

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Medicina
DPTO. DE CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

Presencia de *Candida albicans* y su relación con los valores de
CD4+ en pacientes con infección por VIH

TESIS DOCTORAL
Delfina Olea Barrionuevo
Granada, 1995.



ALEJANDRO CEBALLOS SALOBREÑA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA BUCAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que los trabajos efectuados en la elaboración de la Memoria de Investigación titulada: "**PRESENCIA DE *CANDIDA ALBICANS* Y SU RELACIÓN CON LOS VALORES DE CD4 EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR V.I.H.**", presentada por D^a. Delfina Olea Barrionuevo, han sido realizados bajo mi coodirección y supervisión, reuniendo las condiciones académicas necesarias para su presentación, para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste donde proceda, firmo la presente en Granada a 20 de Junio de 1.995.

Fdo.: Prof. Alejandro Ceballos Salobreña


UNIVERSIDAD EUSKAL HERRIKO
DEL PAÍS VASCO UNIBERTSITATEA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA
MEDIKUNTZ ETA ODONTOLOGI FAKULTATEA
MEDICINA BUCAL
AHO - MEDIKUNTZA

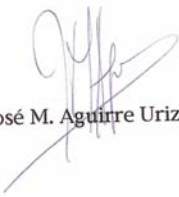
Teléf. (94) 464 77 00 - 292
F A X (94) 480 18 99
APARTADO 699
48080 BILBAO
ESPAÑA (SPAIN)

JOSE MANUEL AGUIRRE URIZAR, Profesor Titular de Medicina
Bucal del Departamento de Estomatología de la Facultad de
Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco - Euskal
Herriko Unibertsitatea

CERTIFICA:

Que Dña. DELFINA OLEA BARRIONUEVO
Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi codirección la
Tesis Doctoral titulada: "Presencia de *Candida albicans* y su
relación con los valores de CD4 en pacientes con infección
por VIH".

Y para que conste firmo la presente en Leioa a 20
de Junio de 1995


Fdo: José M. Aguirre Urizar

INDICE

1. OBJETIVOS	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Biología y patogenia de especies de <i>Candida</i>	4
2.1.1. Especies de <i>Candida</i> de interés médico.....	4
2.1.2. Biología de especies de <i>Candida</i>	8
2.1.3. Patogenia de la candidiasis.....	12
2.1.4. Respuesta del huésped y factores predisponentes	15
2.1.5. Diagnóstico de laboratorio de las candidiasis	19
2.2. Candidiasis oral	20
2.2.1. Factores predisponentes.....	20
2.2.2. Patogenia	22
2.2.3. Clasificación y manifestaciones clínicas	23
2.2.4. Diagnóstico	25
2.2.5. Tratamiento	26
2.3. La infección por VIH, SIDA	27
2.3.1. Historia del VIH	27
2.3.2. Epidemiología del VIH.....	29
2.3.3. El SIDA en España.....	30
2.3.4. El SIDA en Andalucía y en Málaga.....	31
2.3.5. Factores de riesgo para la infección por VIH	31
2.3.6. Biología del VIH	36
2.3.7. Patogenia de la infección por VIH.....	37
2.3.8. Diagnóstico virológico de la infección por VIH.....	37
2.3.9. Clasificación de la enfermedad asociada al VIH.....	40
2.3.10. Definición de caso SIDA	43
2.3.11. Tratamientos antirretrovirales.....	47
2.4. Manifestaciones orales asociadas a la infección por VIH.....	49
2.5. Candidiasis oral en pacientes con infección por VIH.....	52
3. MATERIALES Y METODOS	55
3.1. Selección de pacientes.....	55
3.2. Protocolo de estudio	55
3.3. Examen oral.....	59
3.4. Estudio microbiológico.....	60
3.5. Tratamiento estadístico	60
4. RESULTADOS	61
4.1. Características clínicas de los pacientes estudiados	61
4.1.1. Edad y sexo.....	61

4.1.2. Prácticas de riesgo.....	62
4.1.3. Tabaquismo.....	63
4.1.4. Recuento de linfocitos CD4. Distribución en categorías de la clasificación del CDC	64
4.1.5. Distribución en categorías clínicas de la clasificación del CDC .	64
4.1.6. Resultados del tratamiento antirretroviral.....	65
4.2. Presencia de lesiones de candidiasis oral.....	66
4.2.1. Distribución por categorías, según recuento de CD4, de los pacientes con lesiones de candidiasis	67
4.2.2. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a las categorías de recuento de CD4	67
4.2.3. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a las categorías clínicas del CDC.....	69
4.3. Estudio microbiológico.....	71
4.3.1. Especies aisladas.....	73
4.4. Relación entre tratamiento antirretroviral y la presencia de lesiones de candidiasis oral.....	73
4.4.1. Según la categoría de recuento de CD4.....	74
4.4.2. Según la categoría clínica del CDC.....	76
4.5. Frecuencia de las lesiones de candidiasis en las diferentes zonas de la mucosa oral.....	78
4.5.1. Según la categoría de recuento de CD4.....	79
4.6. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis oral	81
4.6.1. Según la categoría de recuento de CD4.....	82
4.6.2. Según la categoría clínica del CDC	84
4.7. Frecuencia de las variantes de la candidiasis oral en las distintas zonas de la mucosa oral	85
4.7.1. Según el recuento de CD4.....	88
4.8. Tratamiento antimicótico.....	90
5. DISCUSION.....	93
6. CONCLUSIONES.....	102
7. BIBLIOGRAFIA.....	104

Objetivos

Los objetivos que perseguimos en este trabajo son:

- 1.- Investigar la prevalencia de cultivos positivos a *Candida albicans* en estos pacientes.
- 2.- Conocer la prevalencia de las diferentes variantes clínicas de candidiasis oral en los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en nuestro medio.
- 3.- Conocer la prevalencia de las diferentes variedades de *Candida* en las diferentes zonas de la cavidad bucal.
- 4.- Buscar las posibles relaciones entre la aparición de candidiasis oral y los principales datos generales de la inmunosupresión.
- 5.- Relacionar la existencia de candidiasis oral con la terapéutica general de la infección por el VIH y con el tratamiento con antifúngicos.
- 6.- Conocer las especies y géneros de *Candida* involucrados en la infección oral en estos pacientes, y su relación con otros parámetros.
- 7.- Realizar un protocolo preventivo y terapéutico frente a la candidiasis oral en los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio.

Introducción

2.1. BIOLOGIA Y PATOGENIA DE ESPECIES DE *Candida*

Candida albicans es, con diferencia, el más importante agente productor de micosis en humanos, causando desde alteraciones superficiales como *rash* leve hasta infección invasiva y rápidamente fatal en paciente con inmunidad deprimida.

Las descripciones de lesiones bucales que probablemente correspondían a muguet se remontan a la época de Hipócrates y Galeno. Langenbeck, en 1839, encontró hongos en las lesiones bucales de un paciente. En 1841, Berg estableció la etiología fúngica del muguet inoculando recién nacidos sanos con "material de membranas" aftosas. En 1843, Robin designó al microorganismo *Oidium albicans*. Se han utilizado más de 100 sinónimos para *Candida albicans*; los dos que han persistido son *Monilia albicans*, empleado por Zopf en 1890, y *C. albicans*, usado por Berkhout en 1923⁽⁵⁰⁾.

Zencker describió el primer caso bien documentado de infección sistémica por *Candida*⁽⁵⁰⁾ y en 1940, Joachim describió el primer caso de endocarditis producida por *Candida*⁽⁹³⁾. Con el comienzo el uso clínico de los antibióticos aparecieron manifestaciones de infecciones provocadas por *Candida* que no se conocían hasta entonces y aumentaron de forma abrupta la incidencia de todas las formas de candidiasis. Además de la difusión del uso de antibióticos, también han sido importantes en la expansión de la incidencia de las infecciones por *Candida* otras formas terapéuticas de apoyo en los años avanzados de la vida, en procesos cancerosos y procedimientos quirúrgicos como trasplante de órganos y prótesis cardíacas, particularmente en pacientes neutropénicos, en los que la mortalidad por infecciones causadas por este microorganismo continúan siendo inaceptablemente altas^(50,165). Más recientemente ha aparecido con un importante patógeno de las mucosas en personas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que desarrollan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)⁽¹⁶⁵⁾.

ESPECIES DE *Candida* DE INTERES MEDICO

El género *Candida* comprende aproximadamente 200 especies, el más importante patógeno de los clasificados dentro del género *Candida* es la *C. albicans*. Sin embargo, actualmente existe un aumento de la incidencia de infecciones documentadas por otras especies distintas de *C. albicans*, por ejemplo *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*. Estas levaduras son productoras de micosis "oportunistas" en el organismo inmunodeprimido. La tabla 1 (tomada de Gerald P. Bodey: Candidiasis) muestra un intento de reflejar la actual taxonomía y nomenclatura de especies de *Candida*.

Las especies de *Candida* de interés clínico son principalmente:

1. *Candida albicans*: Como es sabido es la que más frecuentemente produce patología en el hombre causando muy variadas manifestaciones clínicas. Forma parte de la flora comensal del tracto gastrointestinal, vagina y mucosa bucal. Es el principal causante de infección micótica "oportunistas". El espectro de las manifestaciones clínicas causadas por esta especie incluye muguet, vaginitis, infecciones cutáneas, afectación pulmonar (incluyendo "fungus ball"), enteritis, esofagitis, endocarditis, meningitis, absceso cerebral, artritis, queratomycosis, pielonefritis, cistitis, septicemia, afectación mucocutánea crónica, y algunas otras manifestaciones⁽¹⁶⁵⁾. Se han identificado dos serotipos de *C.albicans*, A y B^(81,82). Estudios realizados desde 1961 a 1981 mostraron que el serotipo aislado de pacientes con candidiasis era el A⁽¹⁰⁾. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que en individuos inmunocompetentes hospitalizados y no hospitalizados tienen igual probabilidad de ser portadores de tipo A o B, pero en individuos inmunocomprometidos (incluyendo los pacientes con SIDA) tienen más del doble de posibilidades de estar infectados con el serotipo B⁽¹⁰⁾.

Una situación especial presenta la variedad *stellatoidea* de *C.albicans*. Esta levadura ha pasado por ser considerada desde una especie distinta a una subespecie de *C.albicans*, y actualmente es considerada por muchos micólogos contemporáneos como una variedad de *C. albicans*. Esta variedad se encuentra en los mismos nichos ecológicos que *C. albicans* y produce patología en humanos (ejem. vaginitis y endocarditis).

2. *Candida catenulata*: esta especie rara vez produce patología en el hombre. Se ha aislado en heces y en la piel, ocasionando onicomycosis⁽¹⁶⁵⁾.

3. *Candida ciferrii*. Ha sido identificado como agente productor de onicomycosis⁽¹⁶⁵⁾.

4. *Candida guilliermondii*. Es el agente causal de endocarditis, particularmente en adictos a drogas intravenosas. Causando también infección en pacientes inmunocomprometidos y en personas que ha sufrido procesos quirúrgicos. También se ha aislado de la piel⁽¹⁶⁵⁾.

5. *Candida haemulonii*. Se han descrito algunos casos de funguemia y de infección cutánea⁽¹⁶⁵⁾.

6. *Candida kefyr* (antes llamada *C. pseudotropicalis*). Ocasionalmente produce afectación en el hombre, se ha aislado de muestras pulmonares y en las uñas. Ocasionalmente causa infecciones oportunistas⁽¹⁶⁵⁾.

7. *Candida krusei*. Esta especie de *Candida* está adquiriendo gran importancia como causante de infecciones oportunistas, produciendo afectación grave en pacientes neutropénicos y diarrea en niños. Cuando es invasiva se aísla más frecuentemente en casos de septicemia y endoftalmitis⁽¹¹⁹⁾. Recientemente ha llamado la atención su innata resistencia a fluconazol⁽²¹⁵⁾.

8. *Candida lipolytica*. Es un infrecuente patógeno, probablemente requiere la presencia de un dispositivo intravascular para causar funguemia⁽²⁰⁷⁾.

Tabla 1. Un sistema de clasificación de especies de *Candida* de interés médico

Reino superior:	Eukariota
Reino:	Fungi (Mycota)
División:	Blastomycetes
Orden:	Cryptococcales
Familia:	Cryptococcaceae
Género:	<i>Candida</i>
Especies:	<i>Candida albicans</i> <i>Candida albicans</i> variedad <i>stellatoidea</i> <i>Candida catenulata</i> <i>Candida ciferrii</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida haemulonii</i> <i>Candida kefyr</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida lipolytica</i> <i>Candida lusitaniae</i> <i>Candida norvegensis</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida pulcherrima</i> <i>Candida rugosa</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida utilis</i> <i>Candida viswanathii</i> <i>Candida zeylanoides</i>

9. *Candida lusitaniae*. Produce candidiasis en inmunodeprimidos, ha sido aislada en sangre, esputo, riñón y tracto gastrointestinal (10). Este hongos oportunista cada vez más frecuente que, además, exhibe resistencia a Anfotericina B⁽⁷⁹⁾.

10. *Candida norvegensis*. Recientemente se ha descrito como agente de enfermedad invasiva en paciente transplantados de riñón

inmunocomprometidos⁽¹³⁴⁾. Se ha aislado en múltiples ocasiones en sangre, líquido peritoneal, y secreciones respiratorias. Esta micosis no ha respondido a afotericina B y flucitosina.

11. *Candida parapsilosis*. Esta especie se relaciona con el uso de drogas intravenosas y con catéteres intravasculares. recientemente ha sido descrito como patógeno nosocomial produciendo funguemia, endocarditis, endoftalmitis, artritis séptica y peritonitis⁽²¹⁰⁾. Existe una asociación marcada con colocación de prótesis y procedimientos invasivos. Igualmente ha sido descrita como contaminante de soluciones para alimentación parenteral, dispositivos de monitorización intravasculares y soluciones de irrigación oftálmica con resultado de infección en paciente que reciben o usan estos procedimientos. En algunos hospitales a desplazado a *C. albicans* como el más frecuente agente productor de candidiasis⁽¹⁴⁸⁾.

12. *Candida pulcherrima*. Rara vez produce patología, ha causado candidiasis invasiva en inmunocomprometidos⁽¹⁶⁵⁾.

13. *Candida rugosa*. Otra especie raramente patógena, ha sido descrita como productora de funguemia en pacientes con catéteres intravasculares y en inmunocomprometidos⁽¹⁶⁵⁾.

14. *Candida tropicalis*. Esta especie es la segunda más frecuentemente productora de candidiasis, en algunos centros es más prevalente que *C. albicans*, sobre todo en pacientes con leucemia⁽¹¹⁵⁾.

15. *Candida utilis*. Esta especie ha sido usada en aplicaciones industriales (ejem. crecimiento en etanol), recientemente ha sido descrita como agente causal de candidiasis en el hombre. Ha sido aislada en un paciente con SIDA y estaba asociada, aparentemente, con la colocación de un catéter⁽²⁾.

16. *Candida viswanathii*. Esta especie ha sido descrita como agente causante de meningitis, o al menos se ha aislado de líquido cefalorraquídeo⁽¹⁶⁵⁾.

17. *Candida zeylanoides*. Otro raro agente productor de candidiasis humana, ha sido descrito como causante de funguemia y artritis en inmunocomprometidos⁽¹⁷¹⁾.

Finalmente merece mencionarse aquí el género *Torulopsis* del cual la especie más importante es *Torulopsis glabrata*, que produce micosis en inmunocomprometidos y es bien conocida su participación en infecciones del tracto urinario. Existe controversia entre dos escuelas, una de ellas defiende que debe incluirse el género *Torulopsis* dentro del género *Candida*, mientras otra tendencia no reconoce la unión de ambos géneros⁽¹⁶⁵⁾.

BIOLOGIA DE ESPECIES DE *Candida*

Los hongos se dividen en unicelulares o levaduras y hongos filamentosos. Las levaduras son células redondas u ovals y se reproducen por gemmación. Los hongos filamentosos están formados por estructuras tubulares denominadas hifas que crecen por ramificación y extensión longitudinal⁽¹⁶⁵⁾.

No todos los hongos patógenos pueden ser caracterizados claramente como levaduras u hongos filamentosos. Algunos hongos pueden crecer como levaduras o como hongos filamentosos. En la candidiasis el microorganismo puede visualizarse a menudo en forma tubular o esférica. Los denominados hongos dimorfos crecen en el huésped en forma de levaduras, pero a la temperatura ambiente, lo hacen como hongos filamentosos. Entre ellos se encuentran los agentes de la histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y cromomicosis⁽¹⁶⁵⁾.

Virtualmente todos los hongos se reproducen mediante la formación de esporos por un procedimiento de mitosis, en el cual el número de cromosomas permanece constante. No existe una conjugación previa a esta esporulación. Una colonia de hongos que sólo forma este tipo de esporas asexuales o que no produce esporos, se dice que se encuentra en un estado **imperfecto** (asexual)⁽⁵⁰⁾. Hasta hace unas décadas, la mayoría de los hongos patógenos para el ser humano se encontraban sólo en estado imperfecto. Posteriormente muchos han sido inducidos a formar esporos sexuales y han recibido nuevos nombres. Estas denominaciones reflejan la semejanza con otros hongos en su estado perfecto. El nombre anterior aún es apropiado para referirse al microorganismo en su estado imperfecto⁽¹⁶⁵⁾.

Los esporos sexuales se originan como resultado de una conjugación. En ciertos hongos esto sólo tiene lugar cuando se les permite crecer en yuxtaposición con una colonia del tipo opuesto. Estos hongos se denominan heterotálicos e incluyen a los agentes de la histoplasmosis, blastomicosis y criptococosis, así como a ciertos hongos productores de tiña y mucormicosis⁽⁵⁰⁾.

Otros hongos son homotálicos, es decir, no requieren al contacto con otras colonias para formar esporos sexuales. Entre los hongos patógenos para el ser humano, el esporo sexual se forma en una estructura particular. El hongo se transforma transitoriamente en diploide y luego retorna a su condición de haploide mediante la producción de esporos por meiosis⁽⁵⁰⁾.

El aspecto de la estructura que lleva los esporos y el de estos últimos resulta muy útil para la clasificación de los hongos. Las células de los hongos patógenos para el ser humano son inmóviles y poseen una pared celular rígida, que usualmente contiene quitina y

polisacáridos. Las paredes celulares de todos los hongos se tiñen con la coloración de metamina argéntica de Gomori; mientras el hongo es viable, el ácido peryódico de Schiff también teñira la pared celular. La mayoría de los hongos, con excepción de *Candida*, son débilmente grampositivos y no se observan en la tinción de Gram. Sólo un hongo patógeno para el ser humano, el *Cryptococcus neoformans*, presenta una cápsula formada por polisacáridos que rodea a la pared celular. En el interior de la pared celular de los hongos se encuentra la membrana citoplasmática, que contiene esteroides y que es el lugar de acción de los antibióticos poliénicos, como anfotericina B y nistatina. No se conocen endotoxinas importantes producidas por estos agentes. Ciertos hongos producen algunas exotoxinas in vitro, como la aflatoxina, pero hasta el momento no se conoce la producción de ninguna in vivo⁽⁵⁰⁾.

La *Candida* es una levadura, es decir, un hongo que se presenta predominantemente en forma unicelular. Se conocen sus formas asexual y sexual, las células son pequeñas (4-6 micras), de paredes delgadas que se reproducen por gemación. Dependiendo del ambiente en el que están creciendo pueden encontrarse células levaduriformes, pseudohifas, hifas o una combinación de estas apariencias morfológicas^(50,165).

Las especies de *Candida* de interés médico se identifican principalmente por su capacidad o no de asimilar carbohidratos y reacciones de fermentación, utilización de nitratos y producción de ureasa. La producción de clamidosporas también se emplea para la identificación de *C. albicans*⁽⁵⁰⁾.

Recientemente, nuevas técnicas, basadas en la biología molecular y la serología, han comenzado a utilizarse para identificar y caracterizar las especies y géneros de levaduras. Muchos investigadores creen que dichas técnicas se convertirán en la base de la futura taxonomía, clasificación y diagnóstico de las levaduras⁽¹⁶⁵⁾. Esta tecnología ya se ha mostrado de gran utilidad en la epidemiología, en el análisis filogenético y en el estudio de resistencia a fármacos aplicada a especies de *Candida*^(171,144,189).

Usando técnicas de biología molecular se han conseguido considerables avances en el conocimiento de la genética de *C. albicans*. Se ha demostrado que son diploides, genéticamente parasexuales, tienen capacidad de transformarse mediada por el DNA genético, poseen la propiedad de llevar a cabo transiciones fenotípicas, existe en su genoma cierto número de elementos de DNA que se repiten, y se ha confirmado que posee ocho cromosomas⁽¹⁶⁵⁾.

Los test serológicos se han empleado con variados grados de éxito y aceptación para distinguir las diferentes especies relacionadas, la mayoría de ellos basados en la similitud de los polisacáridos de

superficie de las distintas especies de *Candida*. Estudios de reactividad cruzada, llevados a cabo con especies de *Candida* de interés médico, han mostrado considerable similitud antigénica entre *C. albicans* y *C. tropicalis*, mientras otras especies presentan componentes antigénicos distintos, aunque presentan reactividad cruzada en grado diverso. Quizás la clasificación serológica más empleada sea la concebida por Hanseclever y Mitchell para *C. albicans* en la que se delimitaban dos serotipos, A y B^(81,82). El principal componente antigénico de la pared celular de *Candida* es un polisacárido. Son muchos los estudios que se llevan a cabo sobre la estructura antigénica, que podrían fructificar en métodos de diagnóstico rápidos y seguros. Son muchos los estudio biológicos basados en reactividad cruzada antigénica, composición del DNA, patrones de asimilación y fermentación, excreción de ácidos grasos, espectro de absorción de citocromos, formación de pigmentos, propiedades de floculación tras la exposición a lisocimas, resonancia magnética protónica de polisacaridos de la pared, que muestran que *C.albicans* y *C.tropicalis* tienen muchas propiedades en común. *C. parapsilosis* se asemeja relativamente a estas dos especies, y el resto de las especies del género están menos relacionadas con ellas⁽¹³⁸⁾. Las nuevas tecnologías de la biología molecular, tales como la reacción en cadena de la polimerasa, tienden a confirmar la tradicional separación entre especies⁽¹¹²⁾.

Las levaduras del genero *Candida* generalmente crecen bien en medios aerobios, no requieren medios especiales, crecen en un pH entre 2.5 a 7.5 y a temperatura de 20 a 38°C, aunque *C. albicans* y *C.tropicalis* crecen mejor a temperaturas próximas a 37°C⁽¹³⁸⁾. Todas las especies de *Candida* asimilan y fermentan glucosa y no asimilan nitratos. Sin embargo, la capacidad para usar varias fuentes adicionales de carbono y nitrógeno, varía considerablemente. De entre las especies de interés médico, sólo *C. krusei* puede crecer en un medio sin vitaminas. La mayoría de las especies necesitan biotina para crecer (ejem. *C. albicans*, *C. tropicalis*) y algunas especies, además, precisan otras vitaminas⁽¹³⁸⁾. El crecimiento de *C. albicans* puede estimularse en medios que contienen biotina, añadiendo tiamina, pantotenato, ácido nicotínico, ácido paraaminobenzoico, y vitamina B₁₂. El ácido fólico no tiene ningun efecto, mientras el xilitol parece inhibirlo⁽¹⁶⁵⁾.

Las especies de *Candida* crecen bien en aerobiosis, y probablemente no bajo anaerobiosis estricta, pero pueden crecer con elevadas concentraciones de dióxido de carbono, aunque peor⁽¹⁶⁵⁾.

Las especies de *Candida* pueden exhibir varias formas diferentes dependiendo de las condiciones ambientales en las que crecen. *C. albicans* puede formar grandes cuerpos terminales de pared gruesas, llamados clamidosporos. La formación de clamidosporos se emplea en laboratorios clínicos como ayuda en la identificación de la especie. En un medio "enriquecido", como agar extracto de maíz, se pueden

demostrar células levaduriformes, pseudohifas, verdaderas hifas, y los característicos clamidosporos. Raramente, otras otras especies de significado clínico, como *C. tropicalis*, pueden formar clamidosporos bajo condiciones similares, aunque normalmente aparecen en forma de lágrima a diferencia de las producidas por *C. albicans*⁽¹⁶⁵⁾.

A temperatura inferior a 33° grados C se favorece la morfología de célula levaduriforme simple. A temperatura elevada y pH cercano al neutro, se favorece el crecimiento de hifas y la conversión de las formas celulares a la forma de micelio, mediante la formación de tubos germinales⁽¹⁶⁵⁾. Este fenómeno ha servido para el desarrollo de un test para la identificación de *C. albicans*, el test del tubo germinal. *C. albicans* cuando se coloca en suero, o medio parecido bioquímicamente, y se incuba a 37°C, formará tubos germinales. Esto sucede para *C. albicans* en curso de 1 a 3 horas, otras especies pueden formar tubos germinales pasadas 3 horas⁽¹⁶⁵⁾.

El cambio morfológico de células levaduriformes a hifas requiere: a) nutrientes adecuados, b) la presencia de un inductor, por ejemplo suero, c) temperatura elevada (>33°C) y d) un pH cercano al neutro⁽¹⁶⁵⁾.

Aunque el crecimiento dimórfico de las *Candidas* se debe cambios en el metabolismo celular, el cambio a la forma de levadura o de hifa se produce por un cambio en la formación temporoespacial de la pared celular. La pared celular está formada por beta-glucanos, mananoproteínas, y una pequeña cantidad de quitina. Los principales componentes son hidratos de carbono y contiene también lípidos y proteínas. Una cantidad similar de estos polimeros se encuentra en las levaduras, tubos germinales, y en las hifas, pero se producen cambios en la morfogénesis. Las formas de micelio contienen tres veces más quitina en comparación con las células levaduriformes⁽¹⁸⁰⁾.

La pared celular es de gran importancia en el estudio de las especies de *Candida*. En la pared celular residen los factores antigénicos, es el lugar donde se produce la adhesión y colonización, y localización de potenciales factores de virulencia, por ejemplo productos extracelulares tóxicos. Puede ser una diana para nuevos agentes antifúngicos que exhiban toxicidad específica para las estructuras fúngicas como glucanos y quitina, que no están presentes en las células humanas⁽¹⁶⁾. La pared celular parece estar formada por cinco estratos diferentes (desde la membrana plasmática hacia afuera): mananoproteína, beta-glucano/quitina, beta-glucano, mananoproteína, y estrato fibrilar. En *C.albicans* existe una "capa vellosa" exterior, que contiene el estrato fibrilar. Esta capa parece tener importancia en cuanto a la virulencia por favorecer la adherencia y la fagocitosis⁽⁴⁷⁾. Los más importantes elementos estructurales de la pared celular son los beta-glucanos unidos covalentemente a la quitina⁽¹⁸⁰⁾. El más importante componente antigénico es la mananoproteína. Otro aspecto

importante de la superficie celular es la presencia de receptores para los fragmentos C3 y C3b del complemento, que uniéndose a los leucocitos polimorfonucleares, dificultan la fagocitosis y aumentan la virulencia⁽⁷⁰⁾.

Un aspecto de la biología de *Candida* que ha generado gran interés es la propiedad de *C. albicans* de exhibir varias formas de colonias cuando crecen *in vitro*. Una muestra formadora de colonias lisas puede formar colonias rugosas cuando se siembra en agar. Esta propiedad, en inglés denominada "switching", parece tener importancia en cuanto a virulencia. El cambio de colonias lisas a rugosas puede potenciar la invasión y proliferación en diferentes localizaciones y ambientes, eludir la defensa inmune por alteración de la superficie antigénica y escapar al efecto de la terapia antimicótica. Además puede potenciar la adhesión a la superficies mucosas⁽¹⁸²⁾.

PATOGENIA DE LA CANDIDIASIS

Los microorganismos del género *Candida* y particularmente la especie más frecuentemente patógena *C. albicans*, son comensales normales del ser humano. La capacidad de estos microorganismos para producir enfermedad se relaciona más con el estado inmunológico del huésped que con ningún factor de virulencia del hongo⁽¹⁶⁵⁾. Existen varias excelentes revisiones acerca de la virulencia y patogenia de las especies de *Candida*, todas concluyen que no hay un único factor que permita a este organismo ser causante de enfermedad, que puede ir desde una afectación superficial a enfermedad invasiva y rápidamente fatal^(138,179). Dado que las especies de *Candida* son patógenos claramente "oportunistas" y producen enfermedad en organismos cuyo sistema defensivo o inmune, local o sistémico, está dañado o es disfuncional, probablemente el más importante factor contribuyente a la virulencia es la capacidad de persistir en las superficies mucosas⁽¹⁶⁵⁾.

Adherencia

La adherencia de las especies de *Candida* a las mucosas es un paso necesario para iniciar la infección, tanto local como diseminada. Se ha comprobado que las especies más virulentas, *C. albicans* y *C. tropicalis*, muestran la más fuerte capacidad de adherencia. A mayor capacidad de adhesión mayor virulencia⁽¹³⁸⁾.

Se ha implicado varios mecanismos y factores de terminantes de adherencia, que pueden diferir entre los distintos órganos. Las glicoproteínas de superficie, especialmente mananoproteínas, se piensa que juegan un papel importante en la adherencia⁽¹⁰⁾. Los receptores del huésped a los que se adhieren la *Candida* incluyen la fibronectina de superficie celular y la fibrina⁽¹⁷⁰⁾. En la superficie celular de la *Candida* se ha descrito una proteína similar a la lecitina que reconoce varios

residuos glúcidos de las glicoproteínas de superficie de las células epiteliales⁽³²⁾. Una proteína similar a un receptor para el complemento, CR3, uniéndose al factor iC3b del complemento, podría jugar un papel en la adherencia a las células endoteliales. Anticuerpos contra esta proteína o contra iC3b bloquean la adherencia de *C. albicans* las células endoteliales⁽¹³⁹⁾.

Los factores que favorecen la adherencia incluyen: la hidrofobia de la superficie celular del hongo, el fenotipo, el pH, la temperatura, el embarazo, la diabetes, y la toma de anticonceptivos orales. El ataque de *C. albicans* a las células del epitelio vaginal, es mínimo a pH ácido entre 3 y 4, y máximo a pH neutro de 6⁽¹⁸⁷⁾. La presencia de otros microorganismos puede afectar a la adherencia de especies de *Candida*. Por ejemplo, los Estreptococos y anaerobios orales pueden dificultar la adherencia mientras que *E. coli* puede facilitarla. La hidrofobia de la superficie celular favorece la adherencia de *Candida* a las células epiteliales⁽⁸⁵⁾. *C. albicans* es hidrófila cuando crece a 37°C, pero puede convertirse rápidamente en hidrófoba dependiendo de las condiciones, mediante la exposición de proteínas hidrófobas en la superficie. Los polimorfonucleares neutrófilos destruyen las células de *Candida* hidrófobas más dificultosamente que a las hidrófilas. Las levaduras hidrófobas tiene la capacidad de unirse a diferentes órganos a pesar de ser aclarados del torrente sanguíneo, incluso en áreas desprovistas de macrófagos⁽⁸⁵⁾.

Invasión

La invasión del epitelio celular es el segundo paso en la patogenia. Las hifas o tubos germinales penetran la membrana de las células epiteliales, posiblemente con la ayuda de enzimas secretoras. Estas enzimas pueden ser de dos tipos:⁽¹⁵⁵⁾ a) proteinasas, que hidrolizan las uniones peptídicas, y b) fosfolipasas, que hidrolizan los fosfoglicéridos. Una vez en las células epiteliales, los microorganismos continúan el proceso de germinación y crecimiento. Las células epiteliales pueden tolerar la presencia de estos, o pueden observarse daños histológicos en el citoplasma y elementos celulares⁽¹⁵⁵⁾. La persistencia de *Candidas* en el interior de las células epiteliales puede ser un mecanismo de resistencia a la quimioterapia y una explicación para las infecciones recurrentes⁽¹³³⁾.

Respuesta

La provocación de una respuesta inflamatoria en los tejidos del huésped es el próximo paso tras la invasión de las células de la superficie epitelial. En el huésped normal en la fase inicial de la infección por *Candida* la reacción inflamatoria es aguda habitualmente y caracterizada por un predominio de neutrófilos⁽¹⁶⁶⁾. Presumiblemente se secretan factores quimiotácticos para los neutrófilos. En el huésped

neutropénico, la presencia de *Candida* puede pasar desapercibida por la ausencia de respuesta inflamatoria⁽¹⁶⁵⁾.

La inflamación y el daño tisular pueden ser también el resultado de una respuesta inmune específica a antígenos candidiasicos. En individuos atópicos se han descrito anticuerpos IgE y de otras clases de inmunoglobulinas⁽⁴⁹⁾. El aspecto histológico en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por un infiltrado celular crónico, sugiriendo el papel de la hipersensibilidad retardada en la patogénesis de esta entidad⁽¹⁸⁶⁾.

Alteración de las defensas

La alteración de las defensas inmunitarias del huésped por productos del hongo, puede ser un aspecto importante de la patogénesis de la infección por *C. albicans*. La función de los neutrófilos puede ser alterada por sustancias liberadas por hifas y pseudohifas⁽⁴³⁾. Anormalidades específicas de los neutrófilos incluyen una disminución de la quimiotaxis y disminución de la capacidad para atacar y fagocitar las hifas de *Candida* y bacterias, como *E. coli* y estreptococos del grupo B. Esta actividad inhibitora parece estar en relación con proteínas de bajo peso molecular de la pared celular de las *Candida*. Recientemente se ha descrito que el microorganismo libera una sustancia que inhibe la cadena respiratoria de los neutrófilos⁽¹⁸⁵⁾. Los glicanos de la pared celular perjudican la capacidad de adherencia de los neutrófilos. Los mananopolisacáridos se combinan con la mieloperoxidasa de e inhiben la cadena respiratoria postfagocítica⁽¹⁸⁵⁾.

La función de los linfocitos T también se puede alterar durante el curso de la infección por *C. albicans*. La falta de reactividad de las células T a los antígenos de *C. albicans*, que es característica de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, puede ser reversible cuando la infección se controla, lo que sugiere que la infección fúngica induce la anormalidad de los linfocitos, y no al contrario.⁽¹⁹⁹⁾ Esta anormalidad en el reconocimiento de los antígenos micóticos se ha descrito también en otras infecciones fúngicas y se ha demostrado que es debida a la generación de linfocitos T supresores. Los polisacáridos de la pared celular de *C. albicans* estimulan la generación de linfocitos T supresores.⁽¹⁴⁶⁾ La generación primaria y secundaria de anticuerpos, dependiente de las células T, es inhibida por la población de células supresoras.⁽³⁴⁾ También se ha observado que el manano interfiere con la presentación de antígenos de *C. albicans* por los macrófagos a los linfocitos T autólogos.⁽¹³¹⁾ Los oligosacáridos derivados de manano, que se producen de su catabolismo, interfieren la interacción celular necesaria para la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos.⁽¹⁵⁰⁾

2.2. RESPUESTA DEL HUESPED Y FACTORES PREDISPONENTES

Aunque se han identificado algunos factores de virulencia y mecanismos de patogenia de la infección por especies de *Candida*, hay que hacer hincapié en que, en la mayoría de las veces, el microorganismo es un comensal de las superficies mucosas. Para que produzca patología debe haber alguna ruptura en las defensas del organismo. El microorganismo es considerado un patógeno oportunista y el estado del huésped es de primera importancia como determinante de la patogenia⁽¹⁶⁵⁾.

Piel y barreras mucosas

El epitelio escamoso estratificado de la piel funciona normalmente como una barrera efectiva contra la invasión microbiana, y es un lugar inhóspito relativamente para la colonización por *Candida*. El recambio regular de las células cutáneas representa un mecanismo efectivo para erradicar microorganismo colonizantes, y los lípidos cutáneos parecen inhibir el crecimiento de *Candida*.⁽¹³⁸⁾

La ruptura mecánica de las defensas de la piel normal, es el más importante factor predisponente para la infección por *Candida*. La ruptura puede ser secundaria a un trauma, como en quemados, o por un incremento de la humedad y maceración de la piel, como en el pie intertriginoso. La ruptura de la piel por la inyección de drogas, dispositivos de monitorización, o catéteres de polietileno con o sin administración de alimentación parenteral, pueden ser vías de acceso para *Candida*.⁽¹³⁸⁾

La manera en que otras condiciones no mecánicas predisponen a la infección de la piel por *Candida* son menos claros. En los diabéticos se ha implicado al aumento de los niveles de glucosa en la saliva como un factor que aumenta la predisposición a la infección candidiasica, pero posiblemente la anomalías microvasculares sean las responsables de la disminución de las defensas tisulares⁽¹⁶⁵⁾. Las deficiencias inmunitarias, como ocurre en los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, que presentan una alteración de la inmunidad mediada por células, predisponen a la infección cutánea por *Candida*.⁽⁴⁸⁾

La piel se defiende relativamente bien de la colonización e infección por *Candida*, sin embargo las superficies mucosas se defienden peor, y es en estas superficies donde ligeros cambios en el ambiente o en las defensas del huésped, pueden favorecer a los microorganismos. Las mucosas de la boca, intestinal y vaginal, pueden estar colonizadas por *Candida* hasta en un 80% de los individuos normales, y el índice de colonización aumenta en pacientes hospitalizados.⁽¹³⁸⁾ La invasión y la producción de patología por *Candida* está relacionada con la magnitud de la colonización, los factores que la

aumentan influir en la patogenia⁽¹⁶⁵⁾.

En la cavidad oral factores mecánicos, ambientales y relacionados con factores del huésped, pueden influir en índice de colonización por *Candida*. La diabetes se asocia con un incremento de índice y densidad de colonización.⁽¹⁹¹⁾ El índice de colonización está aumentado en los fumadores y en los portadores de prótesis dental⁽¹⁶⁵⁾.

La candidiasis vulvovaginal es probablemente la infección clínica por *Candida* más frecuente. La importancia de factores locales como el pH, concentración de glucosa-glucógeno y estado del epitelio, se ponen de manifiesto por los cambios del ambiente vaginal debidos a las variaciones hormonales fisiológicas o terapéuticas. La formación de tubos germinales invasivos por *C. albicans* es máxima a pH 6, el incremento del pH con la menstruación se correlaciona con una exaceración de la candidiasis vaginal. En mujeres que usan contraceptivos hormonales se observa un incremento en la colonización por *Candida* y mayor frecuencia de vaginitis, debido a que estos agentes producen una alteración de la mucosa vaginal.^(165,138)

El intestino también es comunmente colonizado por *Candida* y puede ser un lugar clínicamente importante para la afectación invasiva. Se han detectado *Candida* en las heces de hasta el 80% de individuos normales, lo que indica la presencia casi universal de este microorganismo en el tracto gastrointestinal. Si el inóculo es lo suficientemente alto, puede atravesar la mucosa intestinal y causar funguemia. Los factores que incrementan el crecimiento de *Candida* en el tracto gastrointestinal, como corticoesteroides, antibióticos o alteración del pH pueden, por tanto, predisponer a la enfermedad invasiva. Se ha descrito una asociación entre el uso de corticoides inhalados y esofagitis candidiásica. En algunos pacientes se ha descrito asociación entre la supresión de la acidez gástrica por cimetidina o vagotomía con un incremento del crecimiento de *Candida* en el estómago y con candidiásis sistémica. La infección por *Candida* puede favorecerse por condiciones que producen disrupción de la mucosa, tales como tumores o el uso de agentes citotóxicos.^(102,87,138,165)

La interacción de especies de *Candida* con otra flora microbiana es, quizás, el factor ambiental más importante que afecta el grado de colonización de las mucosas por *Candida*. Aunque algunos microorganismos pueden estimular el crecimiento de *Candida*, y hay ejemplos de aumento de la patogenicidad cuando la infección por *Candida* se combina otros patógenos como estafilococos o citomegalovirus, el efecto predominante de la flora bacteriana sobre el crecimiento y colonización de *Candida* es el antagonismo. La competencia por los lugares de unión con las células se ha demostrado con el lactobacilo, y probablemente es el mecanismo por el que *E. coli* interfiere con la colonización por *Candida*. Otros microorganismos

pueden competir con las especies de *Candida* por los nutrientes disponibles, como la glucosa.^(165,138)

Dada la importancia de la flora microbiana normal en la supresión del crecimiento y colonización las especies de *Candida*, no es sorprendente que el uso de antimicrobianos se asocie frecuentemente con candidiasis. Los antibióticos de amplio espectro que inhiben las bacterias entéricas gram negativas son los que más aumentan la colonización por *Candida*. El efecto de los antimicrobianos es secundario al efecto inhibitorio sobre la competitividad de la flora bacteriana normal, como *E. coli*.⁽¹³⁸⁾

Factores humorales

Una vez que los microorganismos atraviesan la piel o las mucosas, la siguiente línea de defensa está en el suero. Los factores humorales o del suero tienen menos importancia en la resistencia del huésped a la infección por *Candida* que las células fagocíticas y la inmunidad celular. El suero y el plasma, aunque contengan anticuerpos y componentes del complemento, no son capaces de destruir a la *Candida* por sí solos.^(50,165,138)

La velocidad de ingestión de *Candida* por los neutrófilos está aumentada por opsoninas séricas termolábiles y termoestables. La IgG y otros constituyentes del suero ejercen una acción opsonizante sobre las *Candida*, y los pacientes con candidiasis diseminada presenta a menudo un alto título de anticuerpos. Sin embargo, aún no se ha aclarado la función de estos anticuerpos, especialmente porque no son necesarios para la destrucción de células levaduriformes parcialmente ingeridas.^(50,165)

Se ha demostrado que las proteínas séricas fijadoras de hierro inhiben el desarrollo de *Candida*, posiblemente por la fijación de este metal que es un factor de crecimiento para el hongo. Existen sustancias humorales que inducen la formación de pseudohifas y aglutinan las células de *Candida* in vitro, y otra que presentan un efecto inhibitorio del crecimiento de este microorganismo. La importancia de estos factores aglutinantes y de las otras sustancias inhibitorias aún no ha sido aclarada.^(50,165,138)

El papel del complemento en la defensa contra las *Candida* aún no se ha definido. El complemento es necesario para una óptima opsonización in vitro, y los animales deficientes en la activación de la vía alternativa son más susceptibles a la infección por *Candida*. Tanto la vía clásica como la alternativa son activadas por *Candida* pero las evidencias sugieren que esta es la más importante. Sin embargo, aún no se han aclarado las funciones relativas de ambas vías^(11,165).

Células fagocíticas

Una vez que el microorganismo invade la dermis o penetra en la sangre, los polimorfonucleares actúan como mecanismo de defensa ya que tienen la capacidad de dañar las pseudohifas y de fagocitar y destruir los blastosporos. Además de los neutrófilos, los monocitos y eosinófilos también ingieren y destruyen a este microorganismo. In vitro los monocitos son más eficaces que los polimorfonucleares en la destrucción de las células de *Candida*.^(50,165)

Los neutrófilos y monocitos que carecen de mieloperoxidasas o de la capacidad de generar peróxido de hidrógeno y el anión superóxido no destruyen a las *Candida* en forma eficiente. La mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido constituyen un importante mecanismo responsable de la destrucción intracelular de las *Candida*.⁽⁴²⁾ Se ha identificado un sistema formado por ion ferroso, peróxido de hidrogeno y yoduro, que puede tener un papel importante en la destrucción intracelular.⁽⁵⁰⁾

Los monocitos-macrófagos y las células reticuloendoteliales sésiles también juegan un papel en la defensa contra *Candida*. Los macrófagos pulmonares humanos tienen la capacidad de destruir las células del hongo. En pacientes con candidiasis diseminada se ha demostrado la presencia de microorganismos en el interior de macrófagos tisulares y de células reticuloendoteliales.^(202,43)

Inmunidad mediada por células

La importancia de los linfocitos y de la inmunidad celular en la defensa contra las *Candida* puede ser vislumbrada a partir de tres observaciones clínicas. Los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica se infectan como consecuencia de una disfunción del sistema linfocitario.⁽⁴⁸⁾ Alrededor de 70-80 por ciento de la población sana posee reacción de hipersensibilidad retardada positiva frente a antígenos de *Candida*.⁽⁵⁰⁾ Los pacientes con infección por VIH son muy susceptibles de a la candidiasis mucocutánea.⁽¹⁵⁶⁾

El mecanismo por el que los linfocitos pueden controlar la infección por *Candida* no está bien definido. Sustancias similares a las linfoquinas liberadas por linfocitos activados se han mostrado tóxicas para *Candida*. La interacción de los linfocitos con los macrófagos y neutrófilos es importante en el inicio de la respuesta de estos.^(50,165,138)

2.3. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LAS CANDIDIASIS

Examen directo de la muestra

El examen directo de la muestra puede proporcionar información a cerca de la cantidad de hongos presentes y de su apariencia morfológica, tal como la presencia de blastoconidia, pseudohifas e hifas.⁽²⁰⁶⁾

En los tejidos invadidos por *Candida* característicamente se observan blastoconidia y pseudohifas, pero esto no implica establecer el diagnóstico de candidiasis cuando se trata de mucosa orofaríngea o vaginal, ya que pueden encontrarse en la mucosa normal, y hay que tener en cuenta los datos clínicos.⁽²⁰⁶⁾ Un examen en fresco de orina puede identificar *Candida* como la causa de infección del tracto urinario o de candidiasis renal. El significado de la candiduria, sin embargo es controvertido y debe interpretarse en el contexto de los datos clínicos y de los factores de riesgo del paciente.⁽⁷⁴⁾ El examen directo de un homogeneizado de tejido hepático de biopsia puede establecer el diagnóstico de hepatitis candidiásica, particularmente cuando los cultivos de muestras de biopsia en esta enfermedad tienen bajo rendimiento.⁽²⁰⁶⁾

Existen varios métodos disponibles para el examen en fresco, dependiendo del origen de la muestra. Entre ellos el hidróxido potásico, la tinción de Gram, la tinción de Wright-Giemsa, metamina argéntica, ácido peryódico de Schiff, azul de metileno, blanco calcofluor y tinción de Papanicolau.⁽²⁰⁶⁾

Cultivos y morfología de las colonias

Las especies de *Candida* generalmente crecen bien en los medios de cultivo comunes para hongos y bacterias. Entre ellos se incluyen el agar con glucosa de Saboureaud, agar sangre de oveja y agar sangre de caballo. Las colonias de especies de *Candida* crecen a una temperatura entre 25 a 37 °C, tienen un aspecto liso o rugoso, y son de un color blanco o beige. Las colonias de *Candida*, especialmente *C. albicans*, muestran un borde finamente estrellado en el medio agar sangre, que corresponde a hifas u pseudohifas. Frecuentemente se produce variación de la morfología de las colonias por el fenómeno de cambio fenotípico, cuando se cultivan a 25° C.^(206,50)

Características microscópicas

Test del tubo germinal

Este test permite la distinción entre *C. albicans* (tubo germinal positivo) y otras especies de *Candida* (tubo germinal negativo). El test se lleva a cabo mediante la suspensión de una pequeña porción de una

colonia en suero bovino o en plasma de conejo o en un medio similar. La suspensión se incubó a 37 °C durante 2 horas. *Candida albicans* forma tubos germinales en 2 a 3 horas mientras que otras especies de *Candida* los formarían después de 3 horas.⁽²⁰⁶⁾

Agar extracto de maíz

También se puede identificar *C. albicans* por la formación de clamidosporas terminales en medio de extracto de maíz con Tween-80. El aspecto microscópico de otras especies de *Candida* se puede distinguir en este medio por el orden de las blastocodinas y el aspecto morfológico de las hifas y pseudohifas.⁽²⁰⁶⁾

Determinaciones bioquímicas

La determinación bioquímica de las especies de *Candida* se basa en el patrón de asimilación o fermentación de distintos carbohidratos.⁽²⁰⁶⁾

Métodos de diagnóstico en investigación

Recientes avances en la purificación de antígenos, producción de anticuerpos monoclonales, mapeo de epitopos, técnicas de DNA recombinante y la metodología de la reacción en cadena de la polimerasa, ha abierto la posibilidad de nuevos avances en la detección de la infección invasiva fúngica. Sin embargo estos métodos están todavía en investigación.⁽⁵⁵⁾

2.4.CANDIDIASIS ORAL

La *Candida* es un organismo comensal de la mucosa oral. El dorso de la lengua es el sitio de preferencial para su proliferación seguido de del paladar y la mucosas yugal. Especies de *Candida*, principalmente *C. albicans*, se han aislado en el 20% a 50% de los individuos sanos.^{138,179} *C. albicans* es de lejos el más importante patógeno de las especies de *Candida*, aunque otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* se aíslan infrecuentemente de lesiones orales.

2.4.1.FACTORES PREDISPONENTES

Trastornos endocrinos

Se ha demostrado un incremento de la colonización por *Candida* en la mucosa bucal de pacientes diabéticos. Existen resultados divergentes en cuanto a la correlación entre la cifra de glucemia y la presencia de candidiasis oral. En relación con los no diabéticos, los diabéticos con prótesis dental móvil tienen un mayor índice de

portadores de *Candida*. En pacientes con hiperparatiroidismo y hipoadrenocorticismo se asocian a una mayor incidencia de candidiasis.^{179,139,12}

Factores dietéticos

Se ha propuesto que la deficiencia de hierro puede predisponer a la candidiasis oral al provocar una menor respuesta de la inmunidad celular. En algunos pacientes la deficiencia de folatos puede ser un factor significativo. Igualmente parece asumirse que una dieta rica en carbohidratos es un factor predisponente de la candidiasis.^{139,12}

Enfermedades malignas

La candidiasis diseminada es un problema creciente en los pacientes con cánceres, especialmente en aquellos con leucemia aguda en los que se determinó que la infección micótica era la causa de muerte de hasta el 75% de ellos.⁵⁰ Existen múltiples factores responsables de la creciente frecuencia de candidiasis en el paciente oncológico, como una mayor tasa de supervivencia debida a la quimioterapia, asociada con unos mecanismos de defensa alterados dependiendo de la enfermedad y su tratamiento. En pacientes con inmunodeficiencia generalizada, la candidiasis oral se puede diseminar al esófago, pasar al torrente sanguíneo y causar la muerte^{179,139,12}

Antibióticos

El tratamiento con antibióticos de amplio espectro es un factor predisponente importante en las candidiasis orales al alterar la flora bacteriana.^{138,179}

Corticosteroides y fármacos inmunosupresores

En pacientes que reciben corticoides inhalados, se describe el desarrollo de candidiasis orofaríngea. Igualmente pacientes con úlceras aftosas y con liquen plano que fueron tratados con esteroides tópicos.¹²

Los pacientes tratados con inmunosupresores, como azatioprina en trasplantados, tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones micóticas por la neutropenia e inhibición de los linfocitos T que producen estos fármacos.^{179,139,12}

Tabaquismo

Existe información controvertida sobre el papel del tabaco y la candidiasis oral pero parece improbable que sea un factor predisponente importante para la colonización de la cavidad oral por hongos. Sin embargo se ha demostrado una relación sorprendente entre el tabaquismo y la presencia de leucoplasia oral candidiásica y la

presencia de candidiasis multifocal oral crónica. Parece que el tabaquismo crea las condiciones para la invasión del epitelio por *Candida*.^{140,179,12}

Infección por VIH y SIDA

Más adelante nos referiremos con más extensión a la candidiasis en los pacientes que padecen infección por VIH, que es el objeto de nuestro estudio. Los pacientes con infección VIH, particularmente en estadio avanzado presentan un gran deterioro de la inmunidad que les hace especialmente predispuestos a padecer candidiasis oral. Según las distintas series la prevalencia de la candidiasis en pacientes con infección VIH va desde el 10% al 90%.¹⁶⁸

2.4.2.PATOGENIA

El hecho de que los hongos de de las especies de *Candida* sean comensales de la mucosa oral en el 20% a 50% de las personas sanas, es de importancia para comprender la patogénesis de la candidiasis oral. La naturaleza comensal de estos organismos implica que la mayoría de las candidiasis orales son de origen endógeno y que la erradicación total de este microorganismo por la terapia antifúngica es dificultosa.

La adherencia de las especies de *Candida* a la mucosa bucal es el primer paso en la infección micótica oral. La adhesión ocurre por la interacción de estructuras de la superficie celular de las levaduras con receptores de las células del epitelio de la mucosa oral. En *Candida albicans* las estructuras implicadas posiblemente son las mananoproteínas, quitina, glucanos, proteínas de la pared celular y lípidos.¹⁴¹

La invasión de la superficie mucosa sigue a la adherencia y colonización. En individuos con una función de los neutrófilos adecuada lo normal es que se produzca una infección superficial localizada. La reacción inflamatoria inicial es aguda pero no se conoce la señal quimiotáctica para los neutrófilos. En pacientes neutropénicos la inflamación puede estar ausente y producirse infección diseminada. La alta prevalencia de candidiasis en oral en personas con infección VIH y otras formas de disfunción o depleción de linfocitos T, hace pensar en un papel de la inmunidad mediada por celular en esta infección.¹⁷⁹

2.4.3. CLASIFICACION Y MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA CANDIDIASIS ORAL

Clasificación

La candidiasis de la mucosa oral puede aparecer como varias formas clínicas. El esquema de clasificación clásico era el propuesto por Lehner en 1967, quien dividía la candidiasis oral en:¹⁰⁷

- 1) candidiasis pseudomembranosa aguda
- 2) candidiasis atrófica aguda
- 3) candidiasis atrófica crónica
- 4) candidiasis hiperplásica crónica

Posteriormente, basándose en la localización y en afectación endocrina asociada, el mismo autor subdividía la candidiasis hiperplásica en cuatro grupos: 1) candidiasis oral crónica (leucoplasia candidiásica), 2) síndrome de candidiasis endocrina, 3) candidiasis mucocutánea localizada crónica, y 4) candidiasis mucocutánea difusa crónica. Ulteriormente se añadió la queilitis angular asociada a candidiasis.¹⁷⁹

Cernéa describió la candidiasis multifocal crónica como una entidad clínica, que ha sido posteriormente descrita por Holmstrup y Besserman.⁹⁰

En los últimos años ha sido necesaria una nueva revisión de esta clasificación a la luz de los nuevos hallazgos, principalmente en relación a la candidiasis oral en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La candidiasis pseudomembranosa se clasificaba como una infección aguda, que puede significar que es intensa, pero la palabra se usa con mayor frecuencia para designar enfermedades de corta duración en contraste con crónica que se refiere a condiciones de larga duración. La candidiasis pseudomembranosa no siempre es de corta duración; si no se trata, puede durar meses o incluso años, como se ha visto en pacientes que usan aerosoles con corticoides, en pacientes con infección VIH, y en pacientes con otras condiciones que debilitan las resistencias. Igualmente la nomenclatura clásica, en la que el término atrófica se usa para describir un área roja limitada, ha sido criticado, porque el enrojecimiento puede estar causado, no sólo por una reducción del grosor del epitelio, sino que también por un aumento de la vascularidad, por lo que se propuso el uso del término eritematoso.⁷⁰

La candidiasis eritematosa puede presentarse con varias apariencias crónicas. La revisión de Holmstrup u Besserman,⁸⁹ basada

en el uso de términos clínicos, añadía tipos en placas y nodular. Estos autores en 1990²⁷ propusieron clasificar la candidiasis oral en tres grupos:

- 1) *Tipos agudos*: pseudomembranosa, eritematosa
- 2) *Tipos crónicos*: pseudomembranosa, eritematosa, en placas, y nodular
- 3) *Lesiones asociadas a Candida*: queilitis angular, estomatitis protésica, y glositis media romboidal.

En 1990 una conferencia de consenso auspiciada por la OMS,⁵² para la clasificación de las lesiones orales en las personas con infección VIH las clasifican en:

- 1) eritematosa
- 2) hiperplásica
- 3) pseudomembranosa
- 4) Queilitis angular asociada a *Candida*.

En 1992 una nueva conferencia de consenso⁵¹ para la clasificación de las lesiones orales en pacientes con infección por VIH clasifica la candidiasis oral en:

- 1) eritematosa
- 2) pseudomembranosa.

Eliminándose de la clasificación el tipo hiperplásico.

Manifestaciones clínicas

Candidiasis eritematosa. Aparece como zonas rojas, a veces de un rojo encendido, y a menudo con bordes mal definidos. Se localizan con mayor frecuencia en el paladar y en dorso de la lengua, con depilación asociada.

Antes de que apareciera el SIDA, se pensaba que la candidiasis eritematosa era secundaria al desprendimiento de las placas de candidiasis pseudomembranosa, que sería el primer evento. Al contrario, en la infección por VIH, el tipo eritematoso parece preceder a la aparición de la variedad pseudomembranosa.^{168,147}

Candidiasis pseudomembranosa. Se presenta como placas blancas o blanco-amarillentas, semiadherentes, cremosas y a veces confluentes. Pueden desprenderse con raspado, dejando una superficie

enrojecida sangrante. Puede afectar a cualquier zona de la mucosa oral, más frecuentemente a la lengua, paladar y mucosa yugal. Habitualmente es aguda, pero en los pacientes con infección VIH puede persistir durante meses, apareciendo como una afectación crónica.¹⁶⁸

Variante hiperplásica. Se caracteriza por placas firmes, que no se desprenden por raspado, de color blanco o blanco amarillento, que afectan mejillas, labios y lengua. Debe distinguirse de otras variantes de leucoplasia y particularmente de la leucoplasia vellosa lingual característica de los pacientes con infección VIH.¹⁶⁸

Queilitis comisural. Reacción inflamatoria de los ángulos de la boca, que se manifiesta como capas rojas, con fisuras, ulceradas o no. Aunque la infección es causada generalmente por *Candida*, puede ser debida a otros organismos como *S. aureus* y estar favorecida por otros factores locales y sistémicos¹⁶⁸.

2.4.4. DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos originales de Lehner¹⁰⁷ para la candidiasis oral incluían:

- 1) eritema difuso o placas blancas
- 2) cultivo de *Candida* en muestras de saliva
- 3) la presencia de micelios en una toma directa de la lesión
- 4) evidencia mediante biopsia de hifas en el epitelio
- 5) títulos en suero de anticuerpos contra *C. albicans* mayores de 1:16, mediante fluorescencia y test de anticuerpos positivo en saliva.

Posteriormente Lehner modificó sus criterios incluyendo la presencia de pseudohifas con o sin la presencia de hifas en una toma directa de la lesión.¹⁷⁹ Holmstrup y Besserman señalan como criterio diagnóstico el aspecto clínico compatible de la lesión con candidiasis y su resolución con el tratamiento antifúngico.⁸⁹

En las típicas placas blancas de candidiasis pseudomembranosa, es fácil diagnosticar su naturaleza micótica mediante la observación de una muestra con tinción de Gram o preparación de hidróxido potásico al 10%, por la presencia de hifas y pseudohifas.¹⁶⁸

El diagnóstico de otros tipos de candidiasis puede ser difícil. El paciente suele estar asintomático y en la mucosa oral se aprecian mínimos cambios. En estos casos un cultivo positivo no confirma la etiología de la lesión. Se han propuesto varios métodos basados en la

densidad de formación de colonias en un cultivo.¹⁶⁸

Ningún aspecto clínico diferencia a la leucoplasia candidiasica y a la queilitis angular de las debidas a otra causa. En la queilitis angular puede ser útil la presencia de hifas en una observación directa. La biopsia de la lesión es el único método diagnóstico definitivo en la candidiasis hiperplásica al observarse hifas y pseudohifas en el epitelio, junto con acantosis, hiperqueratosis, e infiltrado por polimorfonucleares.⁸⁹

La reunión de consenso en lesiones orales asociadas al VIH de septiembre de 1992⁵¹, establece unos criterios de presunción y unos criterios definitivos para el diagnóstico de la candidiasis:

Candidiasis eritematosa

Criterio de presunción: Areas rojas, usualmente localizadas en el paladar y dorso de la lengua pero ocasionalmente en mucosa bucal. Pueden verse manchas y placas blancas pero no suelen ser llamativas.

Criterio definitivo: Hasta el momento no hay un criterio definitivo para esta entidad. Sin embargo la detección de *Candida albicans* y/o la respuesta a la terapia antifúngica puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Candidiasis pseudomembranosas:

Criterio de presunción: Manchas o placas blancas o amarilla que pueden localizarse en cualquier parte de la cavidad oral y pueden eliminarse dejando una superficie eritematosa que puede sangrar.

Criterio definitivo:

1) El principal criterio determinante es la respuesta de las lesiones a la terapia antifúngica.

2) Los test para la presencia de *Candida* no son esenciales para el diagnóstico, aunque pueden mejorarlo, particularmente en casos de resistencia a la terapia antifúngica. Estos test incluyen frotis o cultivos.

2.4.5. TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS ORAL

El tratamiento de la candidiasis oral es necesario no sólo por el disconfort que causan las lesiones, sino también porque pueden ser un foco para la extensión de la enfermedad.

El tratamiento tópico de la candidiasis con **nistatina, anfotericina, clotrimazol, econazol, o miconazol**, eliminan las lesiones en 14 días aproximadamente, pero las lesiones habitualmente

recidivan en los pacientes con infección por VIH. Estos fallos se atribuyen al defecto inmunitario de estos pacientes, aunque la falta de cumplimiento del tratamiento por los pacientes como resultado de intolerancia gastrointestinal, el mal sabor de alguno de estos fármacos, y la necesidad de administrar con frecuencia el fármaco, son factores contribuyentes.⁷¹

Los antifúngicos sistémicos, por estos factores, suelen ser los indicados en los pacientes con infección VIH. El **ketoconazol**, un fármaco del grupo de los imidazólicos, se usa por vía oral, la dosis generalmente recomendada es de 200 mg/día, aunque algunos autores recomiendan dosis de 400 mg/día (59,60). El fallo del tratamiento de la candidiasis oral con ketoconazol, puede estar relacionado con la malabsorción del fármaco, hongos resistentes al ketoconazol o efectos adversos como pueden ser: náuseas, rash, prurito, y alteraciones hepáticas. Además el ketoconazol puede interactuar con otros fármacos frecuentemente usados en pacientes con infección VIH.¹⁸³

Otros agentes sistémicos son los biazoles, **fluconazol** e **itraconazol**, que son hidrosolubles y se excretan principalmente por el riñón. Su absorción es buena, su toxicidad infrecuente y presentan poca interacción con otras drogas.¹⁸³ El **fluconazol** produce remisión de la candidiasis oral en una semana aproximadamente.⁸⁴ Un ensayo prospectivo a doble ciego comparando ketoconazol con fluconazol en el tratamiento de la candidiasis oral en pacientes con infección VIH, mostró que el fluconazol puede ser más efectivo que el ketoconazol pero las recidivas postratamiento eran igual de frecuentes con ambas drogas.⁴⁰ El fluconazol es efectivo, se absorbe bien, tiene una vida media larga (30 hs.) y se tolera bien. La dosis habitual de fluconazol es de 50 mg/día, aunque 150 mg en una sola dosis pueden ser efectivos.³⁶ Una dosis de fluconazol semanal, de 150 mgrs, se ha mostrado efectiva como profilaxis tras el tratamiento de un episodio de candidiasis oral.¹⁰⁶

2.5. LA INFECCION POR VIH, SIDA

2.5.1. HISTORIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las primeras referencias de lo que posteriormente se conocería como AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) o SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) proceden de EE.UU. donde a mediados de 1.981 se describieron los primeros casos, pero existen datos contrastados de que la diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana empezó de forma inadvertida durante la mitad o final de 1.970.¹¹⁴

No obstante, hasta 1.981, el Centro para el Control de Enfermedades o CDC (Center for Diseases Control) de Atlanta (USA) no emite un primer informe llamando la atención sobre un síndrome hasta

entonces desconocido. En dicho informe se describía una serie formada por varones homosexuales, jóvenes, de raza blanca, residentes en Nueva York, Los Angeles y San Francisco que padecían una serie de procesos atribuibles a una inmunodeficiencia celular adquirida, con alteraciones de la inmunidad celular hasta entonces no descritas, que facilitaban el padecimiento de infecciones respiratorias por oportunistas poco habituales entre los que destacó la neumonía por *Pneumocystis carinii*, y tumores infrecuentes en la población general, como el sarcoma de Kaposi cuya aparición se asociaba hasta entonces a la raza negra y a algunas estirpes de raza hebrea.

Así, en marzo de 1.981, Gottlieb y cols.⁷⁶ publicaron un trabajo titulado: "Pneumocystis pneumonia-Los Angeles", el el que presentaban una serie de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y candidiasis mucosa en homosexuales previamente sanos. A partir de ese momento, se reconocía al SIDA como una nueva entidad nosológica, se iniciaba su estudio y la difusión de los conocimientos científicos de una enfermedad que alcanzaría unas dimensiones epidemiológicas de pandemia.

Si bien inicialmente sólo se presentaba en homosexuales, pronto empezarían a observarse algunos casos de SIDA en mujeres y niños pequeños, así como heterosexuales, drogadictos e individuos que habían recibido previamente transfusiones. Así se pudo establecer que el SIDA era una enfermedad infecciosa y que la inmunodeficiencia que la caracteriza era inducida por un agente vírico.

Los Dres. Essex, del Instituto Nacional de Salud Pública de Harvard, y Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, sospecharon que sería un virus de la familia de los HTLV (Human T Cell Leukemia Virus), que son retrovirus capaces de producir leucemias en mamíferos, el causante del SIDA.

En 1983, Luc Montagnier y cols. del Instituto Pasteur de París aislaron a partir de la sangre y tejidos de un paciente con SIDA un retrovirus que denominaron Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) que se demostró ser agente causal de SIDA⁽⁷⁾. En Mayo de 1984, Robert Gallo y su equipo aislaron el mismo virus al que denominaron HTLV-III.¹⁵² Se estableció una controversia sobre la paternidad del descubrimiento que no fue resuelta hasta 1991, a favor del equipo francés. El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus, buscando el consenso entre los investigadores franceses y estadounidenses, acordó denominar al retrovirus causante del SIDA como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).¹¹⁴

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) coordina los controles y registros mundiales del SIDA, gracias a los cuales se ha definido su esquema global de distribución. En la mayoría de los países desarrollados, un porcentaje elevado de los casos diagnosticados sí se comunican a las autoridades sanitarias. Sin embargo, la mayoría de los casos de SIDA ocurridos en países en vías de desarrollo no han sido informados a la O.M.S., por falta de infraestructura para la recogida de datos y confirmación de los diagnósticos³⁷.

Las informaciones relativas al SIDA han permitido reconocer tres modelos o pautas de enfermedad:³⁷

La *pauta de tipo I* es característica de los países industrializados con un número elevado de casos declarados. EE.UU., México, Canadá, buena parte de Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda y ciertas zonas de Iberoamérica se acomodan a ese modelo. Algunas regiones del norte de Africa secundan también dicha pauta primera, a pesar de no ser zonas industrializadas. En los países que se ajustan a la pauta de tipo I, el VIH comenzó a generalizarse, probablemente, a finales de los años setenta. La mayoría de los casos se dan en varones homosexuales o bisexuales y consumidores de droga por vía intravenosa.

En las zonas que siguen la pauta de tipo I, la razón varón/mujer de los afectados oscilaba entre 10 a 1 y 15 a 1 a finales de la década de los 80. Dado el escaso número de mujeres infectadas en estos países entonces, la transmisión perinatal (de madre a hijo) no era un fenómeno frecuente. En la actualidad la proporción varón/mujer se acerca a 5 a 1 (debido al aumento en la importancia de la transmisión heterosexual en estas zonas), habiendo aumentado de forma significativa la transmisión perinatal de la infección.

La *pauta de tipo II* se observa actualmente en zonas de Africa meridional, central y oriental y, con intensidad creciente, en ciertos países iberoamericanos, especialmente los del Caribe. Los países que siguen esta pauta padecieron el comienzo de la propagación general del virus en las postrimerías de la década de los setenta. La mayoría de los casos se dan entre heterosexuales; la razón de varones a mujeres infectadas es de aproximadamente de 1 a 1. La transmisión entre homosexuales o entre drogadictos por vía intravenosa no existe o su nivel es muy bajo y, puesto que hay muchas mujeres infectadas, la transmisión perinatal es frecuente.

La *pauta de tipo III* predomina en Europa oriental, norte de Africa, Oriente Medio, Asia y el Pacífico (salvo Australia y Nueva Zelanda). En estos países, el VIH se introdujo, probablemente, entre principios y mediados de los años ochenta. Suelen afectar a gente que ha viajado a

zonas de tipo I o II y ha mantenido relaciones sexuales con individuos portadores. Sólo recientemente se han detectado casos de transmisión autóctona homosexual, heterosexual y por vía intravenosa.

En los países con pauta de tipo I, como EE.UU., la infección por VIH se localiza de forma abrumadora entre varones homosexuales y drogadictos por vía intravenosa. Por el contrario, la característica principal de la pauta de tipo II, propia de la mayoría del Africa subsahariana, es el predominio entre los heterosexuales.³⁷

2.5.3. EL SIDA EN ESPAÑA

Según el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, el total de los casos acumulados de SIDA en España al 31 de Marzo de 1.995 es de 31.221.²⁰⁴

De éstos el 64.5 % correspondía a los drogadictos, el 14.6 % a los homosexuales, el 1.9 % a homosexuales y drogadictos a la vez, el 2.8 % son receptores de hemoderivados y transfundidos, el 1.8 % hijos de madre de riesgo y el 8.8 % por transmisión heterosexual.²⁰⁴

Del total de casos SIDA, en un 61 % la categoría diagnóstica que los definió fueron las infecciones oportunistas, seguidas en segundo lugar por la tuberculosis extrapulmonar, que supuso el 23 % de los casos declarados, y ya, en menor medida, el síndrome caquético por VIH con un 6 %, el sarcoma de Kaposi con un 3.7 %, los linfomas con un 2 %, la encefalopatía por VIH con 2.3 % y la neumonía intersticial linfoide con un 0.2 %. La presentación de sarcoma de Kaposi junto con infecciones oportunistas como categoría diagnóstica de SIDA, se presentó en el 1.8 % de los casos.²⁰⁴

Según los datos del Instituto Carlos III, se ha ido experimentando un aumento del número de casos de SIDA a lo largo del tiempo, pasando de 4 casos declarados en 1.982 a los 5686 en 1.994.²⁰⁴

De los 31.221 casos de SIDA declarados en España a 31 de Marzo de 1.995,²⁰⁴ 25.503 corresponden al sexo masculino (81.2 %), 5.713 al sexo femenino (18.7 %), y en 5 casos no se conoce el sexo; lo que supone aproximadamente una relación de 5 varones por una mujer.

Del total de casos, el 66 % se concentra en la franja de edad comprendida entre 25 y 40 años. De los adictos a droga por vía parenteral, casi el 50 % se encuentra entre 25 y 29 años. De los homosexuales, más del 40 % se concentra entre 30 y 39 años.

2.5.4. EL SIDA EN ANDALUCIA Y EN MALAGA

El número de casos de SIDA registrados en Andalucía a fecha 31 de marzo de 1995 es de 3.867. Las tasas por millón de habitantes son 805.8 en España y 554 en Andalucía.²⁰³

En Andalucía las provincias con mayor prevalencia son Málaga, Cádiz, Almería y Huelva con tasas de 910.2, 677.3 y 587.7 casos por millón respectivamente; todas ellas por encima de la media andaluza. Málaga está también por encima de la media nacional, aunque está lejos de las tasas de Madrid (1.604,1 casos por millón), Cataluña y el País Vasco (1201 en ambos casos).²⁰³

En cuanto a Categorías de transmisión, el consumo de drogas por vía parenteral (ADVP), es el factor de riesgo más frecuente en Andalucía (70.1% del total). Este factor está presente en nuestra Comunidad sobretodo en los varones (86.5%). El contagio homosexual supone el 9.1% de los casos andaluces, por relaciones heterosexuales se contagiaron el 7.7% de los casos y por hemoderivados el 3.7%, en el resto la vía de contagio era desconocida o está incluida en el capítulo "otros".²⁰³

La distribución por sexo de los casos incluidos en el Registro Andaluz es 85.7% varones y 14.3% en mujeres. Por edades el 59% tiene entre 25 y 34 años, mientras que un 1.6% son "casos pediátricos" (menores de 13 años) y un 4.8% "50 o más años."

La patología diagnóstica más frecuente siguen siendo las infecciones oportunistas (64% de los casos), seguida en frecuencia por la tuberculosis (24.5%).²⁰³

2.5.5. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Desde el primer momento pudo observarse cómo un elevado porcentaje de enfermos afectados de SIDA eran varones homosexuales. Otros "colectivos de riesgo": los toxicómanos por vía intravenosa, hemofílicos y receptores de sangre, se incluyeron en los llamados "grupos de riesgo" del SIDA. Sólo un 4 % de los individuos con SIDA no pertenecen a ninguno de los grupos. Es importante resaltar que una de las mayores preocupaciones de la sociedad en cuanto al SIDA, es la afectación de personas que, en teoría, no tienen ningún comportamiento de riesgo. Posteriormente se ha descartado la denominación de "grupos de riesgo" sustituyéndola por la de "prácticas de riesgo", para eliminar las posibles situaciones discriminatorias.

Actividades homosexuales y bisexuales

Los varones homosexuales tienen una elevada predisposición a contraer el SIDA por la cantidad y calidad de contactos entre ellos, ya

que son especialmente activos y promiscuos. Además, la mucosa rectal es rica en tejido linfático, mucho más que la mucosa de la vagina, lo que facilita que el virus del SIDA asiente con facilidad y a través de ese tejido y se extienda al resto del organismo.

Un estudio realizado sobre 309 homosexuales,⁴ demostró que 83 (26.8 %) tenían anticuerpos frente al virus VIH. La seropositividad estaba relacionada con el tipo de actividad sexual, ya que los homosexuales pasivos (receptores anales) eran positivos el 62.5 %, mientras que los activos (insertores anales) lo eran sólo un 5.17 % y los que tenían hábitos indistintos (activos y pasivos) su positividad era de un 35 %. El número de parejas sexuales por mes fue el segundo factor más relacionado con la seropositividad para anticuerpos frente al VIH: los que tenían menos de cuatro compañeros al mes mostraron una prevalencia del 21.7 % frente a un 42.5 % de seropositividad en los que tenían de cinco a nueve parejas al mes. El tiempo de relaciones homosexuales y la edad no mostraron una asociación significativa con la seropositividad para anticuerpos frente al VIH.

Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)

Las tasas de prevalencia de ADVP son difíciles de precisar. Al ser la población de drogadictos por vía intravenosa mucho menos móvil que la de varones homosexuales, ello provocaría llamativas diferencias geográficas en la seroprevalencia frente al VIH.

Varios estudios han indicado una relación entre la costumbre de compartir las agujas y jeringuillas y el riesgo de infección, costumbre que estaba extendida entre los ADVP. Cerca del 80 % de los casos de SIDA en drogadictos por vía intravenosa en los EE.UU. han sido notificados en New York y New Jersey y sólo el 20 % en California. Estos estudios epidemiológicos justifican que en las distintas zonas geográficas predominen unos u otros grupos de riesgo de padecer SIDA, dependiendo de los hábitos y comportamientos de la población. El porcentaje de drogadictos infectados en nuestro medio, en general, oscila alrededor del 70 % y es igual o incluso superior al de EE.UU. y de la mayoría de países occidentales.¹⁰⁵

Hemofílicos

Actualmente sabemos que los hemofílicos comenzaron a infectarse a finales de la década de los años setenta y principios de los ochenta, a través de concentrados de plasma, en especial el concentrado comercial de factor VIII, obtenido de mezclas de muchos miles de donantes.

La distribución y exportación del factor VIII desde los EE.UU. a Europa explica la elevada prevalencia de seropositividad frente al virus VIH entre los hemofílicos europeos. Además la seropositividad frente al

VIH es tanto más frecuente, cuanto mayor sea la cantidad de factor VIII recibida.¹⁴

Se desconoce todavía la razón de que no estén infectados la práctica totalidad de los receptores de factor VIII, ya que, por ejemplo, la prevalencia de marcadores serológicos del virus de la hepatitis B es casi universal entre estos enfermos, y ello aunque se eliminen la sangre y el plasma positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B.²¹²

Transfusiones

Los receptores de sangre constituyen otro de los grupos de riesgo. En 1.984, Curran y cols.³⁵ describieron 18 casos de SIDA asociados a transfusiones sanguíneas. El período de incubación fue de 15 a 57 meses (media de 31 meses). El mayor riesgo de SIDA por transfusiones de sangre se da en los niños, con un menor período de incubación, que podría explicarse por una mayor cantidad de sangre transfundida en relación con el peso corporal y la mayor inmadurez inmunológica en esta época de la vida, además de por la presencia de otros factores o con causas que puedan actuar en la infancia.⁶⁷

El que el virus VIH pueda estar presente durante años en personas asintomáticas, explica que las transfusiones sean un mecanismo de transmisión de la enfermedad.

Hay, sin embargo, una remota pero real posibilidad de riesgo de infección por el virus VIH en personas que recibieron sangre con anticuerpos negativos para el VIH.²⁰⁹

Transmisión heterosexual

En nuestro medio, parece confirmarse una moderada frecuencia de transmisión heterosexual del VIH, tanto de varón a mujer o viceversa, con un tiempo de convivencia no excesivamente prolongado y una relación sexual parecida a la de la población general.¹⁹⁴

La seropositividad se correlaciona con el número de compañeros heterosexuales, con la prostitución y con las parejas heterosexuales portadoras de SIDA o de anticuerpos frente al VIH.¹⁸

La presencia del virus en los linfocitos del semen explica la transmisión heterosexual del varón a la mujer. Sin embargo, la detección del virus en las secreciones vaginales también explica la posible transmisión de la mujer al varón.

En Africa, el mecanismo de transmisión heterosexual es importante, lo que explica que allí la proporción de casos de SIDA varón/mujer sea de 1.1/1 mientras que en los países occidentales es 13/1.²⁴

Por el momento, la transmisión heterosexual es predominantemente unidireccional (varón a la mujer). Se debe a una mayor frecuencia del virus VIH en el semen respecto a las secreciones vaginales, pero también a la mayor frecuencia de ADVP entre los varones y a una mayor penetración de la infección en los varones homosexuales y bisexuales.²³

A fin de que el mecanismo heterosexual continúe siendo en nuestro medio poco significativo, debe evitarse el contacto del semen y de las secreciones vaginales infectadas con las mucosas. Para alcanzar este fin, disponemos de dos medios fundamentales: los preservativos y las sustancias espermicidas.¹⁸⁴

El uso de preservativos reduce claramente, aunque no lo elimina por completo, el riesgo de transmisión heterosexual del VIH.^{73,3}

Transmisión madre-hijo (vertical)

La transmisión puede ser transplacentaria, intraparto o por el contacto íntimo después del nacimiento entre la madre y el lactante, fundamentalmente a través de la lactancia materna.¹⁷⁸

Los estudios sobre cuantificación del riesgo de que una madre infecte a sus hijos, por cualquier vía, son poco fiables, ya que no se dispone de análisis sensibles y específicos que permitan detectar la infección neonatal. Casi todos los lactantes tiene aún anticuerpos maternos a los 10 meses de edad y alrededor del 25 % muestran seropositividad frente al VIH después de los 12 meses.¹²⁶ Los cálculos de infección por el VIH en hijos de mujeres seropositivas al virus oscilan entre el 25 %, cuando las madres están asintomáticas, y el

65 %, cuando han tenido ya otro niño con SIDA. Se sugiere que el riesgo de transmisión perinatal es mayor cuando la madre presenta un bajo cociente CD4/CD8 dato paralelo al aumento de riesgo de transmisión heterosexual cuando el compañero infectado tiene una inmunodeficiencia grave.⁵⁶

Transmisión horizontal

El estudio de familiares de enfermos afectos de SIDA, en condiciones de hacinamiento y deficiente situación socioeconómica, compartiendo éstos el baño, la cocina e incluso enseres como vasos, platos, cubiertos, etc., ha demostrado que ninguno de ellos se ha infectado.¹⁰⁸

Se han descrito casos aislados de trabajadores sanitarios que han desarrollado anticuerpos o incluso SIDA sin prácticas de riesgo conocidas. Estos casos excepcionales deben ser rigurosamente analizados, ya que podría tratarse de individuos de riesgo por hábitos no

confesados y, en este caso, el mecanismo no sería ocupacional. De hecho, el tanto por ciento de casos sin práctica de riesgo reconocida, es el mismo entre sanitarios que en el resto de profesiones.

Trasplante y diálisis

El VIH ha sido transmitido a receptores de riñón a partir de donantes infectados y también por inseminación artificial. Es probable que se pueda transmitir asimismo por la donación de otros órganos y tejidos. Por tanto se ha recomendado que todos los órganos, tejidos y semen donados sean analizados en busca de anticuerpos frente al VIH.¹¹¹

No parece que se haya transmitido el VIH por diálisis.⁵³ Sin embargo, los pacientes con SIDA y cuadros relacionados, si necesitan este tratamiento, supone un riesgo para los pacientes dializados VIH negativos y para el personal sanitario. Las directrices publicadas por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos establecen "las habituales precauciones que se deben tomar con la sangre y los líquidos orgánicos y la desinfección y esterilización habituales en los centros de diálisis consideradas suficientes para evitar la transmisión del VIH."¹⁵⁸

2.5.6. BIOLOGIA DEL VIH

Estructura del genoma del VIH

El VIH-1 pertenece a la familia retrovirus Lentiviridae con afectación humana. Una característica que distingue los lentivirus de otras especies de retrovirus es la compleja estructura de sus genomas. La mayoría de los retrovirus que tienen capacidad para replicar contienen solamente tres genes, denominados Gag, Pol y Env.²⁰¹ Los genes Gag y Env codifican los polipéptidos de la nucleocápside y core y las proteínas víricas de la superficie respectivamente, mientras que el gen Pol da origen a la enzima Transcriptasa Inversa y otras actividades enzimáticas.

El virus VIH-1 contiene en su genoma no solamente estos tres genes, sino también seis genes adicionales (Vif, Vpu, Vpr, Tat, Rev y Nef). Probablemente la acción de esos genes adicionales pudiera ser la causa del mecanismo patogénico del VIH-1.⁷⁷

La microscopía electrónica de alta resolución ha revelado que los viriones del VIH-1 tienen una estructura icosaedral, conteniendo 72 espículas externas. Estas espículas están formadas por las proteínas GP-120 y GP-41. El core del VIH-1 contiene 4 proteínas, p24, p17, p9 y p7, cada una de las cuales es escindida por proteólisis desde un precursor del gen Gag de 53 Kd por la VIH-1 proteasa. El polipéptido p24 fosforilado forma el elemento principal del componente interno de

la nucleocápside, donde la proteína p17 está asociada con la superficie interna de la bicapa lipídica y probablemente da estabilidad a los componentes externo e interno del virión. La proteína p7 sujeta directamente el genoma RNA a través de estructuras digitales de Zinc. El core del virión contiene dos copias en forma de hebra del RNA genómico del VIH-1 el cual está asociado con varias enzimas virales, incluyendo la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.⁷⁷

Ciclo vital del VIH

Los linfocitos T₄ y los monocitos son los blancos preferidos por el VIH. Infecta específicamente estas células porque la membrana antigénica CD4 presente en ellas representa el principal receptos de alta afinidad para este retrovirus. La proteína gp120 se une al CD4 fuertemente.⁵⁷

Además de las células T y los monocitos, el VIH-1 también puede infectar otras células: las gliales, las del epitelio intestinal y las células progenitoras de la médula ósea.¹⁷

La unión receptor-virión del VIH-1 es llevada al interior de las células, bien por endocitosis o por fusión de la membrana inducida por el virus. Parece ser éste último el mecanismo predominante, implicando la proteína de envoltura gp41, que está de forma no covalente asociada a la gp120.³⁰

Después de la penetración, los viriones son envueltos para la fase de replicación. La replicación viral comienza con la creación de una copia del primer huso de DNA a partir del RNA viral mediante la transcriptasa inversa. La síntesis del segundo huso de DNA también es controlada por la transcriptasa inversa, pero sólo después de la acción de un producto del gen Pol, la ribonucleasa H, que degrada parcialmente el RNA original. Después de la traslocación, esta doble cadena de DNA es insertada en el genoma de la célula infectada mediante la integrasa viral, el tercer producto enzimático del gen Pol.¹⁰⁹

Tras entrar en la célula, el VIH-1 puede entrar en fase de latencia. Las bases bioquímicas de esta aparente latencia del virus son poco conocidas. Muchos virus, incluyendo el VIH-1, no replicarían en el resto de células T, quizás porque los factores necesarios del huésped estarían ausentes. Sin embargo, la activación de éstas células T por antígenos, mitógenos, determinadas citoquinas (Factor de necrosis tumoral alfa o interleukina 1), o varios productos de los genes de diferentes virus (HTLV-I, Herpes simple, Epstein Barr, Citomegalovirus, virus de la hepatitis B y herpesvirus humano tipo 6) crean un ambiente celular permisivo que favorece un alto nivel de replicación para el VIH-1.¹⁰⁹

El ensamblaje del virión VIH infeccioso se desarrolla en varias fases; inicialmente, se realiza la agregación envolvente de la ribonucleoproteína del core en el citoplasma. Este core retroviral está compuesto por RNA del VIH-1, la proteína gag y varias enzimas codificadas por el gen Pol. Una vez ensamblado, este core emigra a la superficie celular y, por gemación, atraviesa la membrana plasmática, donde adquiere la membrana lipídica, completada con las dos proteínas codificadas por el gen Env. Durante este proceso final de gemación, ocurre la escisión mediada por la proteasa, así como la miristilación de la proteína Gag p17.⁹⁷

2.5.7. PATOGENIA DE LA INFECCION POR VIH-1

La replicación y expresión viral persiste durante el curso de la infección, incluyendo el periodo de latencia clínica. Este hecho apoya la tesis de que el efecto citopático directo de la replicación viral contribuye al deterioro inmunológico progresivo.

El efecto citopático directo incluiría tres mecanismos potenciales de actuación: muerte celular directa, formación de sincitios y muerte celular subsecuente, y por último la supresión de la función inmune de la célula y la modulación de las interacciones virus-célula huésped mediante productos del genoma del VIH.

La **apoptosis** o muerte celular programada se ha observado en cultivos de células T procedentes de pacientes infectados por el VIH-1. Meyaard y cols han observado en cultivos celulares procedentes de pacientes VIH positivos asintomáticos, apoptosis celular afectando a células T₄ y T₈, fenómeno que era favorecido por la activación con anticuerpos anti-CD3.¹²⁴ No obstante, la apoptosis celular también se observa en cultivos celulares de células T activadas con infecciones virales agudas (p. ej. mononucleosis infecciosa), por tanto, la significación "in vivo" de este fenómeno en la patogenia de la infección por VIH ha de ser acotada.

Otros mecanismos patogénicos indirectos propuestos son la formación de superantígenos, la infección de los precursores de las células T, y mecanismos autoinmunes.

2.5.8. DIAGNOSTICO VIROLOGICO EN LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los medios diagnósticos que pueden utilizarse en el diagnóstico de la infección por VIH son numerosos y eficaces. Desde que en 1.985 se autorizó el primer ELISA comercial para la demostración de anticuerpos anti VIH-I²¹¹ y desde que en 1.987 se aprobó el primer método de Western-blot comercial,⁸ se han desarrollado numerosas técnicas aplicadas al diagnóstico de esta infección. Los fundamentos de las técnicas más comúnmente empleadas son:

Enzimoimmunoanálisis (ELISA)

Hasta hace poco, la prueba más utilizada para demostrar anticuerpos frente al VIH era el Elisa indirecto. Posee una alta sensibilidad, que varía de un 94 a un 99 % según las casas comerciales, y especificidad (que es excelente en los estudios de poblaciones de alto riesgo, pero que disminuye cuando se estudian individuos ajenos a las mismas, como son los donantes de sangre).²¹¹

Se han desarrollado dos metodologías de enzimoimmunoanálisis. Una de ellas, recurre al principio de competitividad que se establece entre anticuerpos anti-VIH marcados y la muestra problema. La segunda metodología utiliza como sustrato antigénico diferentes proteínas víricas, fabricadas mediante técnicas de ingeniería genética a partir de un ADN recombinante, que se introduce en cepas de *Escherichia coli* no infectantes para el hombre.³⁸ Otro método se basa en la utilización de un polipéptido antigénico.^{193,13} Estas técnicas tienen una sensibilidad igual o superior que la de los primeros Elisas indirectos y son más específicas, al excluirse la posibilidad de detectar, por ejemplo, anticuerpos frente a los antígenos HLA de clase II.¹²⁰

Inmunofluorescencia indirecta

Utiliza unas células diana, como las células E-11, correspondientes a una línea viable de linfocitos T infectados por el VIH, que expresan los antígenos de éste. Estas células se fijan en una superficie sobre la que se deposita el suero problema. Si existen anticuerpos, se reconocen mediante la adición posterior de una antiglobulina humana marcada con fluorescencia.²⁰

En la utilización de las líneas celulares antes descritas, se obtiene una sensibilidad y una especificidad similares a las del Western blot.¹⁸⁸

Western Blot

Constituye la metodología más fiable y de mayor difusión como prueba confirmatoria de los resultados obtenidos por otras técnicas, principalmente por enzimoimmunoanálisis, en el estudio de anticuerpos específicos frente al VIH. En el inmunoblot, se recurre a la exposición de los diferentes antígenos víricos fijados sobre una fase sólida. Si los sueros estudiados tienen anticuerpos específicos, estos reaccionan con su correspondiente antígeno. La reacción se pone de manifiesto adicionando, en un segundo paso, una inmunoglobulina marcada anti Ig G.²¹³

La correlación entre los resultados obtenidos en el Western-blot y otras pruebas de referencia común, la radioinmunoprecipitación o la

inmunofluorescencia, es muy próxima y superior al 96 %, aunque para algunos el Western-blot es más específico.²¹⁴

Investigación de antígenos

Las pruebas para la detección de anticuerpos anti-VIH son indicadores altamente sensibles de una exposición previa al virus, pero no aportan la evidencia de su presencia. Recientemente se han desarrollado métodos de enzimoanálisis para la detección de antígenos del VIH en el plasma y otros líquidos corporales.²⁶ Es un inmunoanálisis enzimático tipo sandwich y se utiliza un segundo anticuerpo para incrementar la sensibilidad. Detecta predominantemente el antígeno del core (p24), con una sensibilidad de 50 pg/ml.²⁰⁸ Las últimas aportaciones sugieren que la determinación del antígeno puede tan sólo complementar, pero no suplir, a las técnicas de determinación de anticuerpos en el screening de personas con sospecha de infección por VIH.³¹

Aislamiento del virus

Se puede realizar a partir de células procedentes de individuos infectados o a partir de fluidos acelulares, así como del plasma.⁸⁸

Habitualmente, el aislamiento del virus se realiza a partir de linfocitos periféricos obtenidos de sangre total de la persona infectada, utilizando para su separación gradientes de Ficoll-Hypaque y posterior centrifugación.²⁸

La demostración de la presencia del virus en los cultivos se puede establecer por diversos métodos: microscopía óptica, inmunofluorescencia indirecta, Elisa, técnicas inmunocitoquímicas o técnicas de hibridación.¹⁹⁸

Detección del DNA provírico y RNA vírico

El método de "dot blot" desarrollado para la detección de DNA provírico consiste en la obtención de DNA por disgregación de las células supuestamente infectadas y depositadas directamente sobre un filtro de nitrocelulosa. Es un método sumamente sencillo y rápido, aunque su sensibilidad parece estar condicionada a la previa amplificación del virus en cultivo celular.¹⁶⁴

El método de hibridación in situ es utilizado fundamentalmente para la detección de ácido nucleico vírico en los tejidos o cultivos celulares. Es un método más específico y sensible que el "dot blot" en aquellas muestras en las que existen pocas células infectadas.¹⁴²

El método de amplificación de DNA denominado PCR (Protein Chain Reaction), utiliza dos oligonucleótidos (primers) de secuencia

conocida separadas por unas 10 a 300 bases y que son complementarias a las bandas del DNA diana.¹⁶⁷

El DNA vírico amplificado por este procedimiento puede ser detectado por hibridación de una sonda marcada radiactivamente de la misma región aplicada. Este método permite la amplificación de las regiones del genoma vírico en más de 100.000 veces. La técnica tiene muy alta sensibilidad y permite que sea utilizada en el diagnóstico de la infección por VIH en aquellos casos en que los marcadores de anticuerpos no permiten establecer el diagnóstico, como es el caso de la infección pediátrica o las infecciones silentes.^{91,83}

2.5.9. CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD ASOCIADA

AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Hasta 1993 se utilizaban dos esquemas principales de clasificación de los pacientes con infección por el VIH, intentando agrupar a los enfermos con SIDA y a los que sufren infecciones menos graves por el VIH: la clasificación del CDC de 1987 y la clasificación de Walter-Reed.

La **clasificación del CDC de 1987**,²¹ divide a los pacientes en cuatro grupos principales:

Grupo I: Infección aguda.

Síndrome mononucleosis like.

Síndrome meningoencefálico.

Grupo II: Infección asintomática.

Sin alteraciones inmunohematológicas.

Con alteraciones inmunohematológicas.

Grupo III: Linfadenopatía generalizada persistente.

Se define como una adenopatía palpable, igual o superior a 1 centímetro, en dos o más localizaciones extrainguinales, durante más de tres meses en ausencia de enfermedad que la explique. Puede subdividirse también según presenten o no las manifestaciones inmunohematológicas referidas en el grupo II.

Grupo IV: Se subdivide a su vez en cinco subgrupos independientemente de la presencia o ausencia de linfadenopatía. Cada uno de ellos puede incluir desde pacientes que estén escasamente afectados hasta sujetos gravemente enfermos.

Subgrupo A: Alteraciones constitucionales con uno o más de los siguientes síntomas: fiebre de más de un mes de duración, pérdida de peso superior al 10 % no voluntaria,

diarrea de más de un mes de duración, todo ello obviamente en ausencia de enfermedad que justifique estas manifestaciones.

Subgrupo B: Alteraciones neurológicas definidas por uno o más de los siguientes trastornos: demencia, mielopatía o neuropatía periférica, en ausencia de enfermedad que pueda justificarlos.

Subgrupo C: Infecciones secundarias definidas por el diagnóstico de enfermedad infecciosa asociada con el VIH y al menos la existencia de un trastorno de la inmunidad celular:

Categoría C-1: Infecciones diagnósticas de SIDA:

- 1) Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- 2) Criptosporidiasis crónica.
- 3) Toxoplasmosis.
- 4) Estrongiloidosis extraintestinal.
- 5) Isosporidiasis.
- 6) Micobacteriosis atípica invasiva.
- 7) Candidiasis (esofágica, bronquial, pulmonar).
- 8) Criptococosis.
- 9) Histoplasmosis.
- 10) Citomegalovirus.
- 11) Herpes simple (mucocutáneo) crónico o diseminado.
- 12) Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Categoría C-2: Infecciones sintomáticas o invasivas:

- 1) Leucoplaquia oral.
- 2) Herpes zóster multidermatológico.
- 3) Bacteriemia recurrente por salmonella.
- 4) Nocardiosis.
- 5) Tuberculosis.
- 6) Candidiasis oral.

Subgrupo D: Tumores secundarios (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, linfoma cerebral primario).

Subgrupo E: Se incluyen otros procesos debidos a la infección por el VIH e indicativos de un trastorno de la inmunidad celular tales como la neumonitis intersticial linfoide crónica y los síntomas constitucionales, las enfermedades infecciosas secundarias y los tumores que no han sido anteriormente referidos.

Otra clasificación de los pacientes con VIH es la propuesta por el **Instituto de Investigación Walter Reed** de la Armada de los Estados Unidos, que clasifica a los pacientes en seis estadios. También se utilizaba la clasificación de la OMS y otras de menor relevancia de distintos autores.

En 1992 intentando unificar criterios, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta (EE.UU), establecieron nuevos criterios para la definición de SIDA y clasificación de las infecciones por el VIH, que entraron en vigor en enero de 1993.¹⁹ El objetivo fundamental es reflejar la importancia clínica de un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/dl con independencia de que existan manifestaciones clínicas. Además, se han añadido 3 nuevas categorías clínicas definitorias de SIDA a la lista de 23 ya aceptadas en la anterior

Tabla 2. Clasificación del CDC,1993

I.O. / T₄	A	B	C
T ₄ >= 500	A1	B1	C1
500 < T ₄ < 200	A2	B2	C2
T ₄ < 200	A3	B3	C3

I.O.= Aparición de infecciones oportunistas

En letra negra, estadios diagnósticos de SIDA.

clasificación. la clasificación del SIDA atendiendo a criterios tanto clínicos como inmunológicos (Tabla 2)

Así, se han definido tres grupos o categorías (denominados A, B y C) que responden a la presencia o no de procesos oportunistas en el paciente; y otros tres (denominados 1, 2 y 3) que atienden a la cifra de linfocitos T₄. Con ello se ha pretendido valorar el estado del sistema inmunitario del paciente.

En el *grupo A* se incluyen los pacientes que permanecen asintomáticos o bien los que, durante la seroconversión presentan clínica (síndrome mononucleósico o meningoencefálico).

En el *grupo B* se incluyen todos los pacientes que tenían clínica constitucional o infecciosa no definitiva de SIDA (candidiasis oral o vaginal, pérdida de más del 10 % de peso sin causa que lo justifique, herpes zoster en episodio único, diarrea de más de un mes de evolución sin causa que lo justifique, etc.).

En el *grupo C* se incluyen las 23 entidades nosológicas diagnósticas de SIDA ya definidas en clasificaciones previas. En la revisión de la clasificación de Enero de 1993, el CDC incluyó tres entidades nosológicas más: el carcinoma de cérvix, la tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente (dos o más episodios en un periodo de 12 meses).

Por otra parte, en el grupo 1 se incluyen los pacientes con una cifra de linfocitos T₄ superior o igual a 500 cels/mm³ (o porcentaje de T₄ mayor o igual al 20 %); en el grupo 2 aquellos que tienen una cifra inferior a 500 cels/mm³ y superior o igual a 200 cels/mm³ (o un porcentaje de T₄ entre el 14 y el 20 %); y en el grupo 3 los pacientes con menos de 200 cels/mm³ (o porcentaje inferior al 14 %).

2.5.10. DEFINICION DE CASO SIDA

La definición original de caso SIDA de 1.985 dada por el CDC fue revisada en 1.987 por este mismo organismo en colaboración con especialistas de salud pública y clínicos.²²

La definición está organizada dentro de tres secciones dependiendo de la evidencia de anticuerpos contra el VIH en el laboratorio.

1. Sin evidencia de infección por VIH en el laboratorio.

Si las pruebas de laboratorio para el VIH no estuvieran realizadas o dieran resultado no concluyentes, y el paciente no tuviera una causa de inmunodeficiencia listada en el apartado A) siguiente, entonces alguna enfermedad señalada en el apartado B) siguiente indicaría SIDA si fuera diagnosticado por un método definitivo.

A) *Causas de inmunodeficiencia que descartan el diagnóstico de caso SIDA:*

- Alta dosis o tiempo prolongado de terapia corticoidea u otros tratamientos inmunosupresores antes de tres meses de la aparición de la enfermedad;
- Una de las siguientes enfermedades diagnosticadas antes de los tres meses después del diagnóstico de la enfermedad: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiple, algún que otro cáncer de tejido linforreticular o histiocítico, o linfadenopatía angioinmunoblástica;
- Un síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida atípico de infección por VIH.

B) *Infecciones diagnósticas de SIDA:*

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea persistente mayor de un mes
- Infección por Citomegalovirus de un órgano que no sea el hígado bazo o ganglios linfáticos en un paciente de más de un mes de edad.
- Infección por Herpes simple causantes de úlcera mucocutánea que persiste más de un mes; o bronquitis, neumonitis o esofagitis en pacientes de más de un mes de edad.
- Sarcoma de Kaposi que afecta a pacientes con menos de 60 años de edad.
- Linfoma primario de cerebro que afecta a pacientes con menos de 60 años de edad.
- Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia linfoidea pulmonar, afectando a niños menores de 13 años.
- Infección por *Mycobacterium avium complex* o por *Mycobacterium kansasii* diseminado (en un lugar, además de o diferente de los pulmones, la piel, los ganglios linfáticos cervicales o los ganglios de hígado pulmonar).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Toxoplasmosis cerebral que afecta a un paciente de más de un mes de edad.

2. Con evidencia de infección por VIH en el laboratorio.

Independientemente de la presencia de otras causas de inmunodeficiencia, el hallazgo de infección de VIH por laboratorio junto con alguna infección de la sección 1ª apartado B ya señalado o alguna de la sección 2ª apartado A o B que veremos a continuación indica un diagnóstico de SIDA.

A) Infecciones diagnósticas con certeza:

- Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes (alguna combinación de al menos dos infecciones en un período de dos años) de las siguientes afectando a un niño menor de 13 años de edad: septicemia, neumonía, meningitis, enfermedad ósea y articular, o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo otitis media o absceso de epidermis o mucosa), causada por *Haemophilus*, *Streptococcus* (incluyendo pneumococcus), u otras bacterias piógenas.
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Encefalopatía por VIH (también denominada "Demencia VIH", "Demencia SIDA" o "Encefalitis subaguda debido al VIH").
- Histoplasmosis diseminada (en un lugar, además o diferente de los pulmones, ganglios linfáticos cervicales o ganglios del hilio pulmonar).
- Isosporiasis con diarrea persistente mayor de un mes.
- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
- Linfoma cerebral primario a cualquier edad.
- Otros linfomas no Hodgkin o de células B o de fenotipo inmunológico desconocido y los siguientes tipos histológicos:
- Linfoma de células pequeñas no hendidas (ya sea del tipo Burkitt o no);
- Sarcoma inmunoblástico (equivalente a alguno de los siguientes, aunque no necesariamente todos en combinación: linfoma inmunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma histiocítico difuso o linfoma de alto grado. No se incluyen si son del tipo inmunológico de células T o si sus tipos histológicos no están definidos o están definidos como "linfocíticos", "linfoblásticos", "pequeño de células hendidas" o "plasmocitoma").

- Alguna infección por micobacterias diseminada causada por una micobacteria diferente al *M. tuberculosis* (en un lugar además o diferente de los pulmones, piel, ganglios linfáticos cervicales o del hileo pulmonar).
- Infección causada por el *M. tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar (afectando al menos un lugar fuera de los pulmones, independientemente si hay afectación pulmonar).
- Septicemia recurrente por *Salmonella* no tifoidea.
- Síndrome caquéctico por VIH.
- Carcinoma de cérvix.
- Neumonía bacteriana recidivante (dos o más episodios en 12 meses).

B) *Infecciones presumiblemente diagnósticas:*

- Candidiasis esofágica.
- Retinitis por Citomegalovirus con pérdida de la visión.
- Sarcoma de Kaposi.
- Neumonía intersticial linfoidea y/o hiperplasia linfoidea pulmonar en un niño menor de 13 años de edad.
- Infecciones micobacterianas (ácido-resistente con especies no identificadas por cultivo) diseminadas (afectando al menos un lugar además o diferente de los pulmones, la piel o los ganglios linfáticos cervicales o del hileo pulmonar).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente mayor de un mes de edad.

3. Con evidencia de laboratorio contra la infección por VIH.

Con resultados negativos en las pruebas de laboratorio para la infección por VIH, el diagnóstico de SIDA será excluido salvo que:

A) Todas las causas de inmunodeficiencia vistas en la sección 1ª apartado A sean excluidas; y

B) Alguna de las infecciones indicadoras de SIDA señaladas en la sección 1ª apartado B sean diagnosticadas por un método definitivo; y

El número de linfocitos T₄ sea menor de 400/mm³.

2.5.11. TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES

El rápido desarrollo farmacológico, sin precedentes en la era moderna, ha sido posible en parte, gracias a distintos esfuerzos pioneros en el campo de la bioquímica de los nucleósidos, de la biología molecular y de la retrovirología, algunos de los cuales eran previos al reconocimiento del SIDA como enfermedad clínica.

Didesoxinucleósidos

Se observó que un incierto número de análogos de los nucleósidos, en los que el grupo 3'-hidroxi era sustituido por otro radical químico, son potentes inhibidores *in vitro* de la infección por VIH. Se demostró que uno de estos compuestos, la 3'-ácido-2', 3'-didesoxitimidina (ZDV), inhibía eficazmente la replicación del VIH²¹⁸.

Zidovudina (AZT)

La Zidovudina es un análogo de la timidina que inhibe la replicación del VIH *in vitro*. Es fosforilada por enzimas celulares a la forma 5'-trifosfato, que interfiere con la transcriptasa inversa del VIH y la elongación de la cadena de DNA viral.

Los pacientes con enfermedad avanzada se benefician del tratamiento con Zidovudina y es la droga de elección en el tratamiento inicial de aquellos pacientes que no han recibido tratamiento con anterioridad. La supervivencia media de los pacientes con SIDA es de 124 semanas, casi dos a tres veces superior a la de controles históricos.⁶⁵

Los pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 inferior a 500/dl, y aquellos con síntomas leves de infección por VIH y cifras de CD4 inferiores a 500/dl, se benefician del tratamiento con Zidovudina.^{205,63}

La principal toxicidad asociada a la administración de ZDV es la inhibición de la médula ósea, que es dosis dependiente y más frecuente en enfermos con SIDA que en los que tienen complejo relacionado con el SIDA (ARC).⁶⁵

Los pacientes tratados con ZDV experimentan aumento de peso y de su función inmune, a la vez que muestran una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas, permite prolongar la supervivencia y retrasar la evolución a SIDA o a ARC.¹⁶³

Desde un punto de vista analítico, aumenta el número de células T₄ y T₈, mejora la reactividad cutánea, disminuye los niveles del antígeno p24 en suero y LCR y aumenta el número de plaquetas.²⁰⁵

Didanosina (DDI)

La Didanosina es un análogo de los nucleósidos que inhibe *in vitro* la replicación del VIH. Su biodisponibilidad media es de de 40%, en dosis de 0.8 a 10.2 mgr/Kg. Su administración con las comidas disminuye su absorción. Es rápidamente degradada en un pH ácido. Las formulaciones orales contienen escipientes tampón para aumentar el pH del estómago. Debe tomarse con el estómago vacío.

En varios ensayos en fase I, la terapia con didanosina se asoció con incremento en las cifras de recuento de linfocitos CD4, supresión de la replicación viral medida por la presencia de antígeno p24 en suero y ganancia de peso.^{27,102}

El tratamiento con Didanosina fue aprobado inicialmente por las autoridades sanitarias para el tratamiento de pacientes con enfermedad por VIH avanzada que padecían deterioro inmunológico o clínico durante el tratamiento con Zidovudina. En dos estudios multicéntricos con 913 y 617 pacientes, que habían tomado previamente tratamiento con Zidovudina y presentaban signos clínicos o de laboratorio de progresión de la enfermedad, el tratamiento con Didanosina dió lugar a una menor progresión que en aquellos que continuaron la terapia con Zidovudina.^{94,46}

Zalcitabina (DDC)

La Zalcitabina es también un nucleósido análogo, que inhibe la replicación del VIH *in vitro*. En los estudio en fase I, la zalcitabina mostró una reducción en los niveles de antígeno p24 en suero y un incremento del recuento de linfocitos CD4 en la mayoría de los pacientes.^{122,218} El papel de zalcitabina versus didanosina se evaluó en un estudio con 467 pacientes con enfermedad avanzada por VIH, que eran intolerantes a zidovudina o tenía progresión de la enfermedad mientras recibían Zidovudina.¹ Así pues los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, que no toleran zidovudina o en los que la enfermedad progresa mientras reciben zidovudina, el tratamiento alternativo con zalcitabina debe considerarse.

Terapias combinadas.

El tratamiento combinado con zidovudina y zalcitabina en pacientes con enfermedad avanzada por VIH, y zidovudina y didanosina en pacientes en estadio temprano de la infección por VIH, da lugar a un mayor y más sostenido incremento del recuento de linfocitos CD4, y supresión de la replicación viral medida por los niveles en suero de antígeno p24 o número de copias de RNA vírico.^{25,121}

Existen otros agentes antirretrovíricos, con actividad para inhibir la transcriptasa inversa, pendientes de aprobación por las autoridades sanitarias: d4T (Stavudina) y el 3TC.⁶⁴

2.6. MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS A LA INFECCION POR VIH

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, llamó la atención la alta frecuencia de manifestaciones orales que presentaban las personas afectadas del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).^{76,75} Las lesiones orales, en concreto la candidiasis oral, han sido aspectos relevantes de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y predictivo.

Las lesiones orales que aparecen en los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no están producidas directamente por dicho virus. Además, estas lesiones no son patognomónicas de la infección y pueden aparecer en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad. Por ello es mejor hablar de lesiones asociadas a la infección por VIH, que de alteraciones orales en el SIDA.

La importancia de estas lesiones, principalmente candidiasis oral y leucoplasia vellosa, radica en el hecho de que las lesiones orales son con mucha frecuencia el primer signo de esta enfermedad, además de tener valor pronóstico en cuanto a la evolución de la infección y la aparición de SIDA.^{95,177,130,96}

En 1986 Morten Schiodt y Jens J. Pindborg¹⁷² propusieron una clasificación de las lesiones orales asociadas con la infección VIH, dividiéndolas en cinco grupos:

- 1) infecciones fúngicas
- 2) infecciones bacterianas
- 3) infecciones virales
- 4) neoplasias
- 5) alteraciones de etiología desconocida.

En 1990 la OMS propone una clasificación,⁵² dividiendo las lesiones orales asociadas con la infección VIH en tres grupos:

1) *Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH*, que incluían la candidiasis oral, leucoplasia vellosa, gingivitis-VIH, gingivitis necrotizante-VIH, periodontitis VIH, sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin.

2) *Lesiones menos comúnmente asociadas con la infección por VIH*, que incluye las ulceraciones atípicas, enfermedades de las glándulas salivares, xerostomía, infección por Herpes simplex, y otras.

3) *Lesiones posiblemente asociadas con la infección VIH*, que incluía infecciones bacterianas, infecciones fúngicas distintas de candidiasis, hiperpigmentación melanótica y otras.

En 1992 se llegó a un consenso en la clasificación de las manifestaciones orales asociadas con la infección por VIH y de sus criterios diagnósticos, basados en criterios de presunción y criterios definitivos.⁵¹ Esta clasificación distingue tres grupos principales:

Grupo 1. Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH.

Candidiasis

Eritematosa

Pseudomenbranosa

Leucoplásia vellosa

Sarcoma de Kaposi

Linfoma no Hodgkin

Enfermedad periodontal

Eritema gingival lineal

Gingivitis (ulcerativa) necrotizante

Periodontitis (ulcerativa) necrotizante

Grupo 2. Lesiones menos comúnmente asociadas con la infección VIH.

Infecciones bacterianas

Mycobacterium avium-intracellulare

Mycobacterium tuberculosis

Hiperpigmentación melanótica

Estomatitis (ulcerativa) necrotizante

Enfermedad de la glándula salival

Boca seca por descenso del flujo salival

Tumefacción unilateral o bilateral de glándulas salivales

Púrpura trombocitopénica

Ulceración NOS (no específica)

Infecciones virales

Virus Herpes simplex

Papilomavirus humano (lesiones tipo verrugoso)

Condiloma acuminado

Hiperplasia epitelial focal

Verruga vulgar

Virus Varicella-zoster

Herpes zoster

Varicela

Grupo 3. Lesiones descritas en la infección VIH

Infecciones bacterianas

Actinomyces israelii

E. coli

Klebsiella pneumoniae

Enfermedad por arañazo de gato

Reacciones farmacológicas (ulcerativa, eritema multiforme, liquenoide, epidermolisis tóxica)

Angiomatosis bacilar epitelioide

Infecciones fúngicas

Cryptococcus neoformans

Geotrichum candidum

Histoplasma capsulatum

Mucoraceae (mucormycosis/ zygomycosis)

Aspergillus flavus

Desordenes neurológicos

Parálisis facial

Neurálgia trigeminal

Estomatitis aftosa recurrente

Infecciones virales

Cytomegalovirus

Molluscum contagiosum

2.7. CANDIDIASIS ORAL EN PACIENTES CON INFECCION VIH

Desde el inicio de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la candidiasis oral se mostró como un signo importante de la enfermedad y de su progresión. De hecho el primer caso documentado de SIDA tenía candidiasis oral,⁷⁶ y la candidiasis oral aparecía en personas que posteriormente desarrollaban SIDA.^{68,117}

Klein y cols.⁹⁶ en el inicio de la epidemia, muestran el valor de la candidiasis oral como factor predictivo del evolución y desarrollo de la enfermedad. Estudiaron 42 sujetos con infección por VIH de los cuales 22 presentaban candidiasis oral y 20 no. Trece de los 22 pacientes con candidiasis oral, el 59%, desarrollaron infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi en los 3 meses siguientes de seguimiento, mientras que, en los pacientes no afectados de candidiasis, no se desarrolló ninguna de estas entidades.

Plettenberg¹⁴⁹ siguió prospectivamente a 29 pacientes con infección VIH asintomáticos durante un período de 42 semanas. Al inicio del estudio ninguno de los pacientes presentaba candidiasis oral. Durante el período de seguimiento se diagnosticó candidiasis oral en 12 de los 29 pacientes (41%), cinco de estos pacientes desarrollaron SIDA dentro de las 42 semanas, en contraste con uno de los 17 pacientes sin candidiasis oral.

Dodd y Greenspan⁴⁵ estudian a 169 pacientes a los que se les diagnosticó candidiasis pseudomembranosa o eritematosa en su primera exploración, encontrando un alto índice de rápida evolución a SIDA, 25 meses de media, y a muerte, 43.8 meses de media, en ambos grupos. Moniaci y cols,¹²⁷ siguieron a 737 sujetos con infección por VIH, entre 1987 y 1990. El seguimiento de durante 37 meses de 101 pacientes con candidiasis oral mostró que la probabilidad de desarrollar SIDA era del 0.294 a los 15 meses, 0.524 a los 25 meses, y del 0.781 a los 37 meses.

Katz, Greenspan y cols,⁹⁵ siguen prospectivamente a 448 pacientes con infección VIH, de una cohorte de 791, desde la aparición de lesiones de candidiasis hasta el diagnóstico de SIDA, encontrando que el riesgo de desarrollar SIDA, riesgo relativo 7.3, comparado con aquellos pacientes que no presentaron candidiasis.

Selwy y cols.¹⁷⁷ siguen prospectivamente el curso clínico de la infección por VIH en una cohorte de 318 pacientes adictos a drogas por vía parenteral, de un programa tratamiento con metadona en Nueva York. La incidencia de candidiasis oral fue de 11.2 por 100 personas-año, y la presencia de candidiasis apareció como predictor de evolución a SIDA en el análisis multivariante.

En España Nieto García y cols,¹³⁵ de Valencia, han descrito a la candidiasis oral como un marcador predictivo de posible desarrollo de

tuberculosis, que es en nuestro medio la más frecuente infección oportunista en pacientes con SIDA

El primer paso en la patogenia de la candidiasis es la colonización de la mucosa bucal por el hongo. Torssander y cols.,¹⁹⁵ en 1987 estudian 99 homosexuales seropositivos para el VIH, el 77.8% de los cuales eran portadores de *Candida*. Syrjanen y cols.¹⁹⁰ en un estudio de 1988, en 66 varones homosexuales, 14 de ellos infectados por VIH. Aíslan *Candida* en el 93% de los pacientes seropositivos y en el 50% de los VIH negativos. Korting y cols.¹⁰⁰ en un estudio de 1989, aíslan *C. albicans* en el 57.5% de los pacientes en el estadio I de la clasificación del CDC de 1987; en el 76.5% de los pacientes en estadio II y en el 87.5% de los pacientes en el estadio III. Fetter y cols.⁶⁰ en 1993 estudian 261 pacientes con infección VIH sin evidencia de lesiones de candidiasis, aislando *C. albicans* en la cavidad oral de 63 (24%) de ellos. Felix⁵⁹ en 1994 estudia la prevalencia de portadores de *Candida* en 121 pacientes con infección VIH y en 614 pacientes VIH negativos atendidos en una clínica dental de Edimburgo, encontrando que el 57.4% de los sujetos, el 93.4% de los VIH positivos eran portadores de *Candida* en la mucosa oral.

Los factores que predisponen a un incremento de portadores de especies de *Candida* y al padecimiento de candidiasis oral, en la población general han sido revisados en varios trabajos^{138,139,141} y a ellos nos hemos referido en otro capítulo de este trabajo.

McCarty y cols.¹¹⁸ investigaron los factores asociados con incremento en la frecuencia de candidiasis oral en 71 infectados por VIH. Los factores que encontraron más frecuentemente asociados fueron la enfermedad avanzada, xerostomía, y depresión de la inmunidad mediada por células indicada por un bajo nivel del recuento de linfocitos CD4.

Varios son los trabajos que demuestran que la candidiasis oral se presenta con mayor frecuencia en los pacientes infectados por VIH con un bajo recuento de linfocitos CD4. Imam y cols.⁹² estudian 66 mujeres seropositivas para el VIH y hacen notar la existencia de asociación entre la mucosa en que aparece candidiasis y el grado de inmunodeficiencia, determinado por el recuento de linfocitos: la mucosa vaginal se infecta cuando todavía no hay una reducción muy significativa de linfocitos CD4, la candidiasis orofaríngea ocurría cuando el recuento de linfocitos CD4 era menor de 300/mm³, y la esofagitis candidiásica aparecía cuando el recuento de linfocitos CD4 era menor de 100/mm³. MacCarthy encuentra un incremento, estadísticamente significación, de candidiasis oral en pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 300 células/mm³. Crowe³³ estudia 185 pacientes con infección VIH que presentan 265 eventos de infección oportunista relacionada con el VIH, y concluye que el primer

episodio de candidiasis oral se presenta cuando el nivel de linfocitos CD4 está entre 250 y 500 células/mm³. Barr y cols⁶ estudian 102 pacientes homosexuales o bisexuales seropositivos para el VIH, y encuentran que los paciente con recuento de CD4 entre 200 y 399 células/mm³ tienen un riesgo de padecer candidiasis oral 6 veces superior, y los pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200/mm³ 23 veces superior, que aquellos con cifras de linfocitos CD4 superiores a 400/mm³.

Lifson y cols.¹¹⁰ evalúan el tiempo desde la seroconversión a VIH hasta el diagnóstico de candidiasis oral y leucoplasia vellosa. Estudiaron a 80 hombres con datos bien definidos de seroconversión, desde 1984 a 1991. El 4% de los pacientes desarrollaron candidiasis oral dentro de un año tras la seroconversión, el 8% dentro de 2, 15% dentro de 3, el 18% dentro de 4, y el 26% dentro de 5 años tras la seroconversión. El recuento medio de linfocitos CD4 cuando se presentó el primer episodio de candidiasis fue de 391/mm³. Kolokotronis⁹⁸ estudia la relación entre la presencia de candidiasis oral y leucoplasia vellosa con el estadio de la enfermedad y el recuento de CD4, encontrando una fuerte asociación entre la presencia de candidiasis y recuento de CD4 inferior a 200/mm³.

Se ha descrito candidiasis oral en pacientes con un recuento bajo de CD4, que no estaban infectados por el VIH,¹⁴³ lo que muestra la importancia de la inmunidad mediada por células en la patogénia de la candidiasis.

Si existe asociación entre la candidiasis oral y un recuento bajo de linfocitos CD4, igualmente cabría encontrar correlación entre niveles de CD4 bajos y un incremento de portadores de *Candida* en la mucosa oral. Sin embargo ni Torssander¹⁹⁵ ni Tylenda y cols¹⁹⁷ encuentran asociación significativa entre los niveles de CD4 y la colonización por *Candida*; mientras que Fetter⁶⁰ concluye que la colonización es significativamente más frecuente en pacientes con recuento de CD4 bajo.

Al papel candidida de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos nos hemos referido en otra parte de este trabajo, la granulocitopenia predispone a infección diseminada por *Candida*.^{138,139,179} Sin embargo, los pacientes infectados por el VIH normalmente tienen la función fagocítica normal, y la candidiasis diseminada es infrecuente.

3.MATERIALES Y METODOS

3.1.SELECCION DE LOS PACIENTES.

Para la realización de este trabajo se propuso participar en el mismo a los pacientes con infección por VIH confirmada con ELISA y Wester Blot, que acudieron a la consulta externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional "Carlos Haya", del Servicio Andaluz de Salud, en Málaga, durante el periodo comprendido entre Noviembre de 1994 y Marzo de 1995, elegidos de forma aleatoria. Accedieron voluntariamente a participar en el estudio 309 pacientes.

3.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los datos de cada paciente se recogieron siguiendo el protocolo diseñado a tal efecto basandose en las recomendaciones de la OMS.⁵¹

El protocolo recoge: el número de historia clínica del paciente, los datos de filiación, la edad, el sexo, el grupo de riesgo para la infección por VIH y el tiempo desde el que se conocía la seropositividad para el VIH. Consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales. El grupo o estadio de la clasificación del CDC de 1993 en el que el médico habitual del paciente lo clasificaba y el recuento de linfocitos CD4 del paciente. Si seguía tratamiento antirretroviral y cuál. Si había padecido candidiasis oral con anterioridad y si seguía tratamiento antimicótico. Otros tratamientos que el paciente recibía. Existencia de otras enfermedades generales como diabetes. Si tenía lesiones de candidiasis oral o no, la variante de lesión de candidiasis y su localización. El resultado del cultivo en medio Saboureaud-cloranfenicol y la especie de *Candida* aislada.

3.2.1. Datos de filiación.

Se recogieron los datos personales del paciente: nombre y apellidos, edad y sexo, número de historia clínica de la consulta, residencia habitual y fecha de la exploración.

3.2.2. Historia clínica:

Tiempo de seropositividad.

Fecha del diagnóstico de infección por VIH y tiempo transcurrido desde el diagnóstico en años. Estos datos se tomaron de las historias clínicas de los pacientes.

Práctica de riesgo para infección VIH.

Estos datos se recogieron de la entrevista al paciente y de las historias clínicas de los mismos. Los pacientes se incluyeron en cuatro grupos:

1. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), pacientes que como práctica de riesgo presentaron el consumo intravenoso de drogas ilegales y haber compartido jeringuillas.

2. Homosexual, pacientes que como única práctica de riesgo manifestaron tener relaciones homosexuales. Los pacientes que mantenían relaciones homosexuales, y además, fueron o eran adictos a drogas por vía parenteral y habían compartido jeringuillas, se incluyeron en el grupo 1 (ADVP).

3. Heterosexual, pacientes que se habían infectado por relaciones sexuales con personas de otro sexo con infección por VIH.

4. Hemoderivados. Pacientes que habían recibido transfusiones sanguíneas contaminadas con VIH y hemofílicos que recibieron factor VIII contaminado.

5. Desconocido. Pacientes que no manifestaban prácticas de riesgo para la infección por VIH o ésta no se recogía en la historia clínica.

Hábitos tóxicos.

Se preguntó a los pacientes por el consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales, consignándose en el protocolo.

Recuento de linfocitos CD4.

Se consideraron los valores del recuento de CD4 que presentaba el paciente si la extracción se había realizado como máximo una semana antes de la exploración. Si el paciente se había hecho extracción para recuento de CD4 en un periodo superior a una semana, se le tomó una muestra de sangre para recuento de CD4, en el momento de la entrevista. Para el recuento se utilizó la técnica citometría de flujo (ORTHO), en laboratorio de la Sección de Inmunología del Hospital Regional de Málaga.

Categoría de la clasificación del CDC (1993).

Los pacientes fueron clasificados por los médicos habituales del paciente dentro de las distintas categorías de la clasificación del CDC de 1993.¹⁹ Para ello se contó con la colaboración de los doctores José Manuel Antunez, Yolanda Aguilar, Manuel Castaño, Miguel Ángel

García Ordoñez, Francisco Jimenez Oñate y Francisco Orihuela , de la Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH (Servicio de Medicina Interna) del Hospital Regional de Málaga.

Los pacientes fueron incluidos dentro de tres categorías clínicas (A, B y C) y dentro de tres categorías (1, 2 y 3) según la cifra de linfocitos CD4 en sangre periférica.

Categorías clínicas.

Categoría A. Se aplica a los pacientes con infección primaria y a los pacientes asintomáticos con linfoadeopatía generalizada persistente (LGP) o sin ella.

Categoría B. Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH, entre las que se incluyen:

1. Angiomatosis bacilar.
2. Candidiasis oral.
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma *in situ*.
5. Fiebre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de más de un mes.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes zoster (2 episodios o uno que afecte a más de un dermatoma).
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica.
11. Neuropatía periférica.

Categoría C. Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987,²² más otras tres nuevas que se han añadido y han sido aceptadas por la OMS para Europa. Se incluyen:

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cervix invasivo.
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.

7. Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente de hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes.
8. Retinitis por Citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (mayor de un mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. carinii*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S.typhi*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. Síndrome caquecixia-SIDA (Wasting-Syndrome).

Categorías según las cifras de linfocitos CD4.

Categoría 1. Recuento de linfocitos CD4 mayor o igual a $500/\text{mm}^3$ o al 29%.

Categoría 2. Recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 499 por mm^3 o entre 14% y 28%.

Categoría 3. Recuento de linfocitos CD4 menor de 199/mm³ o menor de 14%.

Tratamiento antirretroviral.

Se consignó si el paciente estaba tomando tratamiento antirretroviral desde un mes antes de la exploración, y con que pauta de tratamiento de entre las siguientes:

1. Zidovudina (AZT) en monoterapia.
2. Didanosina (DDI) en monoterapia.
3. Zalcitabina (DDC) en monoterapia.
4. Terapia combinada AZT más DDC.
5. Terapia combinada AZT más DDI.

Candidiasis previa y tratamiento antimicótico.

De la historia clínica del paciente se recogió si había sido diagnosticado previamente de candidiasis oral y si estaba en tratamiento de la misma, o recibía tratamiento profiláctico de las recidivas y con qué fármaco.

Otros tratamientos.

Se recogió si el paciente estaba en tratamiento con otros tratamientos como antibióticos, profilaxis o tratamiento de las infecciones oportunistas o quimioterapia, o tratamiento de deshabitación de la drogodependencia o psicotropos.

3.3. EXAMEN ORAL.

A todos los pacientes se les realizó una exhaustiva exploración odontológica para buscar las posibles lesiones candidiásicas y su localización, que fueron consignadas en el apartado correspondiente del protocolo clínico.

Las posibles localizaciones eran: paladar, mucosa yugal, lengua y encías, así como si presentaban queilitis comisural.

Las lesiones se clasificaron atendiendo a las distintas variantes de candidiasis oral en:¹⁶⁸

Eritematosa. Zonas rojas, a veces de rojo encendido y bordes mal definidos.

Pseudomembranosa. Placas blancas o blanco-amarillentas, semiadherentes, cremosas, que se desprenden por el raspado dejando una superficie enrojecida.

Hiperplásica. Placa de color blanco o blanco amarillento, que no se desprende por raspado.

Mixta. Lesiones eritematosas y pseudomembranosas en la misma localización.

Queilitis comisural. Lesiones en los angulos de la boca, con fisuras, ulceradas o no, de aspecto inflamatorio.

3.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.

En todos los pacientes procedimos de la siguiente forma:

Toma de muestra con hisopo estéril de toda la cavidad bucal.

Siembra de la muestra en medio de Saboureaud-cloranfenicol.

Incubación en estufa a 37 °C durante 24 horas, pasadas las cuales realizabamos la lectura para comprobar si el cultivo era positivo o negativo, reflejando el resultado en el protocolo clínico. Si a las 48 horas en estufa no aparecían colonias, considerabamos negativo el cultivo.

Los cultivos positivos fueron estudiados para determinar la especie de *Candida*. Se realizaron las pruebas de producción de tubo germinal (en suero) y producción de clamidosparas, en agar extracto de maíz, para confirmar la identidad como *Candida albicans* y en aquellas que no lo fueron, se empleó el método comercial API-ATB ID 32 C (BioMérieux) para confirmar la especie.¹⁷⁹

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron informatizados en un cuestionario, diseñado a tal efecto, en el programa *Epi Info* versión 5.01, *Software* de Dominio Público para Epidemiología y Vigilancia, del Programa Global sobre el SIDA de la OMS y de los CDC de Atlanta (EE.UU).

Se calculó la media y la desviación estandar de las variables cuantitativas de interés. Se empleó el método de la Chi² para la comparación de variables cualitativas, aceptando un intervalo de confianza del 95% (p< 0.05).

4.RESULTADOS

4.1. Características clínicas de los pacientes estudiados

4.1.1. Edad y sexo

Participaron el estudio 309 pacientes con infección por VIH acreditada, de los cuales 239 eran hombres (77.3%) y 70 mujeres (22.7%).

Le edad media de la muestra fue de 32.95 años (ds 7.3), con un rango de edad máximo 64 años y mínimo de 16. Los hombres presentaron una edad media de 33.4 años (ds 7.05) con un rango de edad con máximo de 59 y mínimo de 16. Las mujeres tenían una edad media de 31.27 años (ds 7.93), con un rango de edad con un máximo de 64 años y un mínimo de 19, en la ilustración 1 presentamos el histograma de edad.

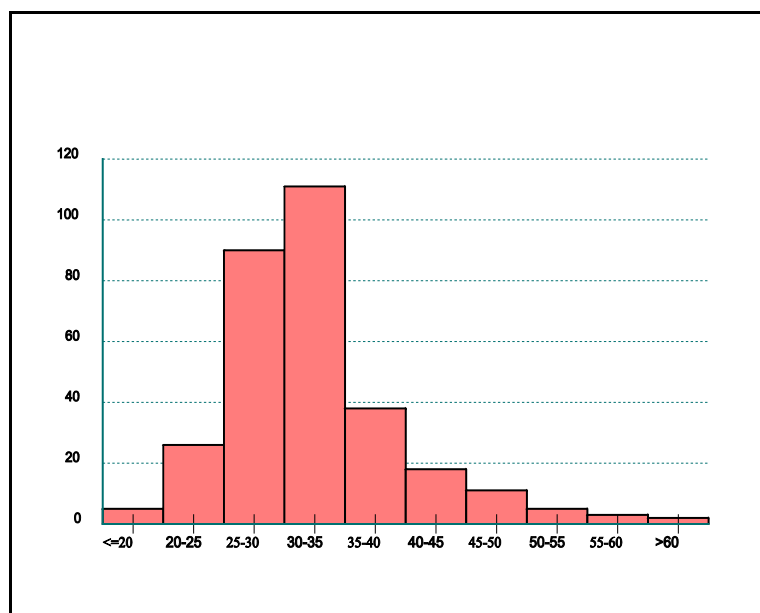


Ilustración 1. Histograma de edad.

4.1.2. Prácticas de riesgo

La práctica de riesgo más frecuente fue la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) con 216 pacientes (69.9%). De los hombres 172 (72%) y de las mujeres 44 (62,9%) fueron ADVP.

De los hombres 42 (17.6%) eran homosexuales, lo que corresponde al 13.6% de la muestra.

Se habían contagiado por relaciones sexuales heterosexuales el 42 (13.6%) pacientes, 20 hombres (8.4%) y 22 mujeres (31.4%).

Los hemoderivados fue la vía de contagio de 6 (1.9%) pacientes, 2 hombres hemofílicos (0.8%) y 4 mujeres (5.7%) que había recibido transfusiones sanguíneas.

Se desconocía la vía de contagio de 3 pacientes (1%), todos los cuales eran hombres (1.3%). En la tabla 1 se muestra la distribución por prácticas de riesgo.

Tabla 1. Distribución por prácticas de riesgo

GRUPO DE RIESGO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
ADVP	172	72%	44	62.9%	216	69.9%
HOMOSEXUALES	42	17.6%	0		42	13.6%
HETEROSEXUALES	20	8.4%	22	31.4%	42	13.6%
HEMODERIVADOS	2	0.8%	4	5.7%	6	1.9%
DESCONOCIDO	3	1.3%	0		3	1%
TOTAL	239	100%	70	100%	309	100%



Ilustr. 2 Vías de contagio.

4.1.3. Tabaquismo.

Se recogieron datos sobre tabaquismo de 297 pacientes. De estos 218 (73.4%) eran fumadores habituales y 79 (26.6%) no eran fumadores. De los hombres se disponía del dato de 230 pacientes, 175 (76.1%) de los cuales eran fumadores habituales y 55 (23.9%) no fumaban. De 67 mujeres se disponía del dato, de ellas 43 (64.2%) eran fumadoras habituales y no eran fumadoras 24 (35.8%).

4.1.4. Recuento de linfocitos CD4. Distribución en categorías de la clasificación del CDC por rango de recuento de CD4.

En cuanto al recuento de linfocitos CD4 en sangre periféricos la media de la muestra fue de **302/dl (ds 263)**. La media de CD4 de los hombres era de 296/dl (ds 262) y la de las mujeres 323.9/dl (ds 266.6)

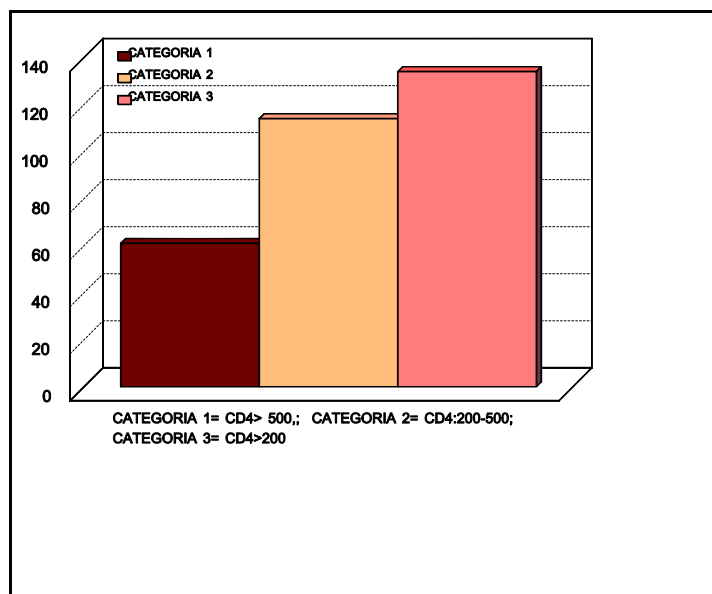
A la **categoría 1** del CDC, correspondiente a los pacientes con recuento de CD4 mayor de 500/dl, pertenecían 61 pacientes que corresponde al 19.7% de la muestra. De ellos 45 eran hombres (18.8% de los hombres) y 16 mujeres (22.9% de las mujeres).

En la **categoría 2**, pacientes con linfocitos CD4 entre 200/dl y 500/dl, se encontraban 115 pacientes (37.2%), 88 hombres (36.8%) y 26 mujeres (37.1%).

Pertenecían a la **categoría 3**, con CD4 inferiores a 200/dl, 133 pacientes (43%). De ellos 106 hombres (44.4%) y 28 mujeres (40%), (tabla 2)

Tabla 2. Distribución según recuento de CD4

CATEGORIA	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
CATEGORIA 1	45	18.8%	16	22.9%	61	19.7%
CATEGORIA 2	88	36.8%	26	37.1%	114	36.9%
CATEGORIA 3	106	44.4%	28	40%	134	43.4%
TOTAL	239	100%	70	100%	309	100%



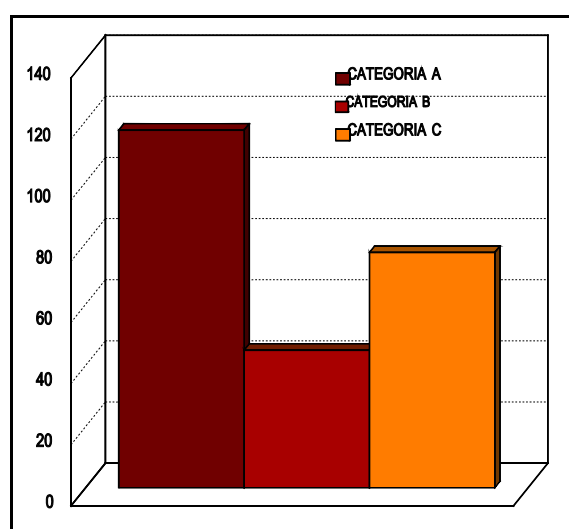
4.1.5. Distribución en categorías clínicas de la clasificación del CDC

En cuanto a las categorías clínica, fueron clasificados por los médicos habituales de los pacientes en:

Categoría A. Se encuadraron en esta categoría 160 pacientes (51.8%). De los cuales 117 eran hombres (48.9% de los hombres), y 43 mujeres (61.4% de las mujeres).

Categoría B. A esta categoría pertenecían 60 pacientes (19.4%), de los cuales 45 eran hombres (18.8% de los hombres) y 15 mujeres (21.4% de las mujeres).

Categoría C. 89 (28.8%) pacientes se clasificaron en esta categoría, de los cuales 77 eran hombres (32.2%) y 12 mujeres (17.1%). (Tabla 3)



Ilustr. 4 Distribución en categorías clínicas del CDC.

Tabla 3. Distribución en categorías clínicas del CDC.

CATEGORIA	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
A	117	48.9%	43	61.4	160	51.8
B	45	18.8%	15	21.4	60	19.4%
C	77	32.2%	12	17.1	89	28.8%
TOTAL	239	100%	70	100%	309	100%

4.1.6. Tratamiento antirretroviral

Recibían tratamiento antirretroviral 162 pacientes, el 52.4% de la muestra. No tomaban tratamiento antirretroviral 147 pacientes, el 47.6% restante. De ellos 57 (53.7%) recibían *zidovudina (AZT)* en

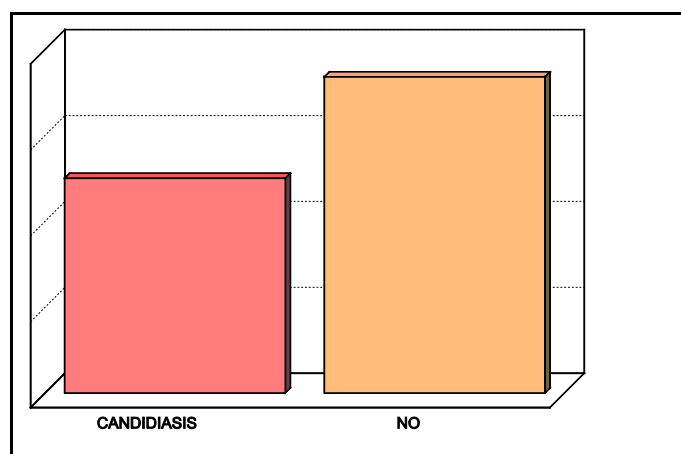
monoterapia, estaban en tratamiento con *didanosina (DDI) en monoterapia* 25 (15.4%), con *dideoxicitosina (DDC) en monoterapia* 3 (1.9%) pacientes, recibían *terapia combinada AZT+DDC* 30 (18.5%) pacientes, y *terapia combinada AZT+DDI* 17 (10.5%) (tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento antiretroviral.

TRATAMIENTO	Frecuencia	%
AZT	87	53.7%
DDI	25	15.4%
DDC	3	1.9%
AZT+DDC	30	18.5%
AZT+DDI	17	10.5%
TOTAL	162	100%

4.2. Presencia de lesiones de candidiasis oral

Presentaron lesiones orales compatibles con candidiasis 125 pacientes, que corresponde al 40,5% de la muestra, 184 pacientes (59.5%) no presentaron lesiones clínicas de candidiasis.



Ilustr. 5 Frecuencia de pacientes con lesiones y sin ellas.

4.2.1. Distribución por categorías, según recuento de CD4, de los pacientes con lesiones de candidiasis.

De los 125 pacientes que presentaron lesiones de candidiasis oral 18, el 14.4%, pertenecían a la *categoría 1*, recuento de CD4 superior a 500/dl.

Pertenecían a la *categoría 2*, recuento de CD4 entre 200/dl y 500/dl, 31 pacientes, el 24.8%.

A la *categoría 3*, recuento de CD4 inferior a 200/dl, pertenecían 76 (60.8%) de los que presentaron lesiones de candidiasis oral (tabla 5).

Tabla 5. Distribución por categorías, según n° de CD4 de los pacientes con candidiasis.

Categoría	Frecuencia	%
CATEGORIA 1 (CD4> 500)	18	14.4%
CATEGORIA 2 (CD4:200-500)	31	24.8%
CATEGORIA 3 (CD4< 200)	76	60.8%
TOTAL	125	100%

4.2.2. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a la categoría de recuento de CD4.

Categoría 1 (CD4> 500/dl). En esta categoría presentaron candidiasis 18 pacientes (29.5%) y 43 (70.5%) no.

Categoría 2 (CD4: 200-500/dl). Presentaron candidiasis 31 pacientes (27.2%) y no presentaron 83 (72.8%).

Categoría 3 (CD4< 200/dl). Presentaron lesiones de candidiasis 76 pacientes (56.7%) y no 58 (43.3%).

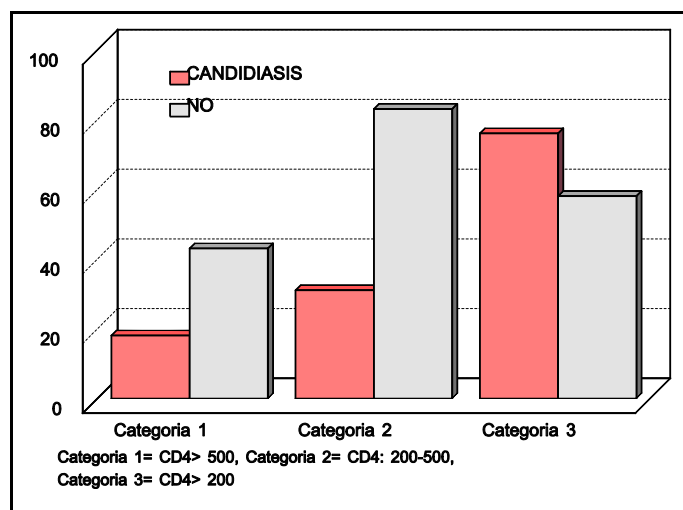
No encontramos diferencias estadísticamente significativas de prevalencia de lesiones de candidiasis entre los pacientes de las

categoría 1 ($CD4 > 500$) y los de la categoría 2 ($CD4: 200-500$): $\chi^2 = 0.11$, $P = 0.745$, para un intervalo de confianza del 95%.

Por el contrario encontramos una diferencia muy significativa entre la prevalencia de candidiasis en los pacientes de la categoría 2 ($CD4: 200-500$) y categoría 3 ($CD4 < 200$): $\chi^2 = 21.89$, $P < 0.0000029$, para un intervalo de confianza del 95%, riesgo relativo (RR) = 2.09 ($1.49 < RR < 2.92$).

Tabla 6. Presencia de lesiones de candidiasis oral según recuento de CD4.

CATEGORIA	LESIONES		SIN LESIONES		TOTAL
CATEGORIA 1	18	29.5%	43	70.5%	61
CATEGORIA 2	31	27.2%	83	72.8%	114
CATEGORIA 3	76	56.7%	58	43.3%	134
TOTAL	125		184		309



Ilustr. 6 Presencia de lesiones en relación al rango de recuento de CD4.

4.2.3. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a las categorías clínicas del CDC.

De los 160 pacientes que fueron clasificados por su médico en la *categoría A*, presentaban lesiones de candidiasis 39 (24.4%). Estos pacientes deben incluirse en la *categoría B*, ya que la presencia de candidiasis oral es uno de los criterios de inclusión en dicha categoría.

Dentro de la *categoría B* se incluyeron 60 pacientes, de los cuales 29 (48.3%) presentaron lesiones de candidiasis oral.

De los 89 pacientes clasificados dentro de la *categoría C*, pacientes que cumplen criterios clínicos de SIDA, 57 (64%) presentaron lesiones de candidiasis.

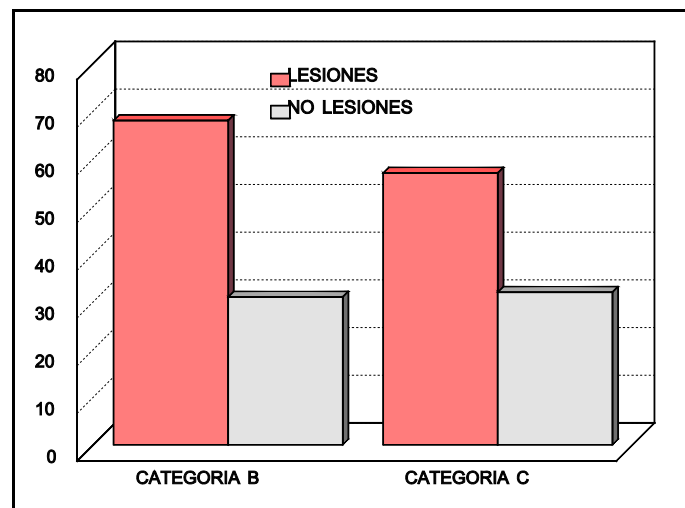
No se encontró diferencia estadísticamente significativas en la prevalencia de lesiones de candidiasis oral entre las categorías B y C, si se incluyen en la categoría B los pacientes que habían sido clasificados en la categoría A y presentaban candidiasis ($\text{Chi}^2= 0.45$; $p> 0.5$). Si estos no se incluyeran la diferencia se aproxima a la significancia estadística, pero sin llegar a serlo ($\text{Chi}^2= 3.63$; $p= 0.056$).

Tabla 7. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a la categoría clínica en que su médico incluye al paciente.

CATEGORIA	LESIONES	SIN LESIONES	TOTAL
CATEGORIA A	39 (24.4%)	121 (75.6%)	160
CATEGORIA B	29 (48.3%)	31 (51.7%)	60
CATEGORIA C	57 (64%)	32 (36%)	89
TOTAL	125	184	309

Tabla 8. Distribución en categorías clínicas de los pacientes con lesiones de candidiasis.

CATEGORIA	LESIONES	SIN LESIONES	TOTAL
CATEGORIA B	68 (68.7%)	31 (31.3%)	99
CATEGORIA C	57 (64%)	32 (36%)	89
TOTAL	125	63	188



Ilustr. 7 Presencia de lesiones de candidiasis en relación a la categoría clínica del CDC.

4.3. Estudio microbiológico.

Se tomaron muestras de todas las zonas de la cavidad oral en 307 pacientes. Estas muestras se sembraron en medio de Sabouraud-cloranfenicol.

Los cultivos fueron *positivos* para hongos en 184 pacientes, el 59.9%, de los cuales no presentaba ni habían padecido candidiasis oral 82, el 44%. Los cultivos resultaron *negativos* en 123 paciente, el 40.1%.

De los 124 pacientes con lesiones clínicas de candidiasis a los que se le tomó la muestra, el cultivo fue positivo en 95 (**76,6%**) y negativo en 29 (**23.4%**). De estos 29 pacientes con lesiones clínicas de candidiasis y cultivo negativo 15 (51.7%) estaban siendo tratados con antimicóticos.

Sólo en 14 pacientes con lesiones características de candidiasis, el 1.2%, los cultivos no crecieron.

De los 95 pacientes con lesiones de candidiasis y cultivos positivos, 30 (31.6%) estaban tomando tratamiento antimicótico.

En los 183 pacientes que no presentaban lesiones clínicas de candidiasis, el cultivo fue positivo en 89 pacientes, el 48.6%. El cultivo fue negativo en 94 pacientes, el 51.4%. De los 94 pacientes en que el cultivo fue negativo y no presentaban lesiones de candidiasis, estaban tomando tratamiento antimicótico 9 pacientes, el 9.6%.

De los 89 que no presentaban lesiones y el cultivo fue positivo, 7 pacientes estaban con tratamiento antimicótico, el 7.9%, y había 82 (92.1%) pacientes que no presentaban lesiones, ni tomaban tratamiento antimicótico y tenía cultivo positivo. Estos 82 pacientes, que corresponde al 44.8% de los pacientes sin lesiones de candidiasis, los podemos considerar como portadores asintomáticos de *Candida*.

Si consideramos el resultado de los cultivos atendiendo al rango del recuento de linfocitos CD4, como se presenta en la tabla 9, podemos observar una mayor frecuencia de aislamientos de especies de *Candida* en los pacientes con recuento de linfocitos menor de 200/dl (categoría 1), pero no hay prácticamente diferencia entre las categorías 2 (CD4 entre 200 y 500/dl) y los de la categoría 1 (CD4 \geq 500/dl).

Tabla 9. Frecuencia de cultivos positivos a *Candida* en relación al recuento de linfocitos CD4.

	Categoría 1 CD4 ≥ 500	Categoría 2 CD4: 200-500	Categoría 3 CD4 < 200
Cultivo positivo	33 55%	63 55.8%	88 65.7%
Cultivo negativo	27 45%	50 44.2%	46 34.3%

En cuanto a la relación entre el aislamiento de *Candida* y el tratamiento antirretroviral, como podemos observar en la tabla 10, existía una diferencia significativa a favor de que los paciente que recibía tratamiento antirretroviral presentaban una menor frecuencia de aislamientos de especies de *Candida* ($\chi^2 = 5.55$, $p < 0.019$).

Tabla 10. Frecuencia de cultivos positivos a cándida en relación al tratamiento antirretroviral.

	Cultivos positivos	Cultivos negativos
Tratamiento antirretroviral	48 (33.1%)	97 (66.9%)
Sin tratamiento antirretroviral	75 (46.3%)	87 (53.7%)

Especies aisladas.

Los 184 cultivos que resultaron positivos se resembraron para la identificación de la especie. Se realizó la prueba de *producción de tubo germinal* en suero y de *producción de clamidosporas en agar de maíz* para la identificación de *Candida albicans* y en aquellas que no lo fueron se empleó el método API-ATB ID 32 C para identificar la especie.

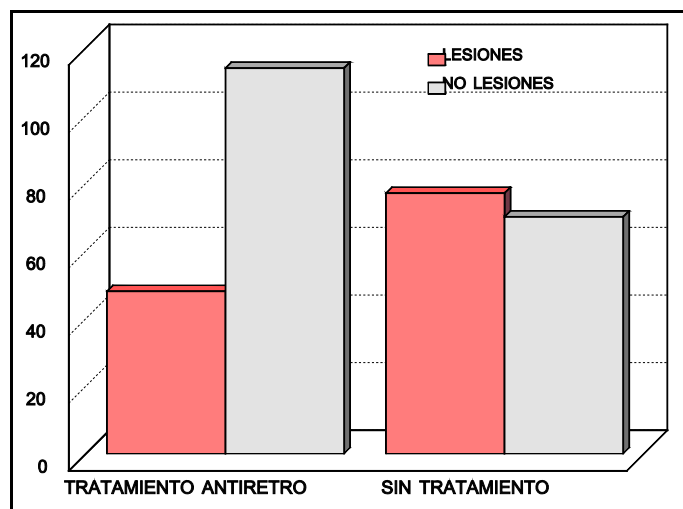
En 170 cultivos se aisló *Candida albicans* (92.4%). En 4 se aisló *Candida krusei* (2.17%), en 3 *Candida tropicalis* (1.63%), en 2 *Candida glabrata* (1.08%) y en uno *S. cerevisiae* (1%). Cuatro de las muestras positivas no crecieron con posterioridad y no se pudo identificar la especie.

4.4. Relación del tratamiento antirretroviral con la presencia de lesiones de candidiasis oral.

De los 162 pacientes que estaban en tratamiento antirretroviral, 48 (29.6%) mostraron lesiones de candidiasis oral y 114 (70.4%) no las mostraron. De los 147 que no tomaban tratamiento antirretroviral 77 (52.4%) presentaban lesiones de candidiasis y 70 (47.6%) no las mostraron. Existía una diferencia muy significativa estadísticamente a favor de que los pacientes que toman tratamiento antirretroviral padecen con menor frecuencia lesiones de candidiasis oral: $\text{Chi}^2=16,56$; $p < 0.000047$; Riesgo relativo 1.77 ($1.33 < \text{RR} < 2.35$).

Tabla 11. Presencia de lesiones de candidiasis en relación al tratamiento antirretroviral

	LESIONES	NO LESIONES	TOTAL
NO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	77 (52.4%)	70 (47.6%)	147
CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	48 (29.6%)	114 (70.4%)	162
TOTAL	125	184	309



Ilustr. 8 Presencia de lesiones de candidiasis en relación al tratamiento antirretroviral.

4.4.1. Estratificando a los pacientes según categoría de recuento de linfocitos CD4 pudimos observar:

En la **categoría 1 (CD4 > 500/dl)** tomaban tratamiento antirretroviral 14 pacientes, de los cuales 3 (21.4%) presentaban lesiones de candidiasis oral y 11 (78.6%) no. De los 47 pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral presentaron lesiones de candidiasis 15 pacientes (31.9%) y 32 (68.1%) no las presentaron.

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: **Chi²= 0.57; p > 0.45.**

En la **categoría 2 (CD4: 200-500)** recibían tratamiento antirretroviral 73 pacientes, de los cuales 15 (20.5%) presentaban lesiones de candidiasis en la mucosa oral y 58 (79.5%) no mostraban lesiones. No estaban en tratamiento antirretroviral 41 pacientes, de los cuales mostraban lesiones de candidiasis 16 (39%) y 25 (61%) no las presentaron. Se pudo observar diferencia estadísticamente significativa a favor de que los pacientes en tratamiento antirretroviral presentaban menor prevalencia de lesiones:

Chi²= 4.53; p < 0.034; riesgo relativo= 1.9 (1.05 < RR < 3.43).

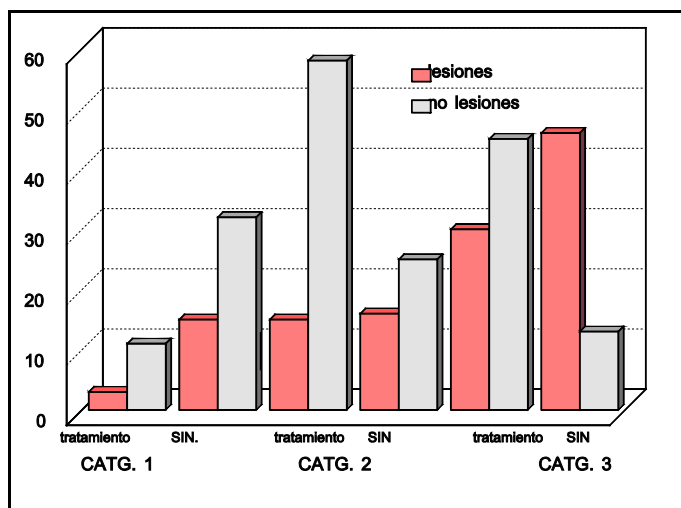
En la **categoría 3 (CD4 < 200/dl)** tomaban tratamiento antirretroviral 75 pacientes, de ellos 30 (40%) mostraron lesiones de candidiasis oral y 45 (60%) no las presentaron. De los 59 que no tomaban tratamiento 46 (78%) tenía lesiones de candidiasis oral y 13

(22.0%), no las presentaron. Se observaron diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos, a favor de una menor presencia de lesiones micóticas en los pacientes en tratamiento antirretroviral:

$$\text{Chi}^2= 19.39; p < 0.0000107; \text{RR}= 1.95 (1.43 < \text{RR} < 2.65).$$

Tabla 12. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a la categoría de recuento de linfocitos CD4

		LESIONES	NO LESIONES
CATEGORIA 1 n= 61	TRATAMIENTO n= 14	3 (21.4%)	11 (77.8%)
	SIN TRATAMIENTO n= 47	15 (31.9%)	32 (68.1%)
CATEGORIA 2 n= 114	TRATAMIENTO n= 73	15 (20.5%)	58 (79.5%)
	SIN TRATAMIENTO n= 41	16 (39%)	25 (61%)
CATEGORIA 3 n= 134	TRATAMIENTO n= 75	30 (40%)	45 (60%)
	SIN TRATAMIENTO n= 59	46 (78%)	13 (22%)



Ilustr. 9 Presencia de lesiones en relación al tratamiento antirretroviral y a la categoría de recuento de linfocitos CD4.

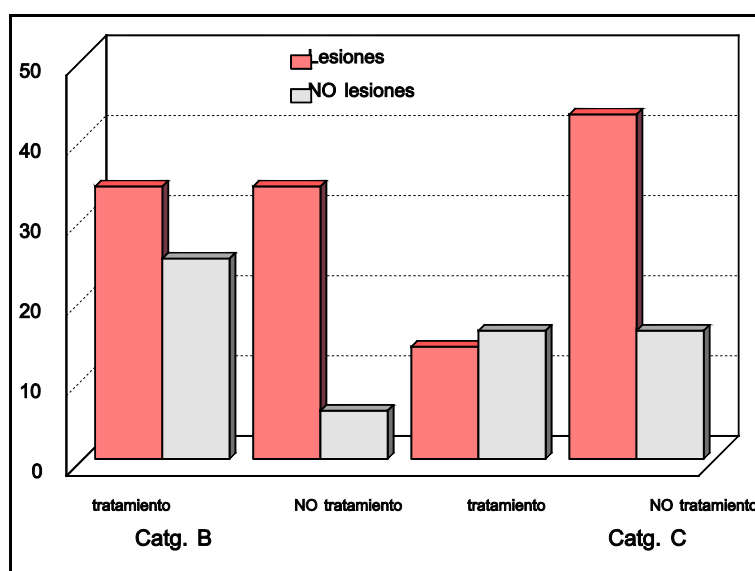
4.4.2. Presencia de lesiones de candidiasis oral en relación al tratamiento antirretroviral y categoría clínica de la clasificación del CDC.

De los 99 pacientes que se clasificaron en la **categoría B**, estaban en tratamiento antirretroviral 59, de ellos 34 (57%) mostraban lesiones de candidiasis y 25 (42.4%) no. De los 40 que no recibían tratamiento, 34 (85%) presentaban lesiones y 6 (15%) no. Se estimó diferencia estadísticamente significativa a favor de que los pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral presentan con menor frecuencia lesiones de candidiasis oral: $\text{Chi}^2 = 8.3$; $p < 0.0039$; $\text{RR} = 1.48$ ($1.14 < \text{RR} < 1.9$), para un 95% de intervalo de confianza.

De los 89 pacientes encuadrados en la **categoría C**, estaban tratados con antirretrovirales 30, de los cuales presentaban lesiones de candidiasis oral 14 (46.6%) y 16 no (53.3%). No tomaban tratamiento antirretroviral 59, de los cuales 43 (85%) presentaron lesiones de candidiasis y 16 (27.1%) no. Se encontró diferencia estadística significativa a favor de la menor frecuencia de lesiones en los pacientes en tratamiento antirretroviral: $\text{Chi}^2 = 5.94$; $p < 0.0040$; $\text{RR} = 1.48$ ($1.39 < \text{RR} < 1.3$), para un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 13. Presencia de lesiones de candidiasis en relación a la categoría clínica y al rango del recuento de CD4.

		LESIONES	NO LESIONES
CATEGORIA B n= 99	TRATAMIENTO n= 59	34 (57%)	25 (43%)
	SIN TRATAMIENTO n= 40	34 (85%)	6 (15%)
CATEGORIA C n= 89	TRATAMIENTO n= 30	14 (46.6%)	16 (53.3%)
	SIN TRATAMIENTO n= 59	43 (85%)	16 (27.1%)



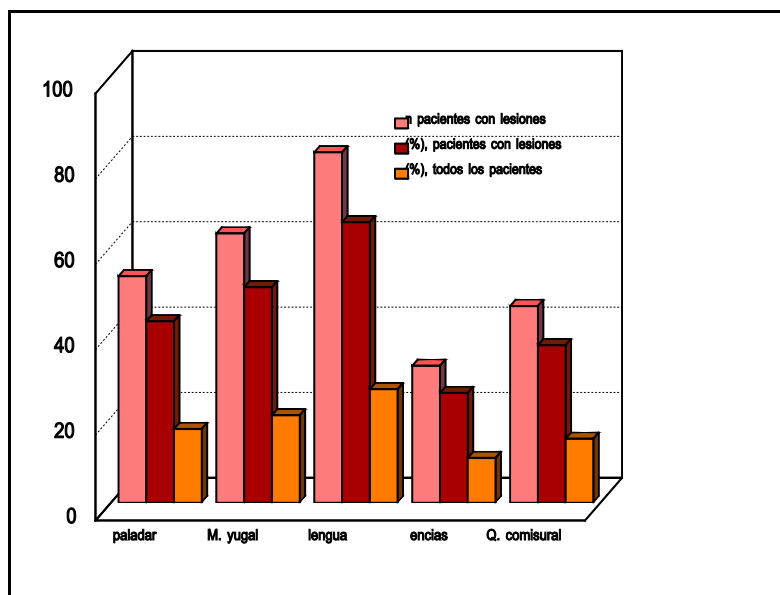
Ilustr. 10 Presencia de lesiones de candidiasis en relación al tratamiento antirretroviral y a la categoría clínica del CDC.

4.5. Frecuencia de lesiones de candidiasis en las diferentes zonas de la mucosa oral.

El **64.8%** de los pacientes presentaron lesiones de candidiasis oral en más de una localización. La **lengua** fue la localización que más frecuentemente presentó lesiones de candidiasis. La presentaron 82 pacientes, lo que corresponde al 26,5% de la muestra y al 65.6% de los pacientes que presentaban candidiasis.(tabla 11, Ils.12)

Tabla 14. Frecuencia de lesiones en las diferentes zonas de la mucosa oral..

	Nº PACIENTES CON LESIONES	(%), PAC. CON LESIONES n=125	(%) TODOS LOS PACIENTES, n=309
PALADAR	53	42.4%	17.2%
MUCOSA YUGAL	63	50.4%	20.4%
LENGUA	82	65.6%	26.5%
ENCIAS	32	25.6%	10.4%
QUEILITIS COMISURAL	46	36.8%	14.9%



Ilustr. 11 Presencia de lesiones en las distintas localizaciones de la mucosa oral.

La **mucosa yugal**, fue la segunda localización en frecuencia de presentación de lesiones de candidiasis. Fueron 63 los pacientes con lesión de candidiasis en mucosa yugal, que se correspondía con un 20.4% de la muestra, y al 50.4% de los pacientes con lesiones.

Lesión en el **paladar** presentaron 53 pacientes, que representan un 17.2% del total de la muestra, y un 42.4% de los que presentaban candidiasis.

La afectación comisural, la cuarta en frecuencia, la presentaron 46 pacientes, el 14.9% de la muestra y el 36.8% los pacientes con lesiones.

En las **encías** presentaban lesiones 32 pacientes, el 10.4% de la muestra y el 25.6% de los pacientes con lesión candidiasica (tabla 14).

4.5.1 Frecuencia de lesiones en las distintas zonas de la mucosa bucal en relación a la categoría de recuento de linfocitos CD4.

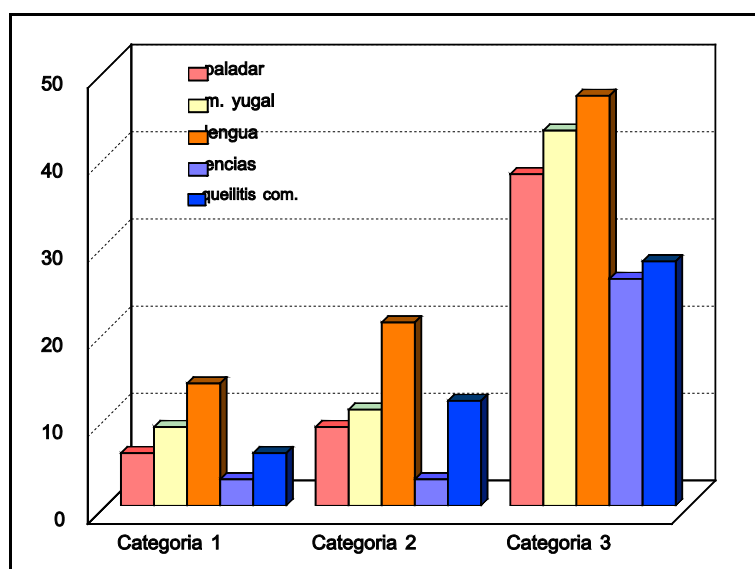
En la tabla 15 e ilustración 11 se muestra la presencia de lesiones en las distintas zonas de la mucosa oral en relación al rango de recuento de linfocitos CD4.

Categoría 1 (CD4 > 500). La lengua fue la localización más frecuente en todas las categorías de recuento de linfocitos CD4. Presentaron lesiones en esta localización 14 pacientes de la categoría 1, el 23%. En la *mucosa yugal* presentaban lesiones 9 pacientes, el 14.8% de los de la categoría. Tenían *queilitis comisural* 6 pacientes (9.8%) y en las *encías* 3 pacientes (4.9%).

Categoría 2 (CD4: 200-500). Tenían lesiones en la *lengua* 21 pacientes (18.4%). En la *mucosa yugal* presentaban lesiones de candidiasis 11 pacientes (9.6%). *Queilitis comisural* 12 (10.5%), en el *paladar* 9 (7.9%) de los pacientes, y en las *encías* 3 (2.6%).

Tabla 15. Frecuencia de lesiones en las distintas zonas de la mucosa bucal en relación a la categoría de rango de CD4.

	Categoría 1 (CD4 > 500) n=61	Categoría 2 (CD4: 200-500) n=114	Categoría 3 (CD4 < 200) n=134
PALADAR	6 (9.8%)	9 (7.9%)	38 (28.4%)
MUCOSA YUGAL	9 (14.8%)	11 (9.6%)	43 (32.1%)
LENGUA	14 (23%)	21 (18.4%)	47 (35.1%)
ENCÍAS	3 (4.9%)	3 (2.6%)	26 (19.4%)
QUEILITIS COMISURAL	6 (9.8%)	12 (10.5%)	28 (20.9%)



Ilustr. 12 Frecuencia de lesiones en las distintas zonas de la mucosa bucal en relación al recuento de CD4.

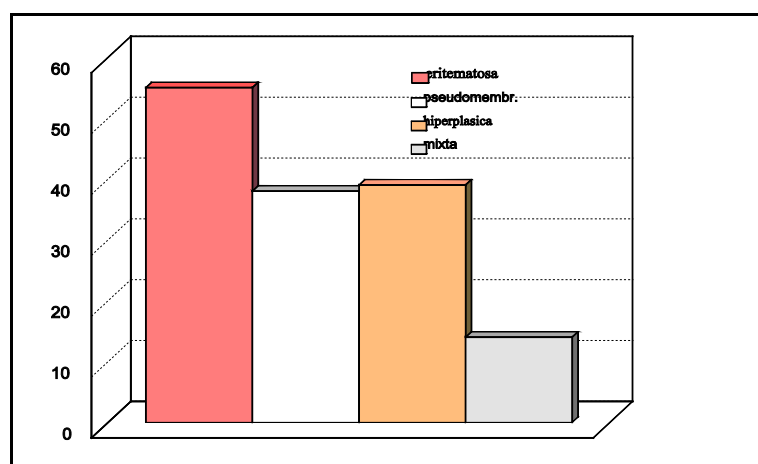
Categoría 3 (CD4 < 200). De los pacientes incluidos en esta categoría 47, el 35.1%, mostraron lesiones en la *lengua*. En la *mucosa yugal* 43 pacientes, el 32.1%. En el *paladar* 38 (28.4%). Mostraban *queilitis comisural* 28, el 20.9%. En las *encías*, presentaban lesiones 26 pacientes, el 16.4%.

4.6.Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis oral.

La *candidiasis eritematosa* fue la mas frecuente de las variantes de candidiasis oral. La presentaron 55 pacientes, lo que corresponde al 17.7% del total de la muestra y al 44% de los pacientes que presentaron lesiones de candidiasis. (tabla 16, IIs. 13)

Tabla 16. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis oral

	Nº DE PACIENTES CON LA VARIANTE DE LESION:	(%), PACIENTES CON LESIONES n= 125	(%), DE TODOS LOS PACIENTES n= 309
ERITEMATOSA	55	44%	17.7%
PSEUDOMEMBRANOSA	38	30.4%	12.29%
HIPERPLASICA	39	31.2%	12.62%
MIXTA	14	11.2%	4.53%



Ilustr. 13 Frecuencia de las distintas variantes de candidiasis oral.

Candidiasis hiperplásica, la presentaron 39 pacientes, el 12.62% de la muestra y el 31.2% de los pacientes con lesiones.

Candidiasis pseudomembranosa la mostraron 38 pacientes, que se corresponde con el 12.29% de los pacientes de la muestra, y con el 30.4% de los pacientes con lesiones.

Tenían lesión *mixta* 14 pacientes, el 4.53% de la muestra y 11.2% de los pacientes con lesiones. (Tabla 3).

4.6.1. Frecuencia de las variantes de la candidiasis oral en relación a la categoría de recuento de linfocitos CD4. (tabla 17, Ils.14).

Tabla 17. Frecuencia de las variantes de candidiasis oral en relación a la categoría de rango de CD4.

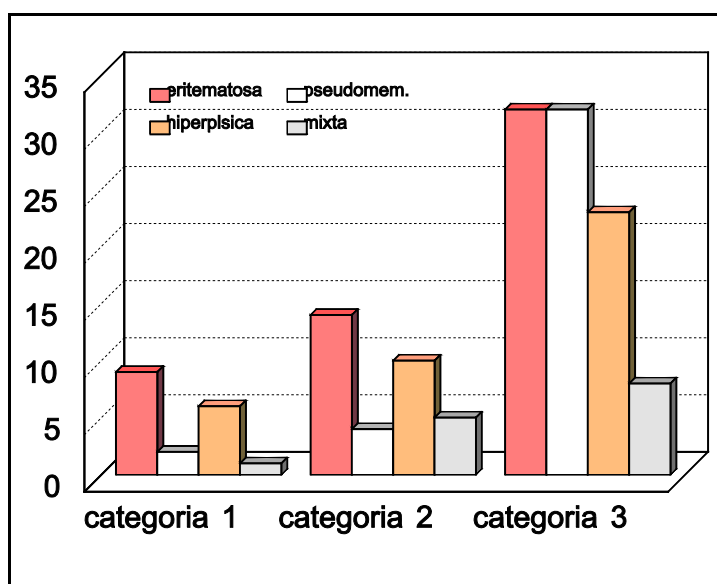
	Categoría 1 (CD4 > 500) n=61	Categoría 2 (CD4: 200-500) n=114	Categoría 3 (CD4 < 200) n=134
ERITEMATOSA	9 (14.75%)	14 (12.28%)	32 (23.88%)
PSEUDOMEMBRANOSA	2 (3.20%)	4 (3.50%)	32 (23.88%)
HIPERPLÁSICA	6 (9.80%)	10 (8.77%)	23 (17.16%)
MIXTA	1 (1.63%)	5 (4.38%)	8 (5.97%)

Categoría 1 (CD4 > 500). En los 61 pacientes incluidos en esta categoría, la *variante eritematosa* fue la más frecuente, la presentaron 9 pacientes, el 14.75%. *Candidiasis hiperplásica*, 6 pacientes el 9.80%. Mostraron lesiones *pseudomembranosas*, 2 pacientes (3.2%). Y lesión *mixta* 1 paciente (1.63%).

Categoría 2 (CD4: 200-500). De los 114 pacientes incluidos en esta categoría, presentaban *candidiasis eritematosa*, 14 pacientes

(12.28%). La variante *hiperplásica*, 10 pacientes (8.77%). Se encontraron lesiones *pseudomembranosas* en 4 pacientes (3.5%). Y lesión *mixta* 5 pacientes (4.38%).

Categoría 3 (CD4 < 200). De los 134 pacientes que se incluyeron en esta categoría, 32 mostraron lesiones *eritematosas* (23.88%), e igual número de pacientes 32 (23.88%), presentaron lesiones *pseudomembranosas*. La variante *hiperplásica* la presentaron 23 pacientes (17.6%) y lesiones *mixtas* 8 (5.97%).(Tabla 4)



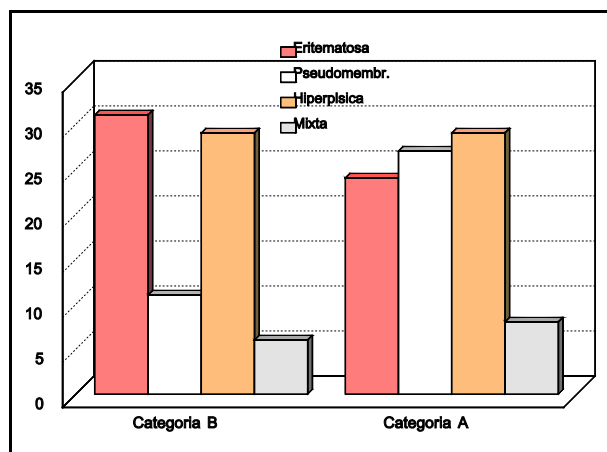
Ilustr. 14 Frecuencia de las variantes de candidiasis en relación al rango de recuento de linfocitos CD4.

4.6.2. Frecuencia de las variantes de candidiasis oral en relación a la categorías clínicas del CDC.

Atendiendo a la categoría clínica, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías B y C en la frecuencia de lesiones de las variantes eritematosa, hiperplásica y mixta. Pero la variante pseudomembranosa era significativamente más frecuente en la categoría C ($p < 0.0011$). (tabla 18, Ils. 15)

Tabla 18. Relación de las variantes de candidiasis con la categoría clínica de CDC.

	Categoría B n= 99	Categoría C n=89
ERITEMATOSA	31 (31.3%)	24 (26.9%)
PSEUDOMEMBRANOSA	11 (11.1%)	27 (30.3%)
HIPERPLASICA	29 (29.9%)	29 (32.5%)
MIXTA	6 (6%)	8 (8.9%)



Ilustr. 15 Frecuencia de las variantes de candidiasis oral en relación a la categoría clínica de la clasificación del CDC.

En la *categoría B*, 99 pacientes presentaron lesiones de candidiasis oral, la variante más frecuente fue la *eritematosa*, que la presentaron 31 pacientes (31.3%). Exhibían lesiones *hiperplásicas* 29 pacientes, el 29.9%. Mostraron la variante *pseudomembranosa* 11 pacientes (11.1%), y lesiones *mixtas* 6 (6%).

De la *categoría C*, pacientes con criterios clínicos de SIDA, presentaron lesiones de candidiasis oral 99 pacientes. Mostraron lesiones *hiperplásicas* 29 pacientes, el 32,5% de los que presentaban candidiasis. Tenían lesiones de candidiasis *pseudomembranosa* 27 pacientes, el 30.3%. Con lesiones *eritematosas* se encontraron 24 pacientes (26.9%), y lesiones *mixtas* en 8 pacientes (8.9%). La más frecuente fue la variante *hiperplásica*, aunque la diferencia no era significativa respecto a las variantes *eritematosa* y *pseudomembranosa*.(tabla 18)

4.7. Frecuencia de las variantes de candidiasis oral en las distintas zonas de la mucosa oral.

En el *paladar* presentaron lesiones de candidiasis 53 pacientes, la variante más frecuente fue la *eritematosa*, que la presentaban 31 pacientes, el 58,5%. Le seguía en frecuencia la variante *pseudomembranosa*, que la mostraron 14 pacientes (26.4%). La variante *hiperplásica* se presentó en 6 pacientes (11.3%) y tenían lesión *mixta* 2 pacientes (3.8%). (Ils. 16, tabla 19)

Tabla 19. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis en **paladar** en relación a la categoría de rango de recuento de CD4.

PALADAR	ERITEMATOSA	PSEUDOMEMBRANOSA	HIPERPLASICA	MIXTA
Categoría 1 (CD4> 500) n= 6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0
Categoría 2 (CD4:200-500) n= 9	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
Categoría 3 (CD4< 200) n= 38	19 (50.0%)	12 (31.6%)	5 (13.2%)	2 (5.3%)

En la *mucosa yugal* la variante de candidiasis más frecuente fue la *pseudomembranosa*, que aparecía en 27 pacientes, el 42.9% de los 63 que mostraron lesiones en esta localización. La segunda en frecuencia fue la variante *eritematosa* que la presentaban 21 pacientes, el 33.3%. Lesiones de tipo *hiperplásica* se presentaron en 14 pacientes (22.2%) y lesión *mixta* sólo un paciente (1.6%). (Tabla 20, Ils. 17)

Tabla 20. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis en **mucosa yugal** en relación a la categoría de rango de recuento de CD4.

M. YUGAL	ERITEMATOS A	PSEUDOMEM BRANOSA	HIPERPLASIC A	MIXTA
Categoría 1 (CD4> 500) n= 9	6 (66.7%)	0	3 (33.3%)	0
Categoría 2 (CD4:200- 500) n= 11	5 (45.5%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	0
Categoría 3 (CD4<200) n= 43	10 (23.3%)	24 (55.8%)	8 (18.6%)	1 (2.3%)

En la *lengua* las variantes *eritematosa* e *hiperplásica* se presentaron con igual frecuencia, de los 82 pacientes que mostraron lesiones en esta localización, 26 presentaron lesiones eritematosas y otros 26 hiperplásicas, un 31.7% cada variante. La variante *pseudomembranosa* se observó en 18 pacientes, el 22%, y 12 (14.6%) tenían lesión *mixta*. (tabla 21, Ils.18)

Tabla 21. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis en **lengua** en relación a la categoría de rango de recuento de CD4.

LENGUA	ERITEMATOSA	PSEUDOMEMB RANOSA	HIPERPLASICA	MIXTA
Categoría 1 (CD4> 500) n= 14	7 (50.0%)	1 (7.1%)	5 (35.7%)	1 (7.1%)
Categoría 2 (CD4:200-500) n= 21	6 (28.6%)	1 (4.8%)	9 (42.9%)	5 (23.8%)
Categoría 3 (CD4< 200) n= 47	13 (27.7%)	16 (34.4%)	12 (25.5%)	6 (12.8%)

Las *encías* presentaban lesiones de candidiasis en 32 pacientes, en los que la variante más frecuente fue la *pseudomembranosa*, que la mostraron 17 pacientes, el 53,1%. La variante *eritematosa* se encontró en 11 pacientes (34.4%) y la *hiperplásica* 4 (12.5%).

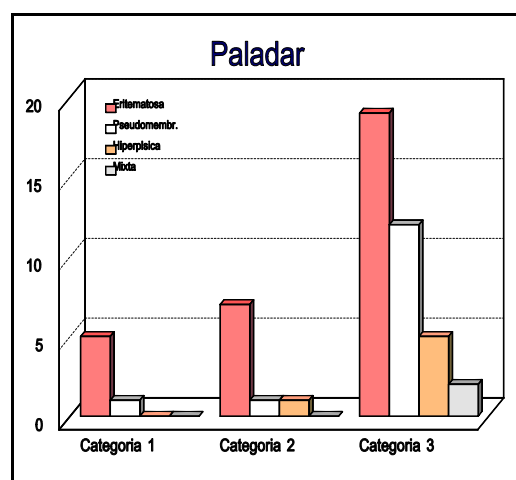
Tabla 22. Frecuencia de las diferentes variantes de candidiasis en **encías** en relación a la categoría de rango de CD4.

ENCÍAS	ERITEMATOS A	PSEUDOMEM BRANOSA	HIPERPLASI CA	MIXTA
Categoría 1 (CD4> 500) n= 3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0
Categoría 2 (CD4: 200-500) n= 3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0
Categoría 3 (CD4< 200) n= 26	8 (30.8%)	15 (57.7%)	3 (11.5%)	0

4.7.1. Frecuencia de las variantes de candidiasis oral en las distintas zonas de la mucosa bucal, en relación a la categoría de rango de recuento de linfocitos CD4.

En las tablas 19, 20, 21 y 22, y en las ilustraciones 16, 17, 18, y 19, se muestra la frecuencia de las variantes de candidiasis en cada una de las zonas de la mucosa bucal y en relación a las 3 categorías de recuento de linfocitos CD4.

Podemos observar que en el **paladar** la variante de candidiasis más frecuente es la *eritematosa* en las tres categorías. En la *categoría 1* presentaron lesiones en el paladar 6 pacientes, de los cuales en 5 era *eritematosa* (83.3%), y en un paciente *pseudomembranosa*. En la *categoría 2* eran 9 los pacientes que mostraron lesiones de candidiasis en el paladar, de los que 7 (77.8%) tenía lesiones *eritematosas*, uno de la variantes *pseudomembranosa* y uno de la variante *hiperplásica*. En la *categoría 3*, la variante

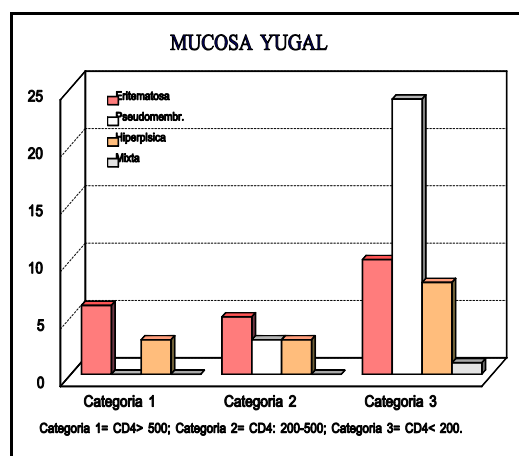


Ilustr. 16

eritematosa seguía siendo la más frecuente, la presentaron 19 (50%) de los 38 pacientes con lesión en el paladar, pero se aprecia un aumento en la prevalencia de lesiones *pseudomembranosas*, 12 (31.6%), e *hiperplásicas*, 5 (13.2%).(Tabla 19)

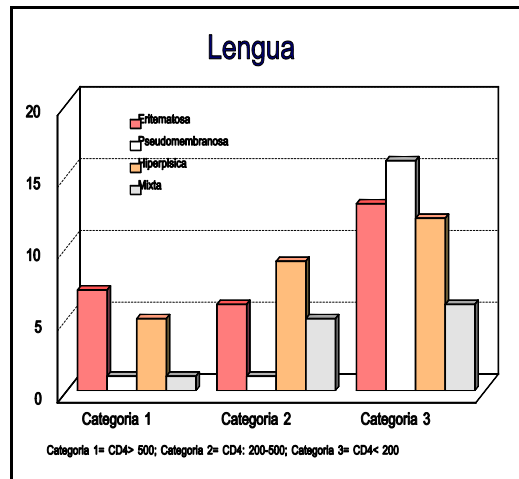
En **mucosa yugal** la variante de candidiasis más frecuente era la *pseudomembranosa*. Pero en los que presentaron lesiones en esta localización de las categorías 1 y 2, la variante más frecuente era la *eritematosa*. En la *categoría 1*, mostraban lesiones 9 pacientes, de los cuales 6 tenían lesión *eritematosa* (66.7%), 3 (33.3%) *hiperplásica* y ninguno *pseudomembranosa*. De la *categoría 2*, 11 pacientes presentaban lesiones de candidiasis en mucosa yugal, 5 (45.5%) tenían lesiones *eritematosas*, 3 (27.3%) *pseudomembranosa* y 3 (27.3%) *hiperplásicas*.

Eran 43 los pacientes de la *categoría 3* que tenían lesiones en la mucosa yugal, en estos la variante *pseudomembranosa* fue la más frecuente, presentándola 24 pacientes (55.8%). La variante *eritematosa* la presentaban 10 pacientes (23.3%), la variante *hiperplásica* 8 (18.6%) y uno (2.3%) *mixta*.(tabla 20)



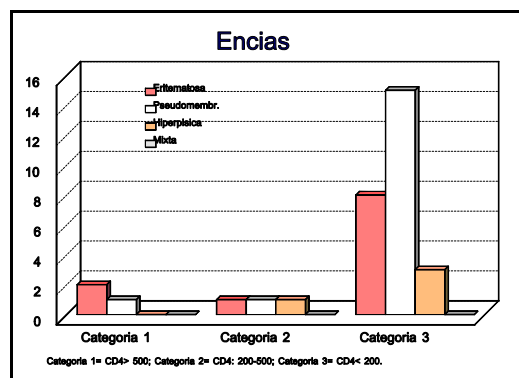
Ilustr. 17

En la **lengua** las variantes *eritematosa* e *hiperplásica* eran globalmente las más prevalentes, presentándose con la misma frecuencia. Pero si observamos la distribución en categorías por recuento de CD4, podemos observar, que en nuestra muestra, la variante *eritematosa* es la más frecuente en la *categoría 1*, la variante *hiperplásica* en la *categoría 2*, y la *pseudomembranosa* en la *categoría 3*. En la *categoría 1*, 14 pacientes presentaron lesiones en la lengua, 7 tenían lesiones *eritematosas* (50%), 5 *hiperplásicas* (35.7%), uno *pseudomembranosa* (7.1%) y uno *mixta* (7.1%). En la *categoría 2*, 21 pacientes presentaron lesiones, 9 *hiperplásica* (42.9%), 6 *eritematosa* (28.6%), 5 *mixta* (23.8%) y uno *pseudomembranosa* (4.8%). De la *categoría 3*, 47 pacientes tenían lesiones en la lengua, 16 (34.4%) *pseudomembranosa*, 13 *eritematosa* (27.7%), 12 *hiperplásica* (25.5%) y 6 *mixta* (12.8%).(Tabla 20)



Ilustr. 18

En las **encías**, la mayoría de los pacientes que presentaban lesiones de candidiasis pertenecían a la *categoría 3*, siendo la variante más frecuente la *pseudomembranosa*. De la *categoría 1*, 3 pacientes tenían lesiones de candidiasis en las encías, 2 *eritematosa* y uno *pseudomembranosa*. En la *categoría 2*, presentaron lesiones en las encías 3 pacientes, uno de cada una de las variantes, *eritematosa*, *pseudomembranosa* e *hiperplásica*. De la *categoría 3*, presentaron lesiones en las encías 26 pacientes, 15 *pseudomembranosa* (57.7%), 8 *eritematosa* (30.8%), y 3 *hiperplásica* (11.5%).(Tabla 21)



Ilustr. 19

4.8. Tratamiento antimicótico.

De los 309 pacientes de la muestra, 61 (19.7%) estaban tomando medicación antimicótica. De los cuales 20 (6.5%) habían sido diagnosticados de candidiasis oral anteriormente y estaban en tratamiento de la misma. Recibían tratamiento profiláctico de la recidiva, 41 pacientes (13.3%) que habían padecido episodios de candidiasis oral con anterioridad.

De los 20 pacientes que estaban en tratamiento de candidiasis oral previamente diagnosticada, 14 (70%) lo estaban con *fluconazol*, a dosis de 100 mgrs. a 200 mgrs. diarios. En tratamiento con *nistatina* tópica estaban 5 (25%) pacientes. Un paciente estaba en tratamiento con *anfotericina B* intravenosa, que se le administraba diariamente en el Hospital de Día, ya que presentaba una severa candidiasis orofaríngea que no respondía al tratamiento convencional. A pesar del tratamiento, 17 (85%) de estos pacientes mostraban lesiones de candidiasis en el momento de la exploración. De los que recibían *fluconazol*, 11 (78.6%) presentaban lesiones de candidiasis y sólo 3 (21.4%) no. Los 5 pacientes en tratamiento con *nistatina* seguían mostrando lesiones candidiásicas. Así como el paciente en tratamiento con *anfotericina B*.

Tabla 23. Fármacos usado en el tratamiento de candidiasis oral.

NISTATINA TOPICA	5	25%
FLUCONAZOL	14	70%
ANFOTERICINA B	1	5%
TOTAL	20	100%

De los 41 pacientes que recibían profilaxis antifúngica, 22 (55%) tomaban *fluconazol*, 14 (35%) *nistatina* tópica, 2 (5%) *itraconazol*, uno (2.5%) *anfotericina B* y uno (2.5%) *itraconazol*.

De estos 41 que recibían tratamiento profiláctico, presentaban lesiones en el momento de la exploración 28 pacientes (68.3%), y 13 (31.7%) no presentaban lesiones.

Tabla 24. Fármacos usados en el tratamiento profiláctico,

NISTATINA TOPICA	14	35%
ANFOTERICINA	1	2.5%
KETOCONAZOL	1	2.5%
FLUCONAZOL	22	55%
ITRACONAZOL	2	5%

De los 22 pacientes que tomaban *fluconazol* profiláctico, 15 (68.2%) tenían lesiones de candidiasis. De los 14 pacientes en tratamiento profiláctico con *nistatina* tópica, 9 (64%) presentaban lesiones de candidiasis. Igualmente, los dos pacientes que recibían *itraconazol*, y él que tomaba *ketoconazol*, presentaron lesiones de candidiasis oral.

Tabla 25. Presencia de lesiones de candidiasis en los pacientes que recibían tratamiento profiláctico antimicótico

TRATAMIENTO PROFILACTICO	Nº,PACIENTES CON LESIONES	
NISTATINA n= 14	9	64.3%
FLUCONAZOL n= 22	15	68.2%
KETOCONAZOL n=1	1	100%
ITRACONAZOL n= 2	2	100%
ANFOTERICINA B n= 1	0	

Discusión

Hemos estudiado una muestra de 309 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con características de edad, sexo y práctica de riesgo para la infección por VIH similares a las de las personas recogidas como casos de SIDA en el Registro Andaluz (7) y Registro Nacional de SIDA (6). La mayoría de los trabajos sobre la candidiasis oral en pacientes con infección por VIH publicados en la literatura internacional esta realizados con pacientes con practicas de riesgo distintas a las de la población española afecta de infección por VIH. Samaranayake (29) en febrero de 1992 publica una revisión de 22 trabajos sobre candidiasis oral publicados hasta entonces. Presentaban características parecidas a las de la población española con infección VIH, mayoritariamente compuesta por adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), sólo dos trabajos llevados a cabo en Italia y presentados por Ficarra y cols en 1988 (66) y por el mismo grupo en 1990 (67). El también italiano Moniaci (56), publicó en noviembre de 1990 un trabajo sobre la prevalencia de lesiones orales en 737 pacientes con infección VIH, la mayoría de ellos ADVP.

Nuestros pacientes se distribuían en a todas las categorías clínicas y de recuento de linfocitos CD4 de la clasificación de los CDC de 1993 (89-c). Se distribuían en una proporción similar entre pacientes asintomáticos (categoría A, 117 pacientes) y sintomáticos, con criterios de SIDA o no (categorías B y C, 122 pacientes). En cuanto al recuento de linfocitos, encontramos una muestra representativa de las tres categorías: 61 pacientes en la categoría 1 (linfocitos CD4 mayor o igual a 500/dl), 114 en la categoría 2 (linfocitos CD4 entre 200 y 500/dl) y 134 en la categoría 3 (linfocitos CD4 menor o igual a 200/dl).

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de lesiones de candidiasis oral del **40,5** %. En los trabajos consultados la prevalencia varía considerablemente. Unos la encontraban baja como Feigal y cols (68) en 1988, en 315 pacientes seropositivos para el VIH, el 85% homosexuales, encuentra una prevalencia de candidiasis oral del 12%. Melnick (69) en 1988 estudia 120 pacientes homosexuales seropositivos para VIH, encontrando un 13% de pacientes con lesiones de candidiasis oral. Sinicco (70) y cols., en 1988 estudian 327 pacientes italianos con infección por VIH, el 85% de ellos ADVP, encontrando una prevalencia de lesiones de candidiasis oral del 13%. Kolokotronis y cols (51). publicaron en julio de 1994 un estudio en 43 pacientes con infección por VIH, encontrando una lesiones de candidiasis oral en el 18.6%

Otros autores encuentra una prevalencia media, Reichart (71) estudia 110 pacientes, el 76% homosexuales y bisexuales, en todos los estadios de la enfermedad encontrando que el 35% presentaban lesiones de candidiasis oral. El ya mencionado grupo de Ficarra, en su trabajo de 1988 (66), con 217 pacientes con SIDA o enfermedad avanzada por VIH, con características similares a las de nuestros pacientes (el 76% ADVP) encuentra un 57% de prevalencia, y en su trabajo de 1990 (67) un 41%. Schulten y cols.(72) en 75 pacientes seropositivos (76% homsexuales), hallan lesiones en el 52% de los pacientes. Felix (73) en 1994 en 121 pacientes seropositivos, atendidos en una clínica dental en Edimburgo, encuentra el 57.4% de pacientes con lesiones de candidiasis oral.

En otros trabajos los autores encuentran una prevalencia mucho mayor, Phelan (74) en 103 pacientes homosexuales con SIDA, encuentra un 93% con candidiasis oral. Tukutuku (75) en 83 pacientes seropositivos ingresados en un hospital de Zaire encuentra un 93% que presentan lesiones de candidiasis oral.

En la revisión de Samaranayake (29), donde analiza 22 trabajos publicados hasta 1990, la media de frecuencia de lesiones de candidiasis, ponderada según el número de sujetos en cada estudio es del 36.5%. Mientras que la media y mediana simples son de un 47.7% y del 43% respectivamente.

Estas diferencias en la prevalencia de lesiones de candidiasis oral en los trabajos citados, puede deberse a varias causas. Los criterios de selección de los pacientes es una de las causas principales de variación de los estudios. Algunos autores no definen los criterios de selección, particularmente el estadio de la

enfermedad, y categorizan a todos los sujetos incluidos como VIH seropositivos. En segundo lugar los criterios clínicos usados en el diagnóstico pueden ser diferentes de un país o de un centro a otro. En nuestro trabajo hemos seguido los criterios de la Conferencia de Consenso entre expertos que tuvo lugar en Londres en 1992 (37), pero incluyendo la forma hiperplásica y la queilitis comisural. Otras causas de diferencia en la frecuencia de lesiones orales de candidiasis, pueden ser las características de la población estudiada: prácticas de riesgo, hábitos tóxicos higiene, etc. En la mayoría de los trabajos que hemos revisado, la muestra estaba compuesta por pacientes homosexuales o heterosexuales en Estados Unidos y países del Norte de Europa. Nuestra muestra está compuesta por un 69.9% de ADVP, y un 13,6% de homosexual y heterosexuales respectivamente, como práctica de riesgo para la infección VIH, que se corresponde con la frecuencia de las distintas prácticas de riesgo en nuestra población (6, 7-c).

En nuestra muestra la frecuencia de aislamiento de especies de *Candida*, en la cavidad oral, fue del 59.9% de 307 pacientes. De los cuales el 44% no mostraba ni había tenido signos de candidiasis oral.

Las especies de *Candida* pueden ser comensales normales de la mucosa oral. Odds (29-2) en 1988 recopiló y analizó gran parte de la literatura publicada hasta entonces acerca de la presencia de *Candidas* la cavidad oral. En adultos normales encuentra que la frecuencia de portadores de *Candida* iba desde el 2% al 69%, según los diferentes trabajos, con una media ponderada de 16.9%.

En pacientes con infección por VIH, Torssander (12-2) en 99 homosexuales con infección VIH encuentra una frecuencia de aislamiento de *Candida* del 77.8%, de los cuales el 49.1% no presentaban signos de candidiasis. Hamilton (30-2) encuentra colonización de la lengua por *Candida* en el 16.2% de 76 pacientes con infección VIH. Fetter (15-2) en 261 pacientes con infección por VIH sin evidencia de lesiones de candidiasis, encuentra un 24% de pacientes en los que se aislan *Candidas*. Félix (16-2) las aísla en la mucosa oral del 93% de 121 pacientes VIH positivos, el 52% de los cuales presentaban lesiones de candidiasis.

En relación al recuento de linfocitos, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencia significativa en la frecuencia de cultivos positivos a *Candida* entre los pacientes con recuento superior a 500/dl y aquellos con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 500/dl, con una frecuencia de cultivos positivos del 55% y 55.8% respectivamente. Encontramos una mayor frecuencia de cultivos positivos en el grupo de pacientes con linfocitos CD4 inferior a 200/dl (un 65.7%) pero que no es estadísticamente significativa. En los estudios de Torssander(12-2) y Tylanda (24-2) no encontraron asociación significativa entre los niveles de CD4 y la colonización por *Candida*. Fetter (15-2) y Felix (16-2) encuentran una frecuencia de colonización por *Candida* significativamente más frecuente en pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a 200. De Bernardis y cols (37-2). en 337 pacientes italianos con infección por VIH, aísla *Candida* en el 49% de los sujetos, no encuentra diferencias significativas entre los pacientes en estadio asintomático de la infección por VIH y aquellos con linfadenopatías (grupo III de la clasificación del CDC de 1987), y encuentra una mayor frecuencia de cultivos positivos de *Candida* en aquellos con enfermedad por VIH sintomática (grupo IV de la antigua clasificación del CDC de 1987). Esta divergencia pueden deberse a las diferencias entre las poblaciones estudiadas y a los criterios de selección.

En nuestro estudio la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia ha sido *C. albicans*, que se identificó en el 94.56% de los cultivos positivos. Sólo en 10 muestra se aislaron especies distintas de *C. albicans*, en 4 *C. krusei*, en 3 *C. tropicalis*, en 3 *C. glabrata* en 1 *S. cerevisiae* y en 4 no pudimos identificar la especie. En la mayoría de los trabajos consultados *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada, siendo prácticamente anecdótico el aislamiento de otras

especies (29-2). Recientemente se ha publicado el aislamiento de especies distintas de *C. albicans* con baja susceptibilidad a los antifúngicos azoles en otros pacientes inmunocomprometidos (31-2). Powderly (32-2), en 142 cultivos positivos a *Candida* de pacientes con seropositivos para VIH y candidiasis orofaríngea, encuentra cifras similares a las nuestras, con un 5% de especies aisladas distintas de *C. albicans*. Franker (36-2) estudia a 54 pacientes en los que aísla especies de *Candida* en 41, el 81% *C. albicans*, 3 casos de *C. Stellatoidea* y un solo caso de *C. paratropicalis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *Saccharomyces cerevisiae*.

De los 125 pacientes en los que encontramos lesiones de candidiasis, sólo 14 (1.2%) presentaron cultivos negativos y no estaban en tratamiento antifúngico. Estas cifras son similares o inferiores a las de otros autores. Así Syrjänen (13-2) del 41 pacientes con infección por VIH y lesiones características de candidiasis, en 5 (12%) los cultivos fueron negativos.

Hemos encontrado que la presencia de lesiones de candidiasis es mucho más frecuente en los pacientes con recuento de linfocitos menor de 200/dl, con un riesgo relativo de padecer candidiasis 3 veces mayor que el de aquellos pacientes seropositivos para la infección por VIH con recuento de linfocitos CD4 mayor de 200/dl ($p < 0.000003$). Entre los pacientes con recuento mayor de 500/dl y los que presentan recuento entre 200 y 500/dl, no hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de lesiones de candidiasis oral.

En el curso de la infección crónica por VIH se produce, a lo largo de años, un declinar progresivo del recuento de linfocitos CD4. Cuando el número de células está por debajo de 500/dl, habitualmente se inicia el tratamiento antirretroviral (33-2). El riesgo de muerte o de desarrollar infecciones oportunistas serias, se incrementa notablemente cuando el recuento de linfocitos CD4 baja de 200/dl (34,35-2).

En la mayoría de los trabajos que tienen en cuenta el recuento de linfocitos CD4, encuentran igualmente una mayor prevalencia de lesiones de candidiasis en los pacientes con recuento de CD4 bajo. McCarthy (17-2) encuentra un incremento, estadísticamente significativo, de candidiasis oral en pacientes con recuento de CD4 menor de 300 células/dl. Barr y cols. (20-2) estudian 102 pacientes homosexuales o bisexuales seropositivos para VIH, y aprecia en los pacientes con recuento de CD4 entre 200 y 399 células/dl un riesgo de padecer candidiasis oral 6 veces superior, y en los pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200/dl 23 veces superior, que aquellos con cifras de linfocitos CD4 superiores a 400/dl. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con recuento de CD4 superior a 500/dl y el de pacientes con recuento de CD4 entre 200 y 499 CD4/dl, en nuestro estudio el riesgo de padecer candidiasis oral en los pacientes con menos de 200 CD4/dl era 3 veces superior al de los otros grupos, mucho menor que el descrito por Barr. Imam (18-2) estudia 66 mujeres seropositivas para el VIH y describe que la candidiasis orofaríngea ocurre con más frecuencia cuando el recuento de linfocitos CD4 es menor de 300/dl. Mandel y Barr (38-2) en 78 sujetos homosexual y bisexuales hallan una relación inversa entre los niveles de linfocitos CD4 y la presencia de candidiasis oral. Lifson y cols. (21-2) en un estudio prospectivo con 80 pacientes homosexuales seropositivos seguidos durante 7 años encuentran que el primer episodio de candidiasis ocurrían cuando los pacientes tenían un recuento de linfocitos CD4 con una media de 391/dl. Kolokotronis (22-2) estudia en 43 pacientes con infección VIH la relación entre la presencia de candidiasis oral y leucoplasia vellosa con el estadio de la enfermedad y el recuento de linfocitos CD4, demostrando una fuerte asociación entre la presencia de candidiasis y el recuento de CD4 inferior a 200/dl.

Sin embargo, Thompson y cols. (39-2) en un estudio con 390 pacientes, no encuentran relación significativa entre la presencia de candidiasis oral y la depleción de linfocitos CD4.

En nuestro trabajo hemos seguido el sistema de clasificación para la infección por VIH del CDC de 1993 (89-c). La candidiasis oral es uno de los criterios de inclusión en la categoría B, en la que se incluyen los pacientes que presentan o han presentado síntomas debidos a la enfermedad no pertenecientes a la categoría C (criterios de SIDA), pero relacionados con la infección por VIH. Esta clasificación tiene fines pronósticos y para la homologación de ensayos clínicos y estudios en los pacientes con infección VIH y sustituye a la clasificación de 1987 del CDC (88-c).

Hemos encontrado en nuestra muestra que presentaban lesiones de candidiasis oral el 24.4% de los pacientes clasificados, por el médico que trata al paciente habitualmente, dentro de la categoría A (pacientes asintomáticos), y por lo tanto deben ser incluidos dentro de la categoría B. La mayoría de los trabajos publicados siguen la antigua clasificación de 1987 de los CDC, en la que la candidiasis oral se incluía en el grupo IV-C2, o la clasificación en estadios Walter Reed del ejército de los EE.UU. Shulten y cols.(40-2) en 1990, estudian el impacto del examen oral en la clasificación del CDC de 1987 de sujetos con infección por VIH. Tras el examen oral, 20 pacientes (55%) inicialmente clasificado en el grupo II (asintomáticos) y 4 pacientes (36%) inicialmente clasificados en el grupo III (linfadenopatías) debieron ser recolocados dentro del grupo IV (sintomáticos), ya que en ellos se encontraron lesiones orales, mayoritariamente candidiasis. El examen oral puede tener un impacto importante en la clasificación de los sujetos con infección por VIH dentro de la clasificación del CDC, dado que esta se usa para orientar sobre el pronóstico de los pacientes y para la selección de pacientes para ensayos clínicos con terapia antirretroviral, el examen de la cavidad oral debe incluirse en el seguimiento sistemático de estos pacientes.

Como hemos comentado antes, la categoría B de la clasificación del CDC de 1993 incluye aquellos pacientes con infección por VIH que presentan síntomas relacionados con la enfermedad, pero que no están contenidos de la categoría C que incluye a los pacientes con criterios clínicos de SIDA. En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de lesiones de candidiasis oral entre ambas categorías ($p > 0.5$). No hemos hallado trabajos que comparen la frecuencia de lesiones de candidiasis entre ambas categorías, quizás debido al poco tiempo transcurrido desde la entrada en vigor de la presente clasificación. En la clasificación de 1987 del CDC ambas categorías se incluían en el grupo IV. Si son bastantes los trabajos que relacionan la presencia de lesiones de candidiasis oral en sujetos con infección por VIH con la pronta evolución a SIDA establecido (categoría C). Murray y cols (41-2) siguen prospectivamente durante 3 años a 81 pacientes con infección por VIH, de los que presentaron candidiasis oral, el 77% desarrollaron SIDA dentro de los tres años de seguimiento. Moniaci y cols. (27-2) siguen prospectivamente a 737 pacientes y encuentran, para los que presentan candidiasis oral, una probabilidad de desarrollar SIDA de 0.29 a los 15 meses, 0.52 a los 25 meses y del 0.78 a los 37 meses. En el estudio de Plettenberg (25-2) sigue prospectivamente a 29 pacientes, los que presentaron candidiasis oral desarrollaron SIDA en una mayor proporción. En el estudio de Dodd y Greenspan, en el que siguen a 169 pacientes, los pacientes con candidiasis desarrollan SIDA en un plazo de 25 meses de media. Katz y Greenspan, siguen prospectivamente a 448 pacientes con infección VIH, desde la aparición de candidiasis oral hasta la evolución a SIDA, encontrando un riesgo relativo de 7.3 para desarrollar SIDA respecto a los que no presentaron candidiasis (32).

El tratamiento de la infección por VIH hasta ahora se basa en los análogos de los nucleósidos zidovudina, didanosina y zalcitabina. El tratamiento con zidovudina aumenta la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH (159, 160-c). Los pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior

a 500/dl, asintomáticos o con síntomas menores de enfermedad, se benefician de tratamiento con zidovudina, con una menor progresión de la enfermedad (162). Como la zidovudina no erradica la infección por VIH ni produce una mejoría inmunológica importante, en los pacientes que reciben tratamiento durante un tiempo prolongado y la enfermedad progresa debe considerarse el tratamiento alternativo con didanosina o zalcitabina (173). Los criterios precisos de cuando hay que cambiar el tratamiento no han sido definidos.

Como hemos visto con anterioridad la candidiasis oral es un signo clínico de progresión a SIDA (41, 27, 25-2). No hemos encontrado trabajos que se refieran específicamente a la presencia de lesiones de candidiasis oral en relación al tratamiento antirretroviral. En los ensayos clínicos que permitieron comprobar la eficacia del tratamiento con zidovudina en pacientes previamente asintomático o con síntomas menores de enfermedad, la aparición de candidiasis se incluía dentro del denominado complejo relacionado con el SIDA (ARC) y no se daban datos sobre la aparición de candidiasis oral, como tal, en los pacientes participantes en los ensayos (162, 163, 174-c).

En nuestro trabajo hemos encontrado una menor frecuencia de lesiones de candidiasis oral en los pacientes en tratamiento antirretroviral respecto de aquellos que no lo tomaban ($p < 0.000047$).

Entre los pacientes con recuento de linfocitos CD4 superior a 500/dl no había diferencia significativa entre los que estaban en tratamiento con antirretrovirales y los que no. En este grupo eran pocos los pacientes en tratamiento ya que el criterio de inicio del mismo es presentar cifras de linfocitos CD4 inferiores a 500/dl. En los pacientes con recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 500/dl y en los que tenía recuento inferior a 200/dl, encontramos diferencia significativa en la frecuencia de lesiones orales entre los que estaban en tratamiento antirretroviral y los que no lo tomaban,

$p < 0.034$ y $p < 0.0000107$ respectivamente. En los pacientes con criterios clínicos de SIDA (categoría C de la clasificación del CDC), también encontramos una menor frecuencia de lesiones de candidiasis entre los pacientes con tratamiento antirretroviral ($p < 0.0040$). En aquellos pacientes encuadrados en la categoría clínica B de la clasificación del CDC hemos hallado mayor frecuencia de lesiones de candidiasis en los pacientes en tratamiento antirretroviral que en aquellos que no lo recibían. Creemos que esto se debe a que la presencia de candidiasis oral es uno de los criterios de inclusión en este grupo, probablemente el más frecuente en nuestra muestra, y que estos pacientes son los que inician tratamiento antirretroviral precisamente por presentar lesiones de candidiasis, signo de progresión, o por haber iniciado previamente el tratamiento y este se ha hecho ineficaz, apareciendo las lesiones de candidiasis que obliga a clasificar al paciente en la categoría B. De los datos anteriores, menor frecuencia de candidiasis en pacientes en tratamiento antirretroviral y criterios de SIDA y en los que presentan cifras de linfocitos CD4 inferiores a 500, podemos inferir que la aparición de lesiones en pacientes en tratamiento antirretroviral puede ser signo de ineficacia de éste, lo que nos debe hacer plantearnos el cambio de pauta terapéutica. Igualmente dada la frecuencia de lesiones de candidiasis oral en los pacientes con infección por VIH (40,5% en nuestra muestra), creemos que la aparición de candidiasis debe tenerse en cuenta en los estudios para valorar la eficacia de tratamientos contra la infección por VIH.

De las variantes de candidiasis oral, la más frecuente en los pacientes de nuestra muestra fué la eritematosa, que la presentaron el 17.7% de los pacientes y el 44% de los que exhibían lesiones de candidiasis. Un resultado similar se encuentra en los trabajos de Ficarra (66-3), Schulten (72-3), Ramirez (76-3), McCarthy (45) y Felix (73-3). Casariego (77-3), en 105 pacientes argentinos, encuentra el 96% de las lesiones de candidiasis oral de la variante eritematosa. Sin embargo, nuestros hallazgos difieren de los encontrados por Porter (78-3), Moniaci (56), Feigal (68) y

Laskaris (79), que encuentra una mayor frecuencia de lesiones de la variante pseudomembranosa.

La variante eritematosa fué el tipo de lesión más frecuente en los pacientes con inmunidad celular menos deprimida, sujetos con recuento de linfocitos CD4 superior a 200/dl, e igual de frecuente que la variante pseudomembranosa en aquellos pacientes con inmunidad celular más deteriorada, sujetos con recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/dl. Hasta la aparición de la infección por VIH, se estaba en la creencia de que las lesiones eritematosas eran consecuencia al desprendimiento de las placas de candidiasis pseudomembranosa, que sería la primera en aparecer (29-3). Nuestros resultados, al igual que los trabajos mencionados anteriormente, parecen demostrar que la variante eritematosa precede al tipo pseudomembranosa, que se presenta más en los pacientes más inmunodeprimidos.

La variante hiperplásica se halló en el 12.62% de los sujetos de nuestra muestra, en el 31.2% de los que presentaron lesiones de candidiasis oral. Fué la segunda en frecuencia tras la variante eritematosa y ligeramente más frecuente que la variante pseudomembranosa, que se encontró en un 30.4% de los pacientes con candidiasis oral. Reichart y cols (80) en un estudio con 110 pacientes alemanes seropositivos para la infección VIH, encuentran unas cifras similares a las nuestras con un 37% de pacientes con lesiones hiperplásticas, frecuencia que era igual a la de lesiones eritematosas y ligeramente menor a las de lesiones pseudomembranosa (40%). En una comunicación de Langford y cols.(81) la candidiasis hiperplásica fué la segunda en frecuencia encontrándose en un 20% de los sujetos. Sin embargo en otros trabajos la hallaron con una frecuencia mucho menor. En la serie de Porter (78-3), de 44 individuos británicos seropositivos, suponía un 5.5% de las lesiones. Schulten (72) la encontró en el 5% de los pacientes con candidiasis de su serie de 75 pacientes, el 79% de ellos homosexuales. Casariego (77) la describe en un 3.8% de sus pacientes. Otros autores como Ficarra (66) y Ramirez (76), ni siquiera se refieren a ella. El trabajo de Ficarra es el único realizado con una población similar a la nuestra, con un predominio de pacientes consumidores de drogas por vía parenteral.

Existe controversia acerca de la consideración del tipo hiperplásico como una variante de candidiasis oral por relacionarse con el consumo de tabaco y a su posible confusión con lesiones de leucoplasia de otra etiología (21, 29, 82), de hecho fué eliminada de la clasificación de 1992 (37), sin embargo en el examen histopatológico de estas lesiones se evidencia el crecimiento de hifas y pseudohifas de *Candida* que invaden el epitelio, quizás favorecido por el trauma que supone para la mucosa el humo del tabaco (82). Nosotros la hemos incluido en nuestro estudio siguiendo la clasificación de 1990 (36), considerando como criterio diagnóstico la presencia de placas blancas que no se desprende al raspado, no se corresponde con leucoplasia vellosa y los cultivos para *Candida* son positivos.

Creemos que la alta frecuencia con la que hemos encontrado lesiones de candidiasis hiperplásica en los pacientes de nuestro estudio se debe a la alta frecuencia del hábito tabáquico entre ellos, ya que el 73.6% eran fumadores.

Encontramos lesiones del tipo de candidiasis pseudomembranosa en el 12.29% de los pacientes de nuestra muestra, que correspondía al 30.4% de los pacientes con candidiasis oral. Datos similares se encuentran en los trabajos de Schiodt (83), McCarthy (45), Ramirez (76) y Langford (81). Algunos autores la encontraron con mayor frecuencia, como Reichart (80), Porter (78) y Moniaci (56). Otros autores la encuentran con una frecuencia menor a las nuestras: Schulten (72) en un 6%, Ramirez (76) (16%), Feigal (68) (5.8%) y Félix (44).

En nuestro estudio la variante pseudomembranosa aparecía con una frecuencia mucho mayor en los sujetos más inmunodeprimidos, aquellos con recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³. Así mientras que en los pacientes con recuento superior a 500/mm³ y entre 200-500/mm³ se presentó con una

frecuencia similar, del 3.2% y el 3.8% respectivamente, en aquellos con recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³ se encontró en 23% de los pacientes. Además, mientras que en los pacientes con recuento de linfocitos CD4 superior a 200/mm³ la variante pseudomembranosa se presentaba con una frecuencia 4 veces menor a la eritematosa y 3 veces menor a la hiperplásica, en los pacientes con cifras de CD4 inferiores a 200/mm³ la frecuencia era similar a la de la variante eritematosa y superior a la de la variante hiperplásica (*tabla 14****). En los pacientes que cumplen criterios de SIDA, categoría C de la clasificación del CDC, la variante pseudomembranosa se encontró con una frecuencia casi 3 veces superior a la de los pacientes de la categoría B, 11.1% versus 30.3% (*tabla 15*).

De lo anterior podemos concluir, en nuestra opinión, que la variante pseudomembranosa aparece en los pacientes más inmunodeprimidos y en estadio más avanzado de la infección por VIH y sería una forma más evolucionada de candidiasis.

Casi el 15% de los pacientes de nuestro estudio presentaron queilitis comisural. Diversos autores presentan resultados similares a los nuestros. Así Reichart (71) la encuentra en un 13% de sujetos de su estudio, Ramirez (76) en el 16%, Porter (78) la describe en el 19.4% de sus pacientes, Schulten (72) en el 23% y Casariego (77) en el 20%. Otros autores la encuentra con una frecuencia menor: Schiodt (83) en el 3%, Laskaris en un 4% (79).

También existe controversia a cerca de incluir la queilitis comisural como una variante de candidiasis oral, ya que puede deberse a causas no infecciosas como deficiencia de hierro, o a otras infecciones no micóticas como a *Staphylococcus aureus* (84). Sin embargo la infección por *Candida* es la causa más frecuente y suele responder al tratamiento antimicótico (29). En la conferencia de consenso de 1992 (37) la queilitis comisural, al igual que la variante hiperplásica, fué eliminada de la clasificación de candidiasis oral en pacientes con infección por VIH. Nosotros la hemos mantenido en nuestro estudio por la frecuencia con la que la describe diversos autores (71, 76, 78, 72, 77) y por la frecuencia con que la presentaron nuestros pacientes. En nuestra opinión la presencia de queilitis comisural en una persona joven, no portador de prótesis removible, puede hacernos sospechar en la posible infección por VIH.

Casi el 65% de nuestros pacientes presentaron lesiones de candidiasis oral en más de una localización. Nuestros datos coinciden con los de otros autores (29). Este fenómeno es común en los sujetos con infección por VIH, y se presenta infrecuentemente en individuos VIH negativos (29).

La localización más frecuentemente afecta de candidiasis en nuestro pacientes fué la lengua, en la que presentaban lesiones el 26,5% de los pacientes, que se corresponde con el 65.6% de los que mostraban candidiasis oral, seguida de la mucosa yugal en un 20.4% de los pacientes y el paladar en un 17%. Menos frecuente fué la localización en las encías que se encontró en el 10% de los pacientes y presentaban queilitis comisural casi el 15% de los pacientes. Estas proporciones son similares a las de los trabajos de la revisión de Samaranayake (29), aunque en algunos la localización más frecuente fué el paladar.

Existen, en nuestro estudio, algunas diferencias en cuanto a la variante más frecuentemente en cada localización. Así mientras en el paladar la variante más frecuente, con diferencia, fué la eritematosa (58.5%) y en la lengua las variantes eritematosa e hiperplásica eran las más frecuentes en la misma proporción (31.7% cada una), en la mucosa yugal y en las encías la variante más frecuente fue la pseudomembranosa. En la ya mencionada revisión de Samaranayake (29) los resultados son parecidos. Además pudimos apreciar que mientras en el paladar la variante eritematosa era la más frecuente en todas las categorías según el recuento de linfocitos CD4, en las demás localizaciones la variante más frecuente en los

pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a $200/\text{mm}^3$ fué la pseudomembranosa. Estas diferencias creemos que se pueden deber a algunas características distintas del epitelio del paladar respecto a las demás localizaciones.

Aunque nuestro trabajo no fué diseñado para comprobar la eficacia de los fármacos antimicóticos, hemos encontrado que de los 20 pacientes que recibían tratamiento antimicótico, 14 de ellos con fluconazol a dosis de 100 a 200 mgrs. diarios, la mayoría de ellos (85%) persistían mostrando lesiones de candidiasis. De los 41 pacientes que recibían tratamiento profiláctico con antimicótico, por presentar recurrencias de candidiasis, presentaron lesiones de candidiasis en el momento de la exploración el 68%.

Cada vez con mayor frecuencia se publican series de pacientes que presentaron candidiasis oral resistente a fluconazol y otros antimicóticos (85,86,87,88), no hemos podido, ni era nuestra intención, analizar la posible resistencia de nuestras muestras a fluconazol. No pensamos que tal proporción de pacientes muestre resistencia a los antimicóticos, aunque alguna influencia podría tener dada la reciente literatura mencionada. Es posible que los pacientes no cumplieran bien el tratamiento o las dosis no fuesen las adecuadas.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. El 40.5% de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) estudiados presentaban candidiasis oral.
2. Los pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 200/mm³ presentan con mayor frecuencia, estadísticamente significativa, candidiasis oral que aquellos con recuento de linfocitos CD4 mayor de 200/mm³.
3. Se aislaron levaduras de *Candida* mediante cultivo en la cavidad oral del 60% de los pacientes con infección por VIH estudiados. Cerca del 50% de los pacientes sin clínica de candidiasis oral eran portadores de levaduras del género *Candida*.
4. No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa de cultivos positivos para *Candida* entre los sujetos de las tres categorías de recuento de linfocitos CD4, según este sea mayor de 500 linfocitos CD4/mm³, entre 200/mm³ y 500/mm³ o menor de 200/mm³.
5. Los pacientes en tratamiento antirretroviral presentaron menos frecuencia de cultivo positivos a *Candida* que aquellos que no reciben tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa.
6. El 92.4% de los aislamientos correspondieron a la especie *Candida albicans*, el 2.17% a *Candida krusei*, el 1.63% a *Candida tropicalis* y el 2% a otras especies.
7. El 44% de las lesiones de candidiasis oral eran del tipo eritematoso, el 31.2% hiperplásico, el 30.4% pseudomembranosa y el 11,2% mixto.
8. La candidiasis oral eritematosa era el tipo más frecuente entre los pacientes con recuento de linfocitos CD4% mayor de 200/mm³. La candidiasis pseudomembranosa y la eritematosa eran las más frecuentes en los pacientes con recuento de CD4 menor de 200/mm³. La candidiasis pseudomembranosa se presenta con una frecuencia mucho mayor entre los pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 200/mm³.
9. La candidiasis hiperplásica y la pseudomembranosa eran las más frecuentes en los pacientes con criterios clínicos de SIDA.
10. La localización más frecuente de la candidiasis oral ha sido la lengua y la mucosa yugal.
11. Los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral tienen menor frecuencia de lesiones de candidiasis oral, sin importar la categoría clínica ni el nivel de CD4, con una diferencia estadísticamente significativa.
12. El 68.3% de los pacientes que recibían antifúngicos de modo profiláctico presentaban candidiasis oral.

Bibliografía

- 1 Abrams D, Goldman A, Launer C, et al. Result of a randomized open label comparison trial of ddI ddC in HIV-infected patients who are intolerant of or have failed ZDV therapy. En Abstracts y procedimientos de la IX Conferencia Internacional sobre el SIDA/IV Congreso Mundial sobre ETS. Berlin, Junio 6-11, 1993.
- 2 Alsina A, Mason M, Uphoff RA, Riggsby WS, Becker JM, Murphy D. Catheter-associated *Candida utilis* fungemia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: species verification with a molecular probe. J Clin Microbiol 1988;26:621-4.
- 3 April K, Schreiner W.: Zur Frage der Schutzwirkung des Kondoms gegen HIV- Infektionen. Schweiz. Med. Wschr., 1990; 120: 972-978.
- 4 Arguelagues, E. y cols. El VIH en homosexuales en Barcelona: epidemiología y prevalencia. Med Clin (Barc.), 1987; 88: 535-537.
- 5 Barone A, Ficarra G, Gaglioti D, Orsi A, Mazzotta F. Prevalence of oral lesions among HIV infected intravenous drug abusers and others risk groups. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 69:169-73.
- 6 Barr CE, López MR, Rua-Dobles A. et al. HIV-associated oral lesions, immunologic, virologic and salivary parameters. J Oral Pathol Med. 1992;21:295-8.
- 7 Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Montagnier L, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science. 1984; 225:63-
- 8 Blomberg J, Klase PJ.: Specificities and sensitivities of three systems for determination of antibodies to HIV by electrophoretic immunoblotting. J Clin Microbiol. 1988; 26: 106-110.
- 9 Brawner DL, Smith FO, Mori M, Nonoyama S. Adherence of *Candida albicans* to tissues from mice with genetic immunodeficiencies. Infect Immun. 1991; 3069-78.
- 10 Brawner DL, Anderson GL, Yuen KY. Serotype prevalence of *Candida albicans* from blood culture isolates. J Clin Microbiol 1992;30:149-
- 11 Brooks JR, Smith HE, Pease FB. Bacteriology of the stomach immediately following vagotomy: the growth of *Candida albicans*. Ann Surg 1974; 179:859-62.
- 12 Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990;48:61-9.
- 13 Burke DS, Brandt BOL, Redfield RR, et al. Diagnosis of HIV by immunoassay using a molecularly cloned and expressed virus envelope polypeptide. Ann Intern Med. 1987; 106: 671-676.
- 14 Buti M, y cols. Infección por HLTV-III y estudio de las poblaciones linfocitarias en 184 hemofílicos. Med. Clin. (Barc.), 1987; 88: 701-704.
- 15 Casariego Z, Cahn P, Pérez H, et al. Oral pathology in 105 HIV-reactive patients in Buenos Aires (Abstract). Presentado a la Quinta Conferencia Internacional sobre el SIDA; 1989; Montreal.
- 16 Cassone A, Simonetti N, Strippoli V. Ultrastructural changes in the wall during germ-tube formation from blastospores of *Candida albicans*. J Gen Microbiol. 1973; 77:417-26.

- 17 Castro BA, Cheng-Mayer C, Evans LA, Levy JA. HIV heterogeneity and viral pathogenesis. *AIDS*. 1988; 2: suppl 1: s17-s27.
- 18 Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: Lessons for other communities in the United States. *Science*, 1988; 239: 193.
- 19 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.
- 20 Celie PN, Reesink HW, Huisman JG. Earlier detection of HIV and second generation antibody assays. *Lancet*, 1987; i:343.
- 21 Centers for Disease Control: Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR*. 1986; 35: 334.
- 22 Centers for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1987; 36: 15.september 1990.
- 23 Clotet B. Transmisión heterosexual del VIH. *Med. Clin. (Barc.)*, 1987; 88: 721-723.
- 24 Clumeck N. Transmisión heterosexual del SIDA: no es momento de sentirse confiado. *Rev Esp Microb Clin*. 1987; 2: 205-208.
- 25 Collier AC, Coombs RW, Fishl MA, et al. Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV infection. *Ann Intern Med*. 1993; 199: 766-793.
- 26 Contreras M, Barbara JA. Routine test for HIV antigen. *Lancet*, 1987; 1:807.
- 27 Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA et al. Once-daily administration of 2',3'-dideoxyinosina (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: Result of a phase I trial. *N Eng J Med*. 1990; 322: 1304-1305.
- 28 Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in HIV infection. *N Engl J Med*. 1989; 321 (24): 1626-1631.
- 29 Cooper D, Gatell JM, Kroons S, et al. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1993; 329:297-303.
- 30 Cordonier A, Montagnier L, Emerman M. Single aminoacid changes in HIV envelope affect viral tropism and receptor binding. *Nature*. 1989; 340: 570-4.
- 31 Cranford RJ, Mitchell R, Burnett AD, et al. Who may give blood?. *Br Med J*. 1987; 294: 572.
- 32 Critchley IA, Douglas LJ. Role of glycosides as epithelial cell receptors for *Candida albicans*. *J Gen Microbiol*. 1987; 133:637-43.
- 33 Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991; 4:770-6.
- 34 Cuff CF, Packer BJ, Rogers TJ, et al. Induction of suppressor cells in vitro by *Candida albicans*. *Immunology*. 1989; 68:80-6.

- 35 Curran JW, et al. Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med.* 1984; 310: 69.
- 36 Chaves JP, Cajot A, Bille J, Glauser MP. Single-dose therapy for oral candidiasis with fluconazole in HIV-infected adults: a pilot study. *J Infect Dis* 1989; 159:806-7.
- 37 Chin J, Mann J, Piot P, Quinn T. Epidemiología internacional del SIDA. *Investigación y Ciencia*, 1988; 147: 72-80.
- 38 Dawson GJ, Heller JS, Wood CA, et al. Reliable detection of individuals seropositive for the HIV by competitive immunoassays using *Escherichia Coli*-expressed HIV structural proteins. *J. Infect. Dis.*, 1988; 157: 149-155.
- 39 De Bernardis F, Boccanera M, Rainaldi L, et al. The secretion of aspartyl proteinase, a virulence enzyme, by isolates of *Candida albicans* from the oral cavity of HIV-infected subjects. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 362-7.
- 40 De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; 1:746-8.
- 41 Delgado A. Manual SIDA; Aspectos médicos y sociales. Ed. Idepsa, 1988.
- 42 Diamond RD, Clark RA, Haudenschild CC. Damage to *Candida albicans* hyphae and pseudohyphae by the myeloperoxidase system and oxidative products of neutrophil metabolism in vitro. *J Clin Invest.* 1980; 66: 908-17.
- 43 Diamond RD, Oppenheim F, Nakagawa Y, et al. Properties of a product of *Candida albicans* hyphae and pseudohyphae that inhibits contact between the fungus and human neutrophils in vitro. *J Immunol.* 1980; 125: 2797-2804.
- 44 Diamond RD, Haudenschild CC. Monocyte-mediated serum-independent damage to hyphal and pseudohyphal forms of *Candida albicans* in vitro. *J Clin Invest.* 1981; 67:172-83.
- 45 Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, et al. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS.* 1991;5: 1339-43.
- 46 Dolin R, Amato D, Fischl MA, et al. Efficacy of didanosine (ddI) versus zidovudine (ZDV) in patients with no or <= 16 week of prior ZDV therapy, En: Abstracts y programa de la Octava Conferencia Internacional sobre el SIDA. Amsterdam, 1993.
- 47 Douglas LJ. Adhesion of *Candida albicans* to epithelial surfaces. *CRC Crit Rev Microbiol.* 1987; 15: 27-43.
- 48 Dwyer JM. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Annu Rev Med.* 1981; 32:491-7.
- 49 Edge G, Pepys J. Antibodies in different immunoglobulin classes to *Candida albicans* in allergic respiratory disease. *Clin Allergy.* 1980; 10:47-58.
- 50 Edwards J.E.Jr. *Candida* Species. En Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of infectious Disease. 4ª Ed. Churchill Livingstone. Nueva York, 1995.

- 51 EEC Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestation on the human immunodeficiency virus.- An update of the classification and diagnosis criteria of oral lesions in HIV infection. *J. Oral Pathol. Med.*, 1993, 22;289-91.
- 52 EEC Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestation on the human immunodeficiency virus.- An update of the classification and diagnosis criteria of oral lesions in HIV infection. *J. Oral Pathol. Med.*, 1991, 20;97-100.
- 53 Eglin RP, Wilkinson AR. HIV infection and pasteurization of breast milk. *Lancet*, 1987; 1: 1093.
- 54 El-Sadr W, Marmor M, Zolla-Pazner S, et al. Four year prospective study on homosexual men: Correlation of immunologic abnormalities, clinical status and serology to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1987; 155:789-793.
- 55 Erlich HA, Gelfand D, Snisky JJ. Recent advance in the polymerase chain reaction. *Science.* 1991;252:1643-51.
- 56 European Collaborative Study: Children born to women with HIV-1 infection; natural history and risk of transmission. *Lancet.* 1991; 337: 253-60.
- 57 Fauci AS. The HIV infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science.* 1989; 239: 617-22.
- 58 Feigal DW, Overby GL, Greenspan D, et al. Oral lesions and immune functions with and without HIV infection. *J Dent Res.* 1989;68:190.
- 59 Felix DH; Wray D. The prevalence of oral candidiasis in HIV-infected individuals and dental attenders in Edinburgh. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22:418-20.
- 60 Fetter A, Partisani M, Koenig H, Kremer M, Lang JM. Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV-infection: frequency and predisposing factors. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22:57-9.
- 61 Ficarra G, Gaglioti D, Barone R, et al. Oral candidiasis and hairy leukoplakia among HIV-infected IV drug abusers (Abstract). Presentado en la Cuarta Conferencia Internacional sobre el SIDA; 1988; Estocolmo.
- 62 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987; 317:185-91.
- 63 Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subject with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 727-737.
- 64 Fischl MA. Treatment of HIV Infection. En Sande MA, Volberding PA. *The Medical Management of AIDS.* 4^a Ed. W. B. Saunders, Philadelphia 1995.
- 65 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double blind, placebo-controlled trial. *N.Engl J Med.* 1987; 317:185.

- 66 Fisher RA, Bertonis JM, Meier W, et al. HIV infection is blocker in vitro by recombinant soluble CD4. *Nature*. 1988; 331: 76-8.
- 67 Fisher, MC. ¿Cuál es el riesgo de presentar SIDA asociado a transfusión de sangre?. *Pediatrics* (ed. esp.), 1987; 23: 3-6.
- 68 Follansbee SE, Busch DF, Wolfsky CB, et al. An outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982;96:705-13.
- 69 Franker CK, Lucartorto FM, Johnson BS, et al. Characterization of the mycoflora from oral mucosal surface of some HIV-infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 69:683-7.
- 70 Gilmore BJ, Retsinas EM, Lorenz JS, Hostetter MK. An iC3b receptor on *Candida albicans*: structure, function and correlates for pathogenicity. *J Infect Dis* 1988. 157:38-46.
- 71 Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1988; 318:1439-48.
- 72 Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA*. 1987; 257: 331-334.
- 73 Goedert JJ. What is safe sex?. Suggested standards linked to testing for human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1987; 316:1339.
- 74 Goldberg PK, Kozinn PJ, Wise J, et al. Incidence and significance of candiduria. *JAMA*. 1979; 241:582-4.
- 75 Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1984, 311:354-
- 76 Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JO, Polzalski. *Pneumocystis pneumonia*-Los Angeles. *MMWR* 1981;30:250-51.
- 77 Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1991; 324: 308-315.
- 78 Greenspan D, Greenspan JS, Schiodt M. *AIDS and the mouth*. Copenhagen: Munksgaard, 1990.
- 79 Hadfield TL, Smith MB, Winn RE, Rinaldi MG, Guerra C. Mycoses caused by *Candida lusitanae*. *Rev Infect Dis* 1987;9:1006-12.
- 80 Hamilton JN, Thompson SH, Sheidt MJ, et al. Correlation of subclinical candidal colonization of the dorsal tongue surface with the Walter Reed staging scheme for patients infected with HIV-1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73: 47-51.
- 81 Hansenclever HF, Mitchell WO. Antigenic studies of candida. I. Observation of two antigenic groups in *Candida albicans*. *J. Bacteriol* 1961; 82: 570-3.
- 82 Hansenclever HF, Mitchell WO. Antigenic studies of candida. III. Comparative pathogenicity of *Candida albicans* group A, group B, and *Candida stellatoidea*. *J Bacteriol* 1961; 82: 578-81.

- 83 Haseltine WA. Silent HIV infection. *N Engl J Med*. 1989;20: 1487-1489.
- 84 Hay RJ. Overview of studies of fluconazol in oropharyngeal candidiasis. *Rev Infect Dis* 1990; 12:S334-S337.
- 85 Hazen KC, Plotkin BJ, Klimas DM, Influence of growth conditions on cell surface hydrophobicity of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Infect Immun*. 1986; 54:269-71.
- 86 Heinic GS, Stevens DA, Greenspan D, et al. Fluconazole-resistant *Candida* in AIDS patients. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 76: 711-5.
- 87 Hemstreet MPB, Rereynold DW, Meadows J. Oesophagitis-a complications of inhaled steroid therapy. *Clin Allergy*. 1980; 10:733-8.
- 88 Ho DD, Moudgil J, Alm M. Quantitation of HIV-I in the blood of infected persons. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1622-1625.
- 89 Holmstrup P, Besserman M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg* 1983; 56:388-95.
- 90 Holmstrup P, Axeéll T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:57-59.
- 91 Imagawa DT, Lee MG, Udinsky SM, et al. HIV-I infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. *N Engl J Med*. 1989; 320:1458-1462.
- 92 Imam N, Carpenter CCJ, Mayer KH, Fisher A, Stein M, Danforth SB. Hierarchical pattern of mucosal *Candida* infections in HIV-seropositive women. *Am J Med* 1990; 89:142-6.
- 93 Joachim H, Polayes S. Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). *JAMA*. 1940; 115:205-8.
- 94 Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992; 327:581-587.
- 95 Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS* 1992, 6:95-100.
- 96 Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedlan GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:354-
- 97 Klimkait T, Strbel K, Hoban MD, Martin MA, Orenstein JM. The HIV-1 specific protein vpu is required for efficient virus maturation and release. *J Virol*. 1990; 64:621-9.
- 98 Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, et al. Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78:41-6.
- 99 Kortling HC, Oller M, Georgii A, Froschl M. In vitro susceptibilities and biotypes of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Microbiol* 1989; 26:2626-31.
- 100 Kortling HC. Clinical spectrum of oral candidiasis and its role in HIV-infected patients. *Mycoses*. 1989; 32 (suppl 2):23-9.

- 101 Krauser W, Matheis H, Wulf K. Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969;1:598-9.
- 102 Lamberg JS, Sedlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-Dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: A phase I trial. *N Eng J Med*. 1990; 322: 1333-1340.
- 103 Langford AA, Reichart P, Pohle HD. Oral manifestations associated with HIV infection (Abstract). Presentado en la Cuarta Conferencia Internacional sobre el SIDA; 1988; Estocolmo.
- 104 Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV- infected patients. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:120-3.
- 105 Latorre X, Gatell JM, Baradad M. Informe epidemiológico de 20 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc.)*, 1987; 88:701-704.
- 106 Leen CLS, Dunbar EM, Ellis ME, Mandal BK. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1990; 21:55-60.
- 107 Lehner T. Oral candidosis. *Dent Practit* 1967; 17:209-16.
- 108 Leon JA, Velardo MA, Pineda JA, Leal M. Transmisión intrafamiliar del virus del SIDA. *Med. Clin. (Barc.)*, 1986; 87: 868-869.
- 109 Levy JA, y cols. Infection by the retrovirus associated with the AIDS: clinical, biological and molecular features. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 694-9.
- 110 Lifson AR, Hilton JF, Westenhouse JL, Canchola AJ, Samuel MC, et al. Time from HIV seroconversion to oral candidiasis or hairy leukoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohorts. *AIDS* 1994; 8:73-9.
- 111 Lucas A. AIDS and human milk bank closures. *Lancet*, 1987; 1: 1092.
- 112 Magee BB, Magee PT. Electrophoresis Karyotypes and chromosome numbers in *Candida* species. *J Gen Microbiol*. 1987; 133:425-30.
- 113 Mandel ID, Barr CE, Turgeon L. Longitudinal study of parotid saliva in HIV-1 infection. *J Oral Pathol Med*. 1992; 21:209-13.
- 114 Mann J, Chin J. AIDS: A global perspective. *N Engl J Med*. 1988; 319: 302-304.
- 115 Marina NM, Flynn PM, Rivera GK, Hughes WT. *Candida tropicalis* and *Candida albicans* fungemia in children with leukemia. *Cancer* 1991;68:594-9.
- 116 Marmor M, Weiss LR, Lyden M, et al. Possible female to female transmission of human immunodeficiency virus. *Ann. Intern. Med.*, 1986; 105: 969.
- 117 Masur H, Michelis MA, Wormser GP, et al. Opportunistic infection in previously healthy women: initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1982;97:533-9.

- 118 McCarthy GM, Mackie ID, Koval J, et al. Factors associated with increased frequency of HIV-related oral candidiasis. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:332-6.
- 119 McQuillen DP, Zingman BS, Meunier F, Levitz SM. Invasive infections due to *Candida krusei*: report of ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1992; 14:277-278.
- 120 Mendoza J, Navarro JM, Leiva J, y cols.: ELISA para detección de Anticuerpos a VIH (Abbott HTLV-III Elisa confirmatorio). Comparación con western blot. *Enf. Infec. Microbiol. Clin.*, 1987; 5: 232-235.
- 121 Meng TC, Fisch MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med.* 1992; 110:13-20.
- 122 Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, et al. Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections. A phase I and II study. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 189-194.
- 123 Merz WG, Khazan U, Jabra-Rizk MA, Wu L-C, Osterhout GJ, Lehmann PF. Strain delineation and epidemiology of *Candida lusitanae*, among clinical insulates. *J Clin Microbiol* 1990,28:2224-7.
- 124 Meyaard I, Otto SA, Jonker RR, et al. Programmed death of T cells in HIV infection. *Science* 1992; 257:217-219.
- 125 Millon L, Manteaux A, Reboux G, et al. Fluconazole-resistant recurrent oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive patients: persistence of *Candida albicans* strains with the same genotype. *J Clin Microbiol.* 1994. 32:1115-8.
- 126 Mok JQ, Giaquinto C, DeRossi A, et al. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicentre European study. *Lancet*, 1987; 1: 1164.
- 127 Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinicco A. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19: 477-81.
- 128 Monzon OT, Capellan JMB. Female to female transmission of HIV. *Lancet*, 1987; 2: 40.
- 129 Morelli R, Rosenberg LT. The role of complement in the phagocytosis of *Candida albicans* by mouse peripheral blood leukocytes. *J Immunol.* 1971; 107:476-80.
- 130 Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow-up of de San Francisco General Hospital cohort. *BMJ* 1988, 296:745-750.
- 131 Muchmore AV, Decker JM, Blase RM, et al. Evidence that specific oligosaccharides block early events necessary for expression of antigen-specific proliferation by human lymphocytes. *J Immunol.* 1980;125: 1306-11.
- 132 Murray HW, Godbold JH, et al. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med.* 1989; 86: 533-8.

- 133 Myerowitz RL. Ultrastructural observations in disseminated candidiasis. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:506-11.
- 134 Nielsen H, Stenderup J, Bruun B, Ladefoged J. *Candida norvegensis* peritonitis and invasive disease in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1664-5.
- 135 Nieto García A, Guix García J, Navarro V, Roig Rico P, Bernar Alpera B. Papel de la candidiasis oral como marcador predictivo de enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med Interna*. 1992; 9:318-21.
- 136 NIH State-of-the-Art Conference: State-of-the-Art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. *Am J Med*. 1990; 89:335-344.
- 137 Odds FC. *Candida and candidosis*. University Park Press, Baltimore, Maryland.
- 138 Odds FC. *Candida and candidosis—a review of the bibliography*. 2nd ed. Londres: Ballier Tindall-W.B: Saunders, 1988.
- 139 Oksala E. Factors predisposing to oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:71-4.
- 140 Oliver DE, Shillitoe Ej. Effect of smoking on the prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans*. *J Oral Pathol* 1984; 13:265-70.
- 141 Olsen I. Oral adhesion of yeasts. *Acta Odontol Scand* 1990;48:45-
- 142 Ou CH, Kwok S, Mitchell SW, et al. DNA amplification for direct detection of HIV-I in DNA of peripheral blood mononuclear cells. *Science*, 1988; 139: 295-297.
- 143 Pankhurst C, Peakman M. Reduced CD4+ cells and severe oral candidiasis in absence of HIV infection. *Lancet* 1989;1:672.
- 144 Pfaller MA, Cabezudo I, Hollis B, Wenzel RP. The use of biotyping and DNA fingerprinting in typing *Candida albicans* from hospitalized patients. *Diag Microbiol Infect Dis* 1990;13:481-9.
- 145 Phelan JA, Salzman BR, Friedland GH, Klein RS. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64:50-6.
- 146 Picocolella E, Lombardi G, Morelli R. Generation of suppressor cells in the response of human lymphocytes to a polysaccharide from *Candida albicans*. *J Immunol*. 1981. 126: 2151-5.
- 147 Pindborg JJ. Classification of oral lesions associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67: 292-5.
- 148 Piper JP, Rinaldi MG, Winn RE, *Candida parapsilosis*: an emerging problem. *Infect Dis Newsl* 1988;7:49-50/55-6.
- 149 Plettenberg A, Reisinger E, Lenzner U, Listemann H, et al. Oral candidosis in HIV-infected patients. Prognostic value and correlation with immunological parameters. *Mycoses*. 1990;33:421-
- 150 Podzorski RP, Gray , Nelson RD. Different effects of native *Candida albicans* mannan and mannan-derived oligosaccharides on antigen-stimulated lymphoproliferation in vitro. *J Immunol* 1990; 144:707-16.

- 151 Polanco AM, Martínez-Suarez JV, Rodríguez-Tudela JL. Resistencia de *Candida* sp. a fluconazol en pacientes con SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993; 11:462-4.
- 152 Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo R, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 1984; 225: 497-500.
- 153 Porter SR, Luker J, Scully C, et al. Orofacial manifestation of a group of British patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:42-6.
- 154 Powderly WG. Mucosal candidiasis caused by non-albicans species of *Candida* in HIV-positive patients. *AIDS* 1992; 6:604-5.
- 155 Pugh D, Cawson RA. The cytochemical localization of phospholipase in *Candida albicans* infecting the chick chorio-allantoic membrane. *Sabouraudia* 1977; 15:29-35.
- 156 Quinti I, Palma C, Guerra EC, et al. Proliferative and cytotoxic responses to mannoproteins of *Candida albicans* by peripheral blood lymphocytes of HIV-infected subject. *Clin Exp Immunol*. 1991;85:485-92.
- 157 Ramirez V, González A, de la Rosa E, et al. Oral lesions in Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19: 482-
- 158 Rao TKS, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316: 1062.
- 159 Redding S, Smith J, Farinacci G, Rinaldi M, et al. Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 240-2.
- 160 Redfield RR, Burke D. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: cuadro clínico. *Investigación y Ciencia*, 1988; 147: 82-91.
- 161 Redfield RR, Wright DC, Ramont EC. The Walter Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV Infection. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 131-132.
- 162 Reichart PA, Gelderblom HR, Becker A. AIDS and the oral cavity: the HIV-infection-virology, etiology, origin, immunology precautions and clinical observations in 110 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16:129-53.
- 163 Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med*, 1987; 317: 192.
- 164 Richman DD, McCutchan JA, Spector SA. Detecting HIV RNA in peripheral blood mononuclear cells by nucleic acid hybridation. *J Infect Dis*. 1988; 155:823-827.
- 165 Rinaldi MG. Biology and Pathogenicity of *Candida* Species. En Gerald P. Bodey: *Candidiasis. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2ª Ed. Nueva York: Raven Press; 1993: 1-17.
- 166 Roger TJ, Balish E. Immunity to *Candida albicans*. *Microbiol Rev* 1980; 44:660-82.

- 167 Saiki RE, Gelfaud DH, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988; 239: 487-492.
- 168 Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:171-80.
- 169 Scully C, McCarthy G. Management of oral health in persons with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 215-25.
- 170 Scheld WM, Strunk RW, Balian G, et al. Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1985; 2:243-7.
- 171 Scherer S, Stevens DA. Application of DNA typing methods to epidemiology taxonomy of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1987;25:675-9
- 172 Schiodt M, Pindborg JJ. AIDS and the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 1-14.
- 173 Schiodt M, Bakilan PB, Hiza JFR, et al. Oral candidiasis and hairy leukoplakia correlate with HIV infection in Tanzania. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 591-6.
- 174 Schoub B, et al. Considerations on the further expansion of the AIDS epidemic in South Africa 1990. *S Afr Med J*, 1990; 77: 613-
- 175 Schulten EA, Ten Kate RW, Van Der Waal I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18: 42-
- 176 Schulten EA, Ten Kate RW, et al. The impact of oral examination on the Centers for Disease Control classification of subjects with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 1990; 156: 1259-61.
- 177 Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al; Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992, 327:1697-
- 178 Semprini A, et al. Perinatal outcome in HIV-infected pregnant women. *Gynecol Obstet Invest*. 1990; 30:15-18.
- 179 Shelly A, Roseff y Alan M. Sugar. Oral and Esophagageal Candidiasis. En Gerald P. Bodey: *Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2° Ed. Nueva York: Raven Press; 1993: 185-203.
- 180 Shepard MG, Cell envelope of *Candida albicans*. *CRC Crit Rev Microbiol*. 1987;15:7-25.
- 181 Sinicco A, Moniaci D, Greco D, Raiteri R, Giacometti E. Oral lesions in 327 anti-HIV positive subjects (Abstract). Presentado en la Cuarta Conferencia Internacional sobre el SIDA. 1988; Estocolmo.
- 182 Slutsky B, Buffo J, Soll DR, et al. High frequency switching of colony morphology in *Candida albicans*. *Science*. 1985; 230:665-9.
- 183 Smith DE, Gazzard BG. Fluconazole versus ketoconazole in oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; 1:1131.
- 184 Smith GL, Smith KF. Lack of HIV infection and condom use in licesend prostitutes. *Lancet*, 1986; 2: 1392.

- 185 Smoall EH, Melnick DA, Ruggeri R, et al. A novel natural inhibitor from *Candida albicans* hyphae causing dissociations of the neutrophil respiratory burst response to chemotactic peptides from other post-activation eventens. *J Immunol.* 1988; 140:3893-9.
- 186 Sohnlen PG, Frank MM, Kirkpatrick CH. Mechaminsms involved in elimination of organism from experimental cutaneous candida abicans infections in guinea pigs. *J Immunol.* 1976; 117: 523-30.
- 187 Solbes JD, Myers PG, Kaye D, Levison ME. Adherence of *Candida albicans* to human increased adherence to human buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1980; 28:464-8.
- 188 Soriano V, Tor J, Muga R, Ribera A. Marcadores serológicos en la infección por el HIV. *Med. Clin. (Barc.)*, 1989; 92: 190-197.
- 189 Stevens DA, Odds FC, Scherer S. Application of DNA typing methods to *Candida albicans* epidemiology and correlations with phenotype. *Rev Infect Dis* 1990;12:258-66.
- 190 Syrjanen S, Valle SL, Antonen J, Suni J, et al. Oral candidal infection as e sign of HIV infection in homosexual men. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65:36-40.
- 191 Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker Dm, et al. *Candida* infectios and populations of *Candida albicans* in mouth of diabetics. *J Clin Pathol.* 1981; 24:706-11.
- 192 Thompson SH, Charles GA, Craig DB. Correlation of oral disease with the Walter Reed staging scheme for HIV-1-seropositive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73:289-92.
- 193 Thorn RM, Beltz GA, Hung CH, et al. An enzyme immunoassay using a novel recombinant polypeptide to detect HIV env antibody. *J. Clin. Microbiol.* 1987.
- 194 Tor J y cols. Transmisión heterosexual del VIH en parejas estables de adictos a drogas. *Med. Clin. (Barc.)*, 1987; 88:712-
- 195 Torssander J, Morfeldt-Manso L, Biberfeld G, et al. Oral candidiasis in HIV infection. *Scand J Infect Dis.* 1987.19:291-5.
- 196 Tukutuku K, Muyembe-Tamfum L, Kayembe K, Odio W, et al. Oral manifestations of AIDS in a heterosexual population in a Zaire hospital. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19:232-4.
- 197 Tylenda CA, Larson J, Yeh C-K. et al. High levels of oral yeasts in early HIV-1 infection. *J Oral Pathol Med* 1989;18:520-4.
- 198 Ulrich PP, et al. Assessment of HIV expression in cocultures of peripheral blood mononuclear subjets. *J. Med. Virol.*,19