

S. Malagón Gutiérrez¹
E. Chimenos Küstner²

Evolución de la candidiasis orofaríngea, como manifestación oral de la infección por el VIH

¹ Odontóloga

² Estomatólogo, profesor titular de
Medicina Bucal
Facultad de Odontología,
Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Eduardo Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1º 3ª
08006 Barcelona

RESUMEN

La candidiasis oral es una infección micótica oportunista y la lesión oral más frecuente en los pacientes seropositivos al VIH. En el contexto de la infección por el VIH ha adquirido características propias, que la han diferenciado respecto a su presentación en individuos inmunocompetentes. El papel que debe desempeñar el profesional de la odontoestomatología pasa por reconocer eficazmente esta entidad, dándole la importancia que merece, y por preocuparse de seguir el ritmo de la investigación clínica y científica, sin desconocer las connotaciones propias de la infección por el VIH. El objetivo de este trabajo es ayudar al profesional en este empeño. Se presentan los diferentes aspectos relacionados con la candidiasis oral en individuos infectados por el VIH, así como los cambios observados en dicha entidad en relación con su epidemiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Candidiasis oral; VIH; Diagnóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

The oral candidiasis is an opportunistic fungal infection and the most frequent oral lesion in HIV + patients. In the context of the HIV infection, the oral candidiasis has differential traits, in comparison with immunocompetent individuals. The role of dentists include to recognize this entity, as well as to know the results of the last clinical and scientific investigations of the HIV infection. Aim of this work is to help dentists to get these objectives. So, several aspects related to oral candidiasis in HIV-infected patients and the changes observed in its epidemiology, diagnosis, prognosis and treatment in the last years are discussed.

KEY WORDS

Oral candidiasis; HIV; Diagnosis; Treatment.

524 INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha observado la presencia de una gran variedad de manifestaciones clínicas asociadas a nivel de la cavidad oral y de otras estructuras del aparato estomatognático. La candidiasis oral, que es una infección micótica de carácter oportunista, es la manifestación oral que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes seropositivos. Esta entidad ya había sido descrita en la literatura médica, pero en el contexto de la infección por el VIH ha adquirido características propias, que la han diferenciado respecto a su presentación en individuos inmunocompetentes. Esto no significa que las lesiones candidiásicas sean producto directamente de la acción patogénica del VIH, sino que resultan de la asociación de la acción patógena del virus y la respuesta inmunitaria alterada⁽¹⁻³⁾. El papel que debe desempeñar el profesional de la odontoestomatología pasa por reconocer eficazmente esta entidad, dándole la importancia que merece, y por preocuparse de seguir el ritmo de la investigación clínica y científica, sin desconocer las connotaciones propias de la infección por el VIH. El objetivo de este trabajo es ayudar al profesional en este empeño. Se presentan los diferentes aspectos relacionados con la candidiasis oral en individuos infectados por el VIH, enfatizando el hecho de que esta entidad ha sufrido notables modificaciones en el transcurso del tiempo (debido al perfeccionamiento de la terapia antirretroviral), que condicionan unos cambios importantes en cuanto al impacto epidemiológico, al diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La candidiasis orofaríngea es una enfermedad infecciosa producida por el crecimiento de las colonias de *Candida* y por la penetración de éstas en los tejidos, cuando las barreras físicas y defensivas del huésped están alteradas⁽⁴⁻⁶⁾. La presencia de especies del género *Candida* en la cavidad oral es un hecho frecuente (65-87%), pero no todos los individuos desarrollan la enfermedad. Se ha encontrado que individuos sanos pueden tolerar altísimas concentraciones de *Candida* sin presentar manifestaciones clínicas, y otros, en cam-

bio, sí tienen especial predisposición. Con concentraciones insignificantes desarrollan fácilmente lesiones mucocutáneas. Por lo tanto, la presencia de *Candida* no es indicativa de una infección manifiesta. Para que ésta se desarrolle, es necesario que se rompa el equilibrio ecológico y se produzca la mutación del estado comensal al patológico. En este proceso participarán factores relativos al hospedador, a la *Candida* misma y al ambiente⁽⁵⁻⁷⁾. En el contexto de la infección por el VIH, la candidiasis ha sido siempre considerada como un criterio diagnóstico y pronóstico⁽⁸⁻¹¹⁾. Se ha observado que la progresión de la inmunosupresión está relacionada con un índice aumentado de la replicación viral y que estos dos eventos clínicamente se asocian al aumento de la incidencia de la candidiasis⁽¹²⁾. En muchos casos (50%), es la primera manifestación clínica del estado de inmunodeficiencia. Siguiendo rigurosamente los criterios diagnósticos, la candidiasis aumentaría el número de casos confirmados de SIDA y, gracias a su diagnóstico precoz, en pacientes sin factores asociados conocidos, se podría determinar un nuevo caso desconocido de infección por VIH^(8,13,14). A la candidiasis se la ha atribuido también un significado pronóstico desfavorable, ya que infecciones micóticas de repetición, de gravedad progresiva, representan una rápida evolución hacia un SIDA proclamado (25 meses en promedio) o hacia la muerte (60 meses), por un fracaso de todos los mecanismos inmunitarios^(7,10,15,16). En la mayor parte de los casos, la candidiasis es localizada, pero, si aumenta la inmunosupresión, se puede extender, representando, en estos casos, un importante compromiso de la vida del paciente⁽⁹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la candidiasis orofaríngea asociada al VIH se ha descrito en forma muy variable desde 1981 hasta nuestros días, debido a la gran heterogeneidad en la metodología de investigación y porque efectivamente su comportamiento epidemiológico, clínico y terapéutico han cambiado a lo largo del curso de la epidemia^(14,16,17). La tabla 1 demuestra cómo diferentes estu-

Tabla 1 Comparación de los diferentes estudios de prevalencia de la candidiasis oral asociada a la infección VIH

Autor	%
Silverman (USA, 1986)	70
Phelan (USA, 1987)	88
Pindborg (Dinamarca, 1987)	81
Tukutuku (Zaire, 1990)	94
Ramírez (México, 1990)	51,2
Van der Waal (Holanda, 1991)	56
Laskaris (Grecia, 1992)	81
Moniaci (Italia, 1994)	23,7
Barone (Italia, 1995)	53,3
Ceballos (España, 1996)	65,7
Chimenos (España, 1996)	61
Porter (Inglaterra, 1997)	36,4
Reichart (Alemania, 1997)	54,5
Schulten (Holanda, 1997)	52
Melnick (USA, 1998)	12,1
Malagón (España, 1999)	55

Tabla 2 Prevalencia de la candidiasis orofaríngea cuando existen otros factores asociados

Factores asociados	Candidiasis oral (%)
Edad mayor de 35 años	30
Prótesis	25-65
Xerostomía asociada a radioterapia	53,3
Xerostomía per EGS-VIH (Enfermedad de glándulas salivales asociada al VIH)	85
Consumo de drogas de abuso	65-90
Tabaco	50-75
Diabetes mellitus	49
Mala higiene oral y dieta rica de carbohidratos	40
Periodontopatía	40
Desórdenes hematológicos	30
Déficit nutricional	30-45
Radioterapia en cabeza o cuello	60
Pacientes polimedicados	47
Pacientes hospitalizados	60
Pacientes terminales	70-97

diosos de las manifestaciones estomatológicas del SIDA han informado resultados variables en la frecuencia de la infección candidiásica. En todo caso, no obstante la variabilidad en estas cifras, se sabe que con el perfeccionamiento de la terapia antirretroviral (inhibidores de la transcriptasa inversa; análogos nucleósidos y no nucleósidos, en combinación con inhibidores de la proteasa) la incidencia de las diferentes manifestaciones orales de carácter infeccioso, tumoral, neurológico y reactivo, tiene una clara tendencia a la disminución. Por ello, la incidencia de la candidiasis en pacientes ambulatorios, hoy se reconoce que es alrededor del 20% cuando el recuento de linfocitos T *CD4* está entre 300-450 cél/mm³, aumentando al 30-50% cuando desciende a niveles inferiores a 200 cél/mm³, o cuando la carga viral en el plasma supera las 20.000 copias/ml, independientemente del recuento de linfocitos T *CD4*. Pero, teniendo en cuenta que tantas veces el curso de la infección micótica es asintomático, es presumible que la incidencia real pueda ser mayor⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. La prevalencia de la candidiasis en sujetos VIH+ aumentará si, aparte de la inmunosupresión, presenta alguna de las condiciones reflejadas en la tabla 2⁽¹⁷⁾.

ETIOPATOGENIA

Entre todas las especies de *Candida*, la más frecuente es *C. albicans*; por esto, numerosos autores erróneamente interpretan la candidiasis como sinónimo de infección por *C. albicans*. Es un hecho que la *C. albicans* es la especie oral más prevalente y la que con mayor frecuencia se convierte en patógena, pero la población fúngica que habita en la boca es mucho más numerosa y heterogénea. La mayor parte corresponde al género *Candida*, pero, dentro de éste, existen al menos once especies que pueden ser patógenas para el hombre, sobre todo en estado de inmunodepresión⁽²⁰⁾:

- *C. albicans*
- *C. glabrata*
- *C. kefyr*
- *C. parapsilosis*
- *C. inconspicua*
- *C. rugosa*
- *C. tropicalis*
- *C. guilliermondii*
- *C. krusei*
- *C. viswanathii*
- *C. famata*

526 Las especies que se aíslan con mayor facilidad (80%) son: *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (componentes de la flora comensal en el 40% de la población inmunocompetente). Estas son cepas que se vuelven resistentes a fármacos de comprobada utilidad, como el fluconazol, cuando los *CD4* son inferiores a 100 cél/ml⁽²¹⁾. Otros géneros de hongos como *Rhodotorula glutines* y *Sacharomyces cerevisiae* se pueden encontrar ocasionalmente en boca, pero no se ha establecido si producen o no algún tipo de lesión⁽²⁰⁾. Lo mismo sucede con el *Cryptococcus neoformans*, factor etiológico de la criptococosis sistémica⁽⁶⁾. La variación de las especies de *Candida* está directamente asociada al grado de inmunosupresión, específicamente de acuerdo a la disfunción de células T, encontrándose en el 57,5% de pacientes del estadio I y en el 87,5% en pacientes pertenecientes al estadio III, según la clasificación de los CDC/1986^(8, 15). En conclusión, cualquiera de las especies de *Candida*, para que produzca infección, debe pasar de su estado comensal a un estado patógeno. Intervienen en esta mutación algunos factores de virulencia del hongo, la alteración de los mecanismos inmunitarios y se debe establecer una especial interacción hospedador-germen con participación de ciertos factores predisponentes.

Factores de virulencia del género *Candida*

C. albicans es un hongo dimórfico (fusoides y levaduras). Anteriormente se pensaba que la primera forma, como contenedora de hifas y micelios⁽²²⁾, era la forma invasiva y patógena y que, en cambio, las levaduras en ausencia de hifas y micelios constituían la forma comensal saprófita responsable solo de la colonización epitelial. Hoy se sabe que en una lesión coexisten las dos formas, con una interacción recíproca. Las hifas y micelios poseen la capacidad de tigmotropismo, es decir, penetran en los tejidos siguiendo las líneas de solución de continuidad de las mucosas⁽²³⁻²⁵⁾. Existen otros factores del hongo de vital importancia etiopatogénica, como, por ejemplo, la hidrofobicidad de la superficie, que determina diferentes grados de adhesión del hongo al epitelio y por tanto de la virulencia del mismo. Una célula hidrófoba se adhiere mejor, es más virulenta y forma de mane-

Tabla 3 Factores de virulencia de la *C. albicans*

Modificación rápida del fenotipo
Hifas, micelios y pseudomicelios
Tigmotropismo
Hidrofobicidad de la superficie
Mimetismo molecular
Enzimas líticas
Índice de crecimiento
Bajo requerimiento nutricional

ra más eficaz nuevas hifas y micelios⁽²⁶⁾. Por otra parte, están las proteínas de superficie (adhesinas), que se exponen en la superficie externa de las hifas y micelios, y son las responsables de aumentar la adherencia y de alterar la respuesta fagocitaria. Las adhesinas tienen receptores específicos que se adhieren de forma selectiva a determinados componentes bioquímicos del epitelio, como fibrinógeno, laminina, fibronectina, colágeno, N-acetilglucosamina y los péptidos C3d y C3b⁽²⁷⁻²⁹⁾. En cambio, el mimetismo molecular, como factor etiopatogénico, consiste en la serie de mecanismos con los que se ayuda el germen para no ser identificado por el sistema inmunitario, como, por ejemplo, el hecho de exponer componentes de la superficie que sean similares a los del huésped y la unión de éstos a los componentes vitales del huésped para limitar su supervivencia⁽²²⁾. Por último, las enzimas hidrolíticas como fosfolipasas, lipasas, fosfomonoesterasas y ciertas proteínas aspárticas son características de las especies más patógenas, siendo las encargadas de destruir los componentes bioquímicos de la célula, por lo que constituyen elementos de difusión fundamentales^(29, 30). Los factores de virulencia pertenecientes al hongo se resumen en la tabla 3.

Factores dependientes del huésped

Entre los factores locales participan: la integridad de las mucosas, el sistema secretor y la microflora oral^(23, 31). La integridad de la mucosa es la primera barrera contra la penetración de los gérmenes. La formación de fisuras microscópicas ya pueden favorecer en modo importante la invasión micótica^(23, 25). La integridad del epitelio no

está garantizada cuando está presente la infección por el VIH, por varios motivos; el VIH infecta las células de Langerhans del epitelio, porque, al igual que los linfocitos, también contienen el receptor *CD4* en su superficie. El epitelio en estos sujetos es menos resistente a traumas mecánicos o físicos, es más sutil y presentan numerosos fenómenos de atrofia, hiperplasia o displasia que modifican el espesor de la mucosa, y, además, son sede de otras lesiones de carácter infeccioso (virus herpes simplex, herpes zoster, citomegalovirus, virus de Epstein Barr) o reactivo, que crean soluciones de continuidad en el epitelio⁽²³⁾. Debe tenerse en cuenta, que las prótesis mucosoportadas pueden actuar como un trauma crónico a las mucosas, alterando la integridad de las mismas, y representan un importante reservorio de las colonias de *Candida*, ya que la resina acrílica constituye un microambiente ideal para su crecimiento y diseminación^(3, 32). El sistema secretor, del que forman parte las glándulas salivales, la saliva y el tejido linfoide, constituye un mecanismo de inmunidad local que protege las mucosas, siendo estimulado en manera independiente de la inmunidad sistémica. La saliva realiza su efecto protector gracias a mecanismos de diversa índole; físicos (arrastré y disolución de las colonias y porque ejerce una acción *buffer*) e inmunológicos, porque la saliva contiene factores de protección específicos contra la *Candida* (lisozimas, polipéptidos ricos en histidina, lactoperoxidasa, glicoproteínas, lactoferrina e histatinas)^(25,33,34). El mediador principal del sistema secretor es la IgA, que estimula la aparición de anticuerpos en la saliva, aglutina las levaduras, actúa inhibiendo la adhesión del hongo al epitelio, también aumenta la actividad de algunos de los factores salivales de protección específica y, por último, ejerce una acción antiinflamatoria que favorece la preservación de la integridad de las mucosas. Desafortunadamente, en los pacientes VIH+ la actividad de la IgA está alterada, ya que su producción está condicionada por la intensidad de la xerostomía (primaria o secundaria), entidad frecuente en estos sujetos, y a la acción directa del hongo, que es capaz de producir algunas proteasas que degradan directamente la IgA, tanto secretoria como sérica, con destrucción de los puentes disulfuro, que actúan como verdaderos bloques de contención contrarres-

tando el crecimiento de nuevas colonias de *Candida*^(33, 35). Por último, respecto a la participación de la microflora oral como factor de defensa local, ésta consiste en la inhibición o en la limitación del crecimiento micótico. Los gérmenes compiten por los sitios de adherencia y por los nutrientes y suelen producir toxinas y metabolitos que pueden alterar el microambiente, y, secundariamente, el crecimiento y la difusión de las colonias de *Candida*⁽²⁵⁾. Los factores de carácter sistémico consisten en las dos líneas de defensa de la respuesta inmunitaria: las barreras naturales con los factores no específicos (respuesta celular, factores de migración y citotoxicidad) y los mecanismos específicos (respuesta humoral)⁽³⁶⁾. En los pacientes seropositivos, estos factores no podrán ejercer una función protectora contra las infecciones micóticas, ya que se sabe que el VIH altera la respuesta inmunitaria a todos los niveles; el resultado de todas las anomalías inmunitarias inducidas por la infección llevan al paciente a desarrollar graves linfopenia, monocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia y alteraciones inmunohumorales (existe un aumento de IgG, pero como una respuesta ineficaz e insuficiente, y disminución importante de IgA sérica, factor de protección específico contra las infecciones orales). En estos pacientes se añade la depresión medular a causa de la farmacotoxicidad y por la infusión endógena de esteroides que reduce la mielopoyesis. Por lo tanto, ya que los fenómenos inmunológicos son limitados e ineficientes, la invasión micótica es evidente, eficaz y altamente proliferativa^(25, 33).

Interacción hospedador-microorganismo

La infección candidiásica es un proceso que se produce en tres fases epiteliales: la adhesión, la colonización y la penetración. Durante estas fases interactuarán los factores etiopatogénicos que se explicaron anteriormente, como formación de hifas y micelios, adhesinas, hidrofobicidad de la superficie, tigmotropismo, etc. Sucesivamente, se presentan los fenómenos de vascularización, penetración conectiva y, por último, la diseminación visceral, situación que se alcanza con gran frecuencia, gracias al fracaso de todos los mecanismos defensivos, condicionado por la acción del VIH.

528 DIAGNÓSTICO

En pacientes inmunocompetentes, normalmente el diagnóstico de la candidiasis oral se realiza en base al aspecto clínico de las lesiones; pero, en el contexto de la infección por el VIH, las características morfológicas de las lesiones no son siempre claras, por lo que se necesita con frecuencia la confirmación mediante pruebas diagnósticas^(3, 32). A veces la candidiasis se puede presentar simplemente como una discreta área roja, de dimensiones variables, frecuentemente localizada en la lengua o en el paladar. El diagnóstico puede presentar algunas dificultades; en tal caso, es oportuno realizar un raspado de la zona sospechosa con un instrumento estéril y transferir la muestra a un portaobjetos. Se podrá realizar para el estudio citológico una tinción de Gram, o, mejor, con hidróxido potásico al 20%, que permitirá observar con un microscopio óptico la presencia de las hifas y micelios. En el tipo pseudomembranoso, aparte del cultivo, se puede realizar un estudio de las pseudomembranas. Éstas contienen células epiteliales en coexistencia con las hifas y micelios, fibrina, detritus alimentarios, leucocitos y bacterias^(37, 38). Grbic⁽¹³⁾ propone la técnica de PAS (ácido periódico de Schiff) para confirmar diagnósticos de candidiasis eritematosa, considerando un resultado «positivo» si se visualizan 10 o más hifas y micelios por campo. Otras tinciones utilizadas son la hematoxilina-eosina y la técnica del Papanicolaou. El epitelio suele caracterizarse por la presencia de paraqueratosis, acantosis, espongirosis, disminución en las uniones intercelulares con la posterior penetración de las hifas y micelios de la *Candida*. También se pueden cultivar colonias de *Candida* con una muestra extraída de la mucosa oral. El medio de cultivo debe permitir el crecimiento del hongo, pero debe inhibir la contaminación por parte de otros gérmenes. Se utilizan con frecuencia los medios de agar con peptona-glucosa (dextrosa), peptona-maltosa (Saboureaud) o agar sangre. Estos medios tienen un pH menor de 6, con lo que se evita el crecimiento de la flora bacteriana comensal. También pueden enriquecerse con diferentes antibióticos (cloranfenicol, penicilina, estreptomycin, etc.). El crecimiento de la *Candida* es mucho más efectivo y rápido si la cepa proviene de

pacientes con una inmunosupresión importante; este procedimiento ha sido utilizado también para determinar la dosis mínima inhibitoria de fármacos antimicóticos, como la anfotericina B, el ketoconazol y el fluconazol. Se encuentran comercializados algunos sistemas de diagnóstico rápido, basados en métodos de seromorfobiología, que, mediante el estudio en un cultivo de las características antigénicas, morfológicas y bioquímicas, permiten determinar el tipo de *Candida*. Las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y test ELISA sirven, en cambio, para localizar colonias anómalas de *Candida*, como, también, los anticuerpos séricos contra la mayoría de infecciones micóticas. En todo caso, son métodos que no se utilizan en la rutina para el diagnóstico de una candidiasis orofaríngea. Si, por razones prácticas y de ergonomía, no se pueden utilizar alguna de estas técnicas de confirmación, el diagnóstico se puede confirmar, en cambio, por el éxito o fracaso de la terapia farmacológica antimicótica, o, en forma más invasiva, mediante la biopsia tisular, que tendría como objetivo determinar la presencia de hifas y micelios en el interior del epitelio.

CLÍNICA DE LA CANDIDIASIS EN EL PACIENTE SEROPOSITIVO

En el contexto de la infección por el VIH, las formas clínicas de las candidiasis orofaríngeas son prácticamente las mismas que tradicionalmente se han descrito en patología oral^(1, 39); (pseudomembranosa, eritematosa, hiperplásica, glositis romboidal media y queilitis angular), pero a medida que la inmunosupresión se agrava (sobre todo cuando los recuentos de linfocitos de CD4 son alrededor de las 200 cél/ml) estas formas tienden a la cronicidad, perdiendo la claridad en la presentación clínica y en la sintomatología, aumentando en sus dimensiones y en su potencial de invasividad. Estos fenómenos están asociados a la variación genética de *Candida*, que en pacientes seropositivos es mayor, ya que la especie y el biotipo de la cepa infectante mutan continuamente (han sido aislados 38 biotipos, siendo el más frecuente el A1S, que es el biotipo de mayor transmisibilidad).

bilidad entre humanos, pero afortunadamente con buena sensibilidad a los azoles). En los sujetos VIH+, el número de biotipos es mayor respecto a los pacientes inmunocompetentes, aumentando de forma significativa la resistencia a la farmacoterapia establecida^(35,40).

La forma pseudomembranosa es el tipo clínico más frecuente, cuando se asocia a un grado mayor de inmunodepresión (cifra de linfocitos T $CD4$ inferior a 300 células/mm³, con cociente $CD4/CD8$ invertido). En estos pacientes es común la presentación multifocal, con lesiones blancas característicamente asintomáticas, con dimensiones que suelen superar los 5 mm por coalescencia de las diferentes placas. Éstas se pueden eliminar por raspado mecánico de la superficie de la mucosa, dejando expuesta una zona roja, congestiva e incluso hemorrágica, que se recupera lentamente^(41, 42) (Fig. 1).

La forma roja corresponde a candidiasis eritematosa o atrófica, que se presenta cuando la inmunosupresión es menos grave; es frecuente su asociación con factores externos favorecedores, como las prótesis mucosoportadas o el hábito tabáquico^(43, 44). Esta forma se presenta sin límites netos; puede ser sintomática, como una sensación de «quemazón», que en las formas graves llega a dificultar la ingesta de alimentos. El compromiso faríngeo o esofágico se puede acompañar de síntomas progresivos, como halitosis, dolor en la mucosa oral exacerbado con ciertos alimentos, odinofagia, disfagia, dolor torácico retroesternal, que podría llegar a producir la obstrucción esofágica parcial o total, detectable en un examen endoscópico. La forma eritematosa presenta mayores problemas de diagnóstico diferencial. En caso de duda, el cultivo del hongo es el método de confirmación más eficaz. El estudio histopatológico revelará los diferentes estratos epiteliales invadidos por las hifas y micelios. La respuesta inflamatoria se caracteriza por la presencia de neutrófilos, pero, sobre todo, por la formación de microabscesos a nivel del epitelio, compuestos de leucocitos polimorfonucleares, células inflamatorias crónicas, hifas y micelios, células necróticas, etc., con una característica zona circundante formada de histiocitos. Estos microabscesos determinan la gravedad de la lesión. El conectivo se observará con intenso infiltrado inflamatorio leucocitario reactivo, que es anómalo e ineficaz^(38, 41) (Fig. 2).



Figura 1. *Candidiasis pseudomembranosa asociada a un cuadro de queilitis descamativa, anemia ferropénica y xerostomía. Mujer seropositiva de 20 años. $CD4$ 200/mm³ y carga viral de 35.000 copias/ml.*

Se ha demostrado que estos dos tipos de candidiasis, cuando se presentan en forma repetitiva, tienen el mismo valor pronóstico en cuanto al desarrollo del SIDA declarado. Antes de la introducción de los inhibidores de las proteasas en la terapia antirretroviral se hablaba de un tiempo medio de 25 meses; hoy este período se ha prolongado incluso a 8-10 años^(37,41,44).

En cuanto al tipo hiperplásico o leucoplásico, éste se puede presentar sobre todo en su forma nodular y en general en pacientes con SIDA, con una inmunosupresión importante. La localización, que normalmente es retrocomisural en individuos seronegativos, en estos pacientes, en cambio, puede ser multifocal, pudiéndose encontrar lesiones en cualquier zona de la boca. Frecuentemente es bilateral. Es muy importante realizar precozmente el diagnóstico definitivo por medio de una biopsia, porque como lesión hiperplásica, tiene una alta actividad mitótica que fácilmente puede degenerar en un fenómeno displásico y en poco tiempo en un carcinoma epidermoide (riesgo cuatro veces superior). El estudio citológico revelará las características propias de una leucoplasia (hiperqueratosis, acantosis, granulosis, papilomatosis e infiltrado crónico en el conectivo), junto a la invasión de micelios que están dispuestos en base a la adherencia y al grado de tigmotropismo del epitelio mucoso, con formación de microabscesos. El epitelio se presenta

530



Figura 2. Candidiasis eritematosa y pseudomembranosa asociada a prótesis mucosoportada. Mujer seropositiva de 28 años. CD4 230/mm³ y carga viral no determinada.



Figura 3. Candidiasis hiperplásica en el borde lingual izquierdo. El estudio histopatológico reveló un grado inicial de displasia celular.

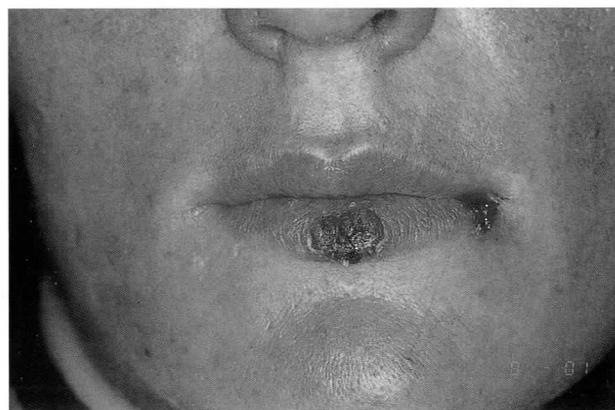


Figura 4. Queilitis angular asociada a infección por el VHS. Mujer seropositiva de 27 años. CD4 200/mm³ y carga viral de 30.000 copias/ml.

alterado por la invasión de las hifas y micelios y por el exudado inflamatorio crónico difuso en el conectivo, que no efectúa una acción protectora, sino indiscriminadamente lítica^(27, 45). La etiología de esta forma es controvertida; para algunos investigadores, la infección de *Candida* es el factor etiológico primario, porque las lesiones mejoran con el tratamiento antimicótico. Para otros, la candidiasis es una sobreinfección de una leucoplasia precedente. Hoy se acepta que la etiología es multifactorial, porque se ha reconocido el papel fundamental de cofactores como el tabaco, las prótesis, el trauma oclusal, el estrés, etc., que favorecen la colonización del epitelio por

parte de *Candida*; todo esto, englobado en un cuadro de inmunosupresión progresiva⁽²⁴⁾ (Fig. 3).

La queilitis angular está presente en la gran mayoría de pacientes seropositivos, pero, a diferencia de las lesiones ocasionales que puede presentar un sujeto seronegativo, las lesiones son casi siempre bilaterales, fisuradas o ulceradas, con frecuente participación de la piel (queilocandidiasis)⁽⁴⁶⁾, y fibrosis del labio, ya que son lesiones crónicas y resistentes al tratamiento. También es frecuente la asociación con otros tipos de candidiasis intraorales y con el estafilococo dorado^(46, 47) (Fig. 4).

Por último, la glositis romboidal o losángica media,



Figura 5. *Glositis romboidal media.* Hombre seropositivo de 53 años. CD4 360/mm³ y carga viral de 25.000 copias/ml.

que antes era considerada una alteración del desarrollo embrionario, por persistencia del tubérculo impar de la lengua después de la fusión de las dos partes laterales, hoy se sabe que es una candidiasis infiltrante, que histológicamente se caracteriza por la ausencia de las papilas filiformes, invasión profunda de las hifas y micelios, infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos e histiocitos e hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis a nivel del estrato espinoso⁽⁴⁸⁾. La importancia de esta forma es sobre todo de carácter pronóstico, porque se presenta en estadio avanzado de la enfermedad, con una incidencia importante que supera el 18%⁽⁴⁹⁾ (Fig. 5).

Tabla 4 Clasificación de los agentes antifúngicos

1. Agentes poliénicos

- Nistatina
- Anfotericina B

2. Agentes azoles

- Imidazoles
 - Clotrimazol
 - Miconazol
 - Ketoconazol
 - Sertaconazol
- Triazoles
 - Fluconazol
 - Itraconazol

TRATAMIENTO

Los agentes antifúngicos, en general, se clasifican según su composición química, como se resume en la tabla 4⁽⁵⁰⁾. La eficacia del tratamiento en pacientes seronegativos con infección candidiásica dependerá de algunos factores, tales como⁽⁵⁰⁾:

- Factores relativos al fármaco: como la potencia, la capacidad de penetración y distribución.
- Factores del microorganismo: como virulencia, sensibilidad al principio activo del medicamento y capacidad de crear posible resistencia.
- Factores del huésped: como función inmune celular y humoral, alteración de la microflora saprófita, etc.

La decisión de utilizar agentes antimicóticos cuando existe infección por el VIH dependerá, entre otros factores, de: estadiaje de la enfermedad de base, medicación concomitante, hepatopatía, preferencia del paciente, estado mental y comportamental, tratamientos precedentes, contenido de azúcares y costo^(3,51).

En líneas generales, los fármacos tópicos son de primera elección, sobre todo en los primeros episodios de candidiasis, pero su acción muchas veces es transitoria y condicionada a la terapia antibiótica concomitante. Su indicación es, por lo tanto, la infección micótica circunscrita con compromiso inmunológico medio-moderado. Los agentes tópicos usados con mayor frecuencia son la nistatina y el clotrimazol. Se deben usar como míni-

532 mo de 10 a 14 días. Es importante acompañar esta terapia con acciones carioprofilácticas, ya que el alto contenido de azúcares de estos preparados y la frecuente xerostomía predisponen a estos sujetos a una intensa actividad cariogénica. Cuando los episodios, a pesar del empleo de fármacos tópicos, comienzan a ser cada vez más frecuentes y de mayor importancia clínica, el criterio terapéutico es el de utilizar algún antifúngico sistémico^(3,51,52).

Entre los fármacos de régimen sistémico, está la familia de los polienos, representada por la nistatina y la anfotericina B. La nistatina se une a los ésteres de la membrana fúngica y altera la permeabilidad de ésta. Presenta efectos colaterales, pero generalmente son infrecuentes (náusea, diarrea y trastornos gastrointestinales leves)⁽⁵¹⁻⁵³⁾. La anfotericina B, por vía endovenosa o parenteral, no se considera como de primera elección, sino sólo en casos extremos de graves infecciones sistémicas o en casos de infección por *C. glabrata*, resistente a la mayoría de antimicóticos. Presenta efectos secundarios indeseables, como la importante nefrotoxicidad^(54, 55). La aplicación endovenosa provoca frecuentemente flebitis y otros efectos, como fiebre, temblores, hipocalcemia, anemia y alteraciones gastrointestinales. En cambio, las formas tópicas (suspensión, crema, loción y pomada), son útiles en casos de queilitis angular o lesiones candidiásicas de repetición con comprobada resistencia al fluconazol, sin presentar riesgo de toxicidad sistémica^(51,52,55).

Respecto a la familia de los azoles, éstos actúan contra muchos hongos, siendo menos tóxicos que la anfotericina B. Actúan inhibiendo el ergosterol, provocando alteración en la permeabilidad de la membrana celular fúngica. Se dividen en imidazoles y triazoles. Entre los imidazoles está el clotrimazol, disponible en forma de crema, loción, enjuagues, comprimidos y óvulos vaginales. Es un fungistático/fungicida, porque se une a los fosfolípidos de la membrana; actúa también contra algunas bacterias grampositivas. Se utiliza sobre todo como agente tópico, porque se absorbe mal por vía oral. Se han observado casos de irritación local y alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática; por esto su administración crónica debe ser estrictamente valorada⁽⁵²⁾. Otro imidazol es el miconazol, que tiene un espectro bioló-

gico parecido al del clotrimazol. Los efectos colaterales se asocian principalmente a la administración parenteral (fiebre, temblores, náuseas, vómitos y alteraciones en el sistema nervioso central). El tercer imidazol que se está utilizando como tratamiento sistémico, en casos de candidiasis resistente, es el ketoconazol. Al igual que los otros imidazoles, actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, pero su biodisponibilidad depende del pH gástrico, situación con frecuencia comprometida en pacientes VIH positivos; en ellos se aconseja que la dosis de ketoconazol se tome con una bebida carbonatada^(51,52,56). Está contraindicado combinarlo con otros fármacos como antiácidos, antimuscarínicos, cimetidina y ranitidina. Se debe evitar la administración en pacientes bajo tratamiento con fenitoína o rifampicina, porque disminuyen la concentración del ketoconazol en el plasma. Cuando se utiliza el ketoconazol con fármacos anticoagulantes se debe monitorizar el tiempo de protrombina. Los niveles de ciclosporina en la sangre pueden aumentar utilizando este fármaco junto con el ketoconazol. En este caso se deben controlar las funciones renales y los niveles en sangre. Por último, si se administran terfenadina o astemizol pueden producirse arritmias cardíacas. El efecto colateral más importante del ketoconazol es la hepatotoxicidad⁽⁵⁴⁾. El daño al hígado depende de la dosis y del tiempo que dure su administración. Como se produce un aumento de las enzimas hepáticas en el suero, es prudente monitorizar periódicamente la función hepática en los pacientes a los que se administra este fármaco. Otra complicación grave es la supresión adrenal. Se han observado también otros efectos colaterales, como náuseas, vómitos, cefaleas, diarrea, leucopenia, hiperpigmentación melánica y prurito. Estas reacciones también aparecen en relación a la dosis y son menos frecuentes si se administra junto a los alimentos. Se discute el uso en los pacientes que siguen una terapia anti-retroviral con *ddI* o *ddC*.

En cuanto a los triazoles, pertenecen a esta familia el fluconazol y el itraconazol. El fluconazol reduce la capacidad de adherencia de *Candida albicans* al epitelio mucoso; parece tener más eficacia clínica que el ketoconazol, con el beneficio de presentar menores efectos

secundarios. Se absorbe bien en el intestino y se elimina por vía renal. Se ha descrito una eficacia del 70-93%; la tolerancia es buena y se han descrito sólo leves trastornos gastrointestinales. Se desaconseja el uso con la rifampicina y con la fenitoína, y se discute la administración en los pacientes con terapia antirretroviral a base de *ddl* o *ddc*⁽⁵⁷⁾. La administración concomitante de fluconazol y fenitoína puede provocar un aumento en la toxicidad de ésta última. El uso con la ciclosporina puede potenciar los niveles de ésta y con la warfarina puede potenciar su efecto anticoagulante. La concomitancia con hipoglicemiantes reduce rápidamente el metabolismo del anti-diabético, lo que conduce a una hipoglicemia, por lo que se aconseja monitorizar los niveles de glucosa. Comparando la eficacia del ketoconazol respecto al fluconazol en el contexto de la infección por el VIH, se ha encontrado que el fluconazol es más eficaz en el tratamiento de la candidiasis oral, aunque se han informado casos de recidiva después de la suspensión del tratamiento, fenómeno de comprobada asociación con la aparición de otras especies de *Candida*, como *C. glabrata* y *C. krusei*, que son menos sensibles al fluconazol respecto a *C. albicans*, y que son de frecuente e importante aparición en los pacientes VIH +^(20,21,58). El fluconazol puede ser eficaz en un 87% de los casos con una dosis única, por lo que muchas veces se prefiere este protocolo respecto al ketoconazol. Es indiscutible que este tipo de tratamiento es idóneo en los pacientes polimedcados y con historia de impuntualidad en tratamientos anteriores, sin contar con las ventajas en cuanto a tolerancia y costo^(3,32,59). Sin embargo, con el régimen monodosis se han descrito resistencias, porque fuertes dosis de fluconazol pueden provocar grandes cantidades acumulativas del mismo, lo que favorece la adaptación de *Candida albicans* o la aparición de otras especies de *Candida* resistentes al fármaco^(21,59). Desde 1990, se ha documentado la resistencia al fluconazol. Se ha llegado a la conclusión de que los factores asociados a este fenómeno son básicamente dos: recuentos de *CD4* menores de 100 células/ml que favorece la aparición de nuevas especies de *Candida* y, sobre todo, tratamientos de larga duración (que superan los 12 meses) que alteran significativamente la flora oral. Clínicamente, la resistencia al fluconazol se manifestará con aumen-

to de la sintomatología y gravedad de la infección micótica, y la concomitante disminución en la respuesta a la terapia farmacológica^(20, 21). Todo esto es determinado en forma directa por el aumento de la inmunodepresión, sobre todo a nivel de la función linfocitaria⁽⁶⁰⁾. Para contrarrestar el desarrollo de la resistencia favorecido por la duración del tratamiento, se ha propuesto utilizar en forma intermitente el fluconazol, con tratamientos de poca duración y periodicidad variable. La estandarización de los métodos de laboratorio ha sido fundamental para determinar el verdadero alcance del problema de la resistencia; hoy, el método que valora de forma más exacta la sensibilidad al fluconazol es la difusión del diámetro del disco del crecimiento micótico en correlación con la concentración mínima inhibitoria. En pacientes con candidiasis de repetición es aconsejable realizar pruebas de rutina de este tipo, para monitorizar la sensibilidad vigente al fluconazol. Como última propuesta terapéutica en asociación a la familia de los triazoles está el itraconazol. Es un antimicótico que se tolera bien, aunque a veces se pueden presentar efectos indeseables, que se limitan a trastornos gastrointestinales, vértigo y cefalea. Es poco hepatotóxico. Se han observado bajos niveles de este fármaco cuando se administra junto con ciclosporina, rifampicina, fenitoína y fenobarbital.

Otro aspecto importantísimo que entra en el contexto de la farmacoterapia de las infecciones micóticas consiste en la transformación de la infección candidiásica respecto a la evolución de la terapia antirretroviral. Se ha observado que la introducción de los inhibidores de las proteasas (indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir), ha determinado un cambio radical en el patrón clínico de las infecciones oportunistas, como las candidiasis. Los inhibidores de las proteasas son fármacos que actúan inhibiendo la enzima proteasa, de las proteínas del *core* y de la polimerasa vírica del VIH^(42,61-63). Todas estas enzimas virales juegan un papel fundamental en su ciclo replicativo y en la fragmentación de las proteínas víricas precursoras, las cuales formarán parte de los futuros viriones^(64, 65). La mayor ventaja de estos compuestos es, por tanto, su potencial habilidad para inhibir la replicación viral, sobre todo en los macrófagos y en las células crónicamente infectadas, contrarrestando la diseminación de

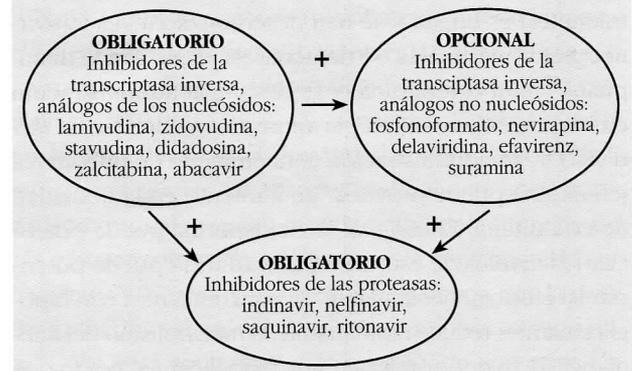
534 célula a célula^(66, 67). Estos fármacos, que han despertado gran interés, hoy se están perfeccionando con éxito en el aspecto de la farmacocinética. La insistente investigación para llegar al perfeccionamiento terapéutico ha revelado paralelamente una cierta actividad anticándidas por parte de estos fármacos. Este fenómeno se explica por dos mecanismos: primero por el reequilibrio del sistema inmunitario y, segundo, porque efectivamente parece tener una acción antimicótica directa, ya que, actuando como un eficaz antienzimático, altera también la actividad de la proteasa producida por la *Candida*, disminuyendo su potencial de crecimiento y patogenicidad⁽¹⁷⁾. Estos efectos son dosis-dependientes y de tal magnitud que ha sido comparada con el efecto antimicótico del flucanazol.

DISCUSIÓN

La infección por el VIH se considera avanzada cuando el sujeto presenta menos de 200 $CD4/mm^3$ y más de 6.000 copias/ml de carga viral. La terapia antirretroviral actual que se propone en estos casos consiste en la combinación de diferentes géneros de fármacos, protocolo que ha sido llamado terapia antirretroviral activa (TAA), en lengua inglesa *HAART*^(68, 69). La TAA, que en poco tiempo ha despertado un gran interés en el mundo científico y en la comunidad seropositiva, ha demostrado *in vitro* dos efectos terapéuticos importantísimos. Primero, el mejoramiento de la función de los linfocitos T y de la respuesta linfoproliferativa a ciertos estímulos antigénicos y, segundo, la disminución de la carga viral, o sea, de la capacidad replicativa del virus, produciendo, por lo tanto, un mejoramiento del estado inmunitario, cuantitativa y cualitativamente⁽⁷⁰⁾. A causa de estos resultados, la implementación masiva de la TAA en el mundo occidental ha determinado, casi inmediatamente y de forma paralela, un aumento en la sobrevivencia de estos sujetos y un control y disminución clara de muchas de las lesiones orales que se presentaban en la infección por el VIH.

Esta combinación de fármacos ha sufrido una intensa evolución en el tiempo, ya que cada día se logra perfeccionar farmacocinéticamente los principios activos uti-

Tabla 5 Descripción de los criterios de la TAA



lizados. Como se presenta en la tabla 5, hoy la TAA consiste en la combinación de algún fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos, ocasionalmente junto a algún antirretroviral también inhibidor de la transcriptasa inversa pero análogo no nucleósido, más la adición permanente de un fármaco de la familia de los inhibidores de la proteasa^(68,69,71-73). El saquinavir, que fue el primer fármaco inhibidor de la proteasa aprobado por la *Food and Drug Administration* (noviembre de 1995), gracias a su comprobada eficacia terapéutica facilitó la introducción de otros medicamentos de la misma familia como el ritonavir, indinavir y el nelfinavir⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

La incidencia y gravedad de las lesiones orales, como la leucoplasia oral, la candidiasis oral, el sarcoma de Kaposi y la enfermedad periodontal necrotizante están muy asociadas a la reducción y malfuncionamiento de los linfocitos T $CD4$ ^(9,17,60). Como su función es básicamente coordinadora, son células fundamentales en las diferentes líneas inmunológicas de defensa contra infecciones oportunistas provocadas por virus como el de Epstein Barr, por hongos como las diferentes especies de *Candida* o por bacterias aerobias o anaerobias. La incidencia de estas lesiones aumenta significativamente cuando la carga viral supera las 20.000 copias/ml, independientemente del recuento de $CD4$ ^(9,12,19,74). La influencia de las variaciones de la cantidad y función de los neutrófilos también tienen una relación significativa con la presencia de estas lesiones orales. La infec-

ción por VIH ha demostrado también que altera significativamente el número y la función de los neutrófilos, como lo hace con la línea linfocitaria. Se ha descubierto que los inhibidores de las proteasas, por sí solos, tienen un comprobado efecto en el aumento de recuento de neutrófilos, aparte de su acción a nivel de los linfocitos y de la carga viral. Lesiones orales como la periodontitis necrotizante y la estomatitis aftósica, que tienen una importante asociación con estados de neutropenia, han disminuido significativamente en su incidencia a partir de la introducción de los inhibidores de las proteasas en el protocolo TAA^(17,19,67). En cambio, la enfermedad de glándulas salivales (EGS-VIH) y la xerostomía asociada al VIH, que son entidades asociadas, sobre todo, a un estado de linfoproliferación difusa (especialmente de linfocitos T *CD8*) a nivel del parénquima de las glándulas mayores, no ha presentado este efecto. Al contrario, el aumento del recuento de *CD4* puede estar acompañado con un aumento del círculo de linfocitos T *CD8*, reactivando la respuesta linfoproliferativa que caracteriza este síndrome a nivel de las glándulas salivales; por lo tanto, la incidencia de la patología glandular ha aumentado con la implementación del TAA^(67,75). Otra lesión oral que no se ha beneficiado con las vigentes terapias antirretrovirales es la infección por papilomavirus, ya que la TAA no ha presentado habilidad en la resolución de este tipo de infecciones virales intraepiteliales, ni siquiera con el incremento del recuento de linfocitos T *CD4*. La incidencia en la adqui-

sición y en la persistencia de las lesiones por papilomavirus no ha sido en absoluto modificada, ni positiva ni negativamente, en el contexto de la infección por el VIH. Quedan aún por explorar los efectos de la TAA respecto a la clínica y a la epidemiología de otras lesiones de interés, tales como alteraciones neurológicas, musculares, las infecciones herpéticas y otras neoplasias, como los linfomas y los carcinomas.

En conclusión, el patrón de las lesiones oportunistas en los sujetos con infección por el VIH está cambiando significativamente en la era de la TAA. La infección por *Candida* es el ejemplo prototipo de este fenómeno. Por lo tanto, el profesional de la odontoestomatología debe interesarse vivamente en lograr estar al ritmo de los nuevos conceptos de la farmacoterapia antirretroviral, ya que su comportamiento profesional está condicionado por los resultados clínico-epidemiológicos que día a día se están informando. Esto no quiere decir que el papel del odontoestomatólogo esté perdiendo importancia; al contrario, será siempre vigente su función y participación en el equipo multidisciplinario que siga estos pacientes^(3,32). Las estructuras del aparato estomatognático han sido y siempre serán una columna fundamental que mantendrá el equilibrio clínico o hará desplomar la salud general de estos individuos. Por lo tanto, 20 años después del inicio de la lucha contra el SIDA, la profesión odontoestomatológica continúa participando en la vigilancia, prevención, identificación, tratamiento y control de las lesiones orales asociadas al VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chimenos E. Manifestaciones orales del SIDA; perspectiva actual. *RCOE* 1997;**2**:699-75.
2. Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000;**73**:171-80.
3. Malagón SX, Chimenos E, López J, Jané E, Roselló X. Protocolo del manejo odontoestomatológico de pacientes infectados por el VIH (I). *SESIDA* 1997;**8**:4-8.
4. Chimenos E, Malagón S, Pérez de Rozas M, Caldentey C, Jané E, López J, Roselló X. Prevalencia de patología bucal en pacientes infectados por el VIH. *Enf Trans Sex* 1996;**10**:99-104.
5. Lynch DP. Oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;**78**:189-93.
6. Chimenos E, López J, Blanco A, Gándara JM. Infecciones micóticas en odontoestomatología. *Arch Odontoestomatol* 2000;**16**:497-507.
7. Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;**26**:1069-89.
8. Royce R, Lluckmann R, Fusaro R, Winkelstein W. The natural history of HIV-1 infection: staging classifications of disease. *AIDS* 1991;**5**:355-64.
9. Portilla J, Sánchez-Payá J, Boix V, Muñoz O, Tamarit J, Merino J, Pérez-Mateo M. Utilidad de diferentes marcadores para el diagnóstico de la infección avanzada por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1994;**103**:725-9.

10. Malagón S. *Manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en el aparato estomatognático*. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1998.
11. Campo Trapero J, Bascones Martínez A. Candidiasis oral asociada a la infección por el VIH: significado pronóstico. *Av Odontostomatol* 1996;**12**:95-103.
12. Del Romero J, Rodríguez O. Aplicaciones de la carga viral en la infección por el VIH. *Enf Trans Sex* 1996;**10**:163-6.
13. Grbic JT, Michell Lewis DA, Fine JB, Phelan JA, Bucklan RS, Zambon JJ, Lamster IB. The relationship of candidiasis to linear gingival erythema in HIV infected homosexual and parenteral drug users. *J Periodontol* 2000;**66**:30-7.
14. Ruiz C, Berza MJ, Castilla J, Gutiérrez MA. Vigilancia Epidemiológica del SIDA. Situación a 30.06.2000. *Enf Trans Sex* 2000;**10**:194-204.
15. Pantaleo G, Graziosi C. The immunopathogenesis of HIV infection. *Engl J Med* 1993;**28**:27-335.
16. Contreras G, Pérez Álvarez L, Medrano L, Nájera R. Avances en la patogenia del SIDA y su repercusión terapéutica en el desarrollo de la vacuna. *SESIDA* 1994;**5**:1-5.
17. Redding SW, Kirkpatrick WR, Dib O, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF. The epidemiology of non-albicans *Candida* in oropharyngeal candidiasis in HIV patients. *Spec Care Dentist* 2000;**5**:178-81.
18. Odds FC, Scud J, Soll DR. Epidemiology of *Candida* infections in AIDS. In: Van den Bosseche H, Mackenzie DWR, Cauwenberg G, Van Cutsem H, Drouhet E, Dupont B (eds). *Mycoses in AIDS patients*. New York: Plenum Press, 1999; 67-74.
19. Gottfredsson M, Cox GM, Indridason OS, de Almeida GM, Heald A, Perfect JR. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus Type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. *J Infect Dis* 1999;**2**:534-7.
20. Teanpaisan R, Nittayananta W, Chongsuvivatwong V. Biotypes of oral *Candida albicans* isolated from AIDS patients and HIV free subjects in Thailand. *J Oral Pathol Med* 2000;**29**:193-9.
21. Hunter K, Gibson J, Lockhart P, Pithie A, Bagg J. Fluconazole resistant *Candida* species in the oral flora of fluconazole exposed HIV positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;**85**:558-64.
22. Odds FC. *Candida* species and virulence. The study of virulence attributes in *Candida albicans* has come of age, and the host-fungus interplay may be more complex than previously realized. *ASM News* 1994;**60**:313-8.
23. Brown TA. Immunity at mucosal surfaces. *Adv Dent Res* 1996;**10**:62-5.
24. Samaranayake LP. Host factors and oral candidosis. In: Samaranayake LP, Mc Farlane TW (eds). *Oral candidosis*. London: Wright, 2000; 66-103.
25. Gillian M, Mc Carthy BDS. Host factors associated with HIV related oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;**73**:181-6.
26. Hazen KC, Brawner DL, Riesselman MH, Huttila MA, Cutler JE. Differential adherence of hydrophobic and hydrophilic *Candida albicans* yeast cells to mouse tissues. *Infect Immun* 1991;**59**:907-12.
27. Makrides HC, MacFarlane TW. Effect of commensal bacteria on the adherence of *Candida albicans* to epithelial cells in vitro. *Microbios Lett* 1992;**21**:55-61.
28. Darwazeh AM, Lamey PJ, Samaranayake LP. The relationship between colonization, secretor status and in vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *H Med Microbiol* 1999;**33**:43-9.
29. Ollert MW, Wende C, Gorlich M, Vogel CG, Borg Von Zepelin, Vogel CW, Kurting HC. Increased expression of *Candida albicans* secretory proteinase, a putative virulence factor, in isolates from HIV positive patients. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:2543-9.
30. Samaranayake LP, Scully C. Oral candidiasis in HIV infection. *Lancet* 1999;**2**:1491-2.
31. Meinhof W, Spring R. Incidence of oral candidosis. *Mycoses* 1989;**32**(Supl2):9-11.
32. Malagón SX, Chimenos E, López J, Jané E, Roselló X. Protocolo del manejo odontostomatológico de pacientes infectados por el VIH (II). *SESIDA* 1997;**8**:63-6.
33. Challacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 1994;**78**:202-10.
34. Greenfield RA. Host defense system interactions with *Candida*. *J Med Vet Mycol* 1992;**30**:89-104.
35. Odden K, Schenck K, Koppang HS, Hurlen B. Candidal infection of the gingiva in HIV infected persons. *J Oral Pathol Med* 1999;**23**:178-83.
36. Coogan MM, Challacombe SJ. Serum and salivary antibodies to a mycobacterial 65-kDa stress protein are elevated in HIV positive patients and modified by oral candidiasis. *Oral Microbiol Immunol* 2000;**15**:284-9.
37. Blanco A, López J, Beiro R, Gándara JM, Chimenos E. La candidosis oral (I). Concepto y etiopatogenia. *Odontostomatología Práctica y Clínica* 1999;**2**:31-44.
38. Blanco A, López J, Beiro R, Gándara JM, Chimenos E. La candidosis oral (II). Concepto y etiopatogenia. *Odontostomatología Práctica y Clínica* 1999;**2**:67-79.
39. Moss AR, Baccheett P. Editorial review: Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989;**3**:55-61.
40. Aguirre JM, Ribacoba L, Lipperheide V, Esparza G, Bascones A, Pontón J, Quindós G. Caracterización fenotípica de aislamientos de *Candida* de pacientes VIH+ con candidiasis orofaríngea. *Av Odontostomatol* 1999;**12**:26-30.
41. Dood CL, Greenspan D, Katz MH, Westenhous JL, Feigal DW, Greenspan JS. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (in press).
42. Varmus H, Swanstrom R. Replication of retroviruses. In: Weiss R, Teich N, Varmus H. *RNA tumor viruses: Molecular biology of tumor viruses*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Lab. 1984;369-513.
43. Pindborg JJ. Oral candidiasis in HIV infection. In: Robertson PB, Greenspan JS (eds). *Perspectives on oral manifestations of AIDS. Diagnosis and management of HIV associated infections*. Massachusetts: Publishing Co. 1990; 28-30.
44. Ripon JW. *Medical mycology*. Philadelphia: Ed. WB. Saunders 1994; 30-67.

45. Roed Peterson B, Renstrup G, Pindborg JJ. Candida in oral leucoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. *Scand J Dent Res* 1998;**78**:323-8.
46. Napier SS, Mac Donald DG, Lamey PJ. Cheilocandidosis in an adult. *Br Dent J* 1999;**81**:336-8.
47. McFarkabe TW, Helnarska SJ. The microbiology of angular cheilitis. *Br Dent H* 1996;**140**:403-6.
48. Cooke BED. Median rhomboid glossitis: candidiasis and not a developmental anomaly. *Br J Dermatol* 1997;**93**:399-405.
49. Kolokotronis A, Antoniadis K, Papanoyotou P. Median rhomboid glossitis. An oral manifestation in patients infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997;**78**:36-40.
50. Musyca BC, Glick M. Revisión de las infecciones fúngicas y su tratamientos. *JADA* 1999;**126**:63-72.
51. Greenspan D. Treatment of oral candidiasis in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;**78**:211-5.
52. Greenspan D, Greenspan JD. Tratamiento de las lesiones orales de la infección por el VIH. *Arch Odontostomatol* 1997;**7**:36-48.
53. Millins B, Martin MV. Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidiasis. *Br Dent H* 1999;**181**:209-11.
54. Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med* 1997;**74**(suppl1b):80-5.
55. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Rajicic N, Powderly WG, Wheat LJ, Zingman BS and the Adult AIDS Clinical Trials Group Study Team 295. Amphotericin B oral suspension for fluconazole refractory oral candidiasis in persons with HIV infection. *AIDS* 2000;**14**:845-52.
56. Chimenos E, Puy D, López J. Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de la micosis. *Med Oral* 1998;**3**:78-90.
57. Diz Dios P, Alvarez J, Fernández Fiejo J, Castro Ferreiro M. Fluconazole response patterns in HIV infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral End* 1999;**79**:170-4.
58. De Wit S, Gooseens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS: *Lancet* 1999;**1**:746-8.
59. Chave JP, Cajot Bille J, Glauser MP. Single dose therapy for oral candidiasis with fluconazole in HIV infected adults: a pilot study. *J Infect Dis* 1999;**159**:806-7.
60. Estrada JH. Comportamiento de poblaciones linfocitarias en pacientes con infección VIH y su relación con lesiones generales y orales. *Oral Dia* 1997;**20**:4-11.
61. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N England J Med* 1991;**324**:308-17.
62. Keith H, Wells BA, Bernard JP. Biology of retroviruses: Detection, molecular biology, and treatment of retroviral infection. *J Am Acad Dermatol* 1990;**22**:1175-95.
63. Varmus H. Retroviruse. *Science* 1988;**240**:1427-35.
64. Brown PO, Bowerman B, Varmus H. Retroviral integration: structure of the initial covalent product and its precursor, and a role for the viral in protein. *Proc Natl Acad Sci* 1989;**86**:2525-9.
65. Kraiselburd EN. Biology of HIV replication. *Immunology and allergy Clinics of North America* 1995;**15**:181-91.
66. Shiodo T, Levy JA, Cheng Mayer C. Macrophage and T cell-line tropism of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp 120 gen. *Nature* 1991;**349**:167-9.
67. Patton Lauren, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Aaron J, Hill Ch. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;**89**:299-304.
68. Richman DD. Antiretroviral drug resistance. *AIDS* 1991;**5**(suppl 2):189-94.
69. Gatell JM, Clotet B, Podzamacer D, Miró JM, Malloles J. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: 4ª Ed Masson, 1996.
70. Cassone A, De Bernardis F, Torosantucci A, Tacconelli E, Cauda R. In vitro and in vivo anticandidal activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors. *J Infect Dis* 1999;**2**:448-53.
71. Danner S, Carr A, Leonard J. A short term study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of ritonavir an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;**333**:1528-533.
72. Markowitz M, Saag M, Powderly W. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995;**333**:1534-9.
73. Schapino J, Winters M, Kozal M. *Saquinavir monotherapy trial: Prolonged suppression of viral load and resistance mutations with higher dosage*. Presented at 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995.
74. Levy JA. Pathogenesis of HIV infection. *Microbiol* 1993;**57**:183-209.
75. Atkinson JC, Fox PC. Salivary gland dysfunction. *Clin Geriatr Med* 1992;**8**:499-511.