Candida dubliniensis en Venezuela. Artículo de Investigación. Antib e Inf 2002;10(4):pp.165-170.
142. Tovar V, Guerra M, Bavo I, Albornoz E, Lambertini A, Ibarra G, Brito A. Manifestaciones bucales e infecciones oportunistas más frecuentes encontradas en 208 pacientes

en infección por VIH/SIDA. Acta Odont Venez 2002. Dic 40(3).

143. Bravo I. Lesiones bucales en pacientes VIH/SIDA y su relación con la carga viral y el conteo de la subpoblación de células CD4+. Tesis de grado. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela, 2003.
144. Fernandez R, Mandell S. Micosis profundas en pacientes con SIDA. Boletín de las Micosis en Venezuela 1990. Año VI, N°17(Mayo-Agosto).
145. Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, et al. A proposal for reclassification of oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod 1997;84:111-112.
146. Walker DM, Arendorf TM. Candidal leukoplakia, chronic multifocal candidosis and median rhomboid glossitis. En: Samaranayake LP, MacFarlane TW, eds. Oral Candidosis. London, Wright, 1990:184-199.
147. Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. J Oral Pathol Med 1996;25:523-526.
148. Pontón J. Diagnóstico microbiológico de las micosis. Rev iberoam micol 2002;19:25-29.

149. Feydiere AM, Guinet R. Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts. *Rev Iberoam Micol* 1999; 14:85-89.
150. Mannarelli BM, Kurtzman CP. Rapid identification of *Candida albicans* and other human pathogenic yeasts by using short oligonucleotides in a PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:1634-1641.
151. Paredes SF, Mora GJ, Sacian MP, García MP. La cromatografía gas-líquido con espectrometría de masas en la identificación de levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:33-37.
152. García P, García R, Hernandez JM, María P, Mira J. Identificación de levaduras de interés clínico en el medio de cultivo CHROMOagar *Candida*. Hospital Universitario, Cadiz 1996. España.
153. Firriolo J. Diagnosis and oral medicine. The University of Leonisville School of Dentistry. 2002.
154. Quindos G et al. Evaluación de sensibilidad de los antifúngicos de aislamiento clínico de los serotipos A y B de la *Candida albicans*. Departamento de Inmunología y Parasitología. Facultad de Odontología 1998. Universidad del País Vasco-Bilbao.

155. Rondulfo S, Mendoza M. Candidiasis. Temas de micología médica. Editorial Maria B de Albornoz 1996. Caracas-Venezuela.
156. Quindos G. Resistencia a los antifúngicos en personas infectadas por el VIH. III Congreso Nacional sobre el SIDA, SEISIDA, La Coruña 1995.
157. Fernandez-Feijoo J, Diz-Dios P, Otero-Cepeda XL, Limeres-Posse J, De la Fuente-Aguado J, Ocampo-Hermida A. Predictive value of oral candidiasis as a marker of progression to AIDS. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 Jan-Feb;10(1):36-40; 32-6.
158. Ceijas F. Investigación por muestreo. Ediciones FACES UCV. Caracas, 1999. III edición, pp: 90-91.
159. Kerdpo,n D, Pongsiriwet S, Pangsomboon K. Lamaroon A, Campo K, Sretrirutchai S, Geater A, Robinson V. Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in Northern and Southern Thai patients. Oral diseases (2004) 10. 138-144.
160. Nissapatorn V, Lee CK, Rohela N, Anuar AK. Spectrum of opportunistic infections among HIV-infected patients in Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35 Suppl 2:26-32.

161. Rodríguez JO, Tarrago JM, Morejón LH, Santana JG. Candidiasis de la mucosa bucal. Revisión bibliográfica. Rev cubana estomatol 2002;39(2).
162. Holmstrup P, Bassermann M. Clinical, Therapeutic and Pathogenic of chronic of oral multifocal candidosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;56:388-395.
163. Campisi G et al. Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;3:281-6.
164. Campo J. CD4 lymphocyte percentage vs CD4 lymphocyte count as an immunological marker of oral Candidiasis in HIV-infected patients. Oral diseases (2001) 7, 203-204.
165. Lazarde J, Pacheco A. Identificación de especies de *Candida* en un grupo de pacientes con Candidiasis atrófica crónica. Acta Odont Venez 2000. Dic 39(3).
166. Germán P et al. Detección de especies de *Candida* en pacientes con estomatitis sub-protésica. Acta Odont Venez 2000. Dic 39(3).

X.-ANEXOS

ANEXO 1.

HISTORIA CLINICA

Paciente: _____ **Sexo:** F M **Edad:** _____

Dirección: _____

Fecha: _____ **Historia clínica:** _____

1.- Interrogatorio:

1.1.- Estado general del paciente _____

1.2.- Portador o no del VIH Si __ No__

1.3.- Tendencia Sexual:

- **Heterosexual** _____
- **Homosexual** _____
- **Bisexual** _____

1.4.-Vía de contagio del VIH:

- **Sexual** _____
- **Parenteral** _____
- **Desconocida** _____

1.5.- Terapia antirretroviral:

- Sin terapia _____
- Monoterapia _____
- Biterapia _____
- TARGA _____

1.6.- Hábitos:

- Ninguno __
- Tabáquico __
- Respirador bucal __
- Onicogafia __
- Queilofagia __
- Drogas __

**1.7.-Contaje de la subpoblación de linfocitos CD4+ en
pacientes CD4+:**

- Categoría 1 ($>500 \text{ cel/mm}^3$): __
- Categoría 2 ($200\text{-}500 \text{ cel/mm}^3$): __
- Categoría 3 ($<200 \text{ cel/mm}^3$): __

1.8.-Contaje de carga viral en pacientes VIH/SIDA:

- Alta (> 100.000 copias): __
- Mediana ($50.000\text{-}100.000$ copias): __
- Baja (<50.000 copias): __
- Indetectable (<200 copias): __

2.- Examen clínico:

2.1.- Lesiones sugerentes de Candidiasis:

- Tipo clínico de la lesión: _____

- Ubicación de la lesión: _____

- Extensión de la lesión: _____

2.2.-Otras lesiones intrabucales: _____

3.- Análisis microbiológico:

3.1.- Cultivo: __

3.2.- Examen directo: __

ANEXO 2.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
CATEDRA DE CLINICA ESTOMATOLOGICA
MAESTRIA EN MEDICINA ESTOMATOLOGICA

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA INVESTIGACION CLINICA

Caracas, _____

Yo, _____ portador de la cédula de identidad _____ por el presente, consiento someterme al procedimiento diagnóstico y tratamiento ordenado por la **Od. Iriana Avilán Basalo**.

Se me ha explicado que el mismo forma parte de una investigación clínica cuyo Protocolo se denomina **“Especies de *Candida* y su relación con su status inmunológico en un grupo de pacientes VIH/SIDA con Candidiasis Bucal. Servicios clínicos de atención para personas con enfermedades infecciosas. Universidad Central de Venezuela. 2004-2005”**.

Y cuya finalidad y objetivos se me han informado.

También se me han explicado que los resultados de esta investigación se desconocen, los posibles riesgos significativos que pudiese acarrear y las alternativas disponibles por las que pudiese optar. Me encuentro satisfecho con esas explicaciones y las he comprendido, por lo que consiento participar libre y voluntario en la referida investigación.

Firma del paciente

Firma del Odontólogo