

**UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
ESCUELA DE ODONTOLOGIA
CATEDRA DE PATOLOGIA Y DIAGNOSTICO ORAL**

**ESTUDIO DE PRESENCIA Y LONGITUD DE HIFAS Y SEUDOHIFAS DE
CANDIDA EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS**

ALUMNOS:

**Máximo Bonansco Solar
Claudio Torres Olivares
Enrique Urra Rabi**

PROFESOR GUIA:

Dr. Bernardo Venegas R.

**Trabajo de Investigación.
Requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista.**

**Valparaíso - Chile.
1998**



*A mis madres Blanca Zavala y Jimena Solar
y a mi padre Máximo González,
que han sido una luz de esperanza
y apoyo incondicional en mi camino.*

*A mi Abuela, por la vocación de la carrera;
a mis padres por su abnegación constante;
a mi esposa por su apoyo y comprensión,
y a mi hija, inspiración permanente..*

*A mis padres Zenon Urra M. y Victoria Rabi A.,
mis abuelos Farah Rabi Z., Leonor Abucaud A.,
Ana Martinez S. y mis tios abuelos Eduardo Abucaud A.
y Dora Letelier C. por su amor y comprensión
a toda prueba en toda circunstancia.*

**“Existen en el cielo y en la tierra más cosas
de las que pueden ser explicadas solo por el exclusivo uso de la razón.”
(Shakespeare)**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Bernardo Venegas, más que un docente, un compañero y guía.

A toda la Cátedra de Patología Oral de la Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso.

Al Dr. Eduardo Piontelli L. y Dra. María Alicia Toro S. del Departamento de Microbiología y Citoparasitología, Cátedra de Micología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso por su enriquecedora ayuda.

Al Dr. Marcelo Wolf, Director de la Fundación Arriarán.

A la Dra. Edith Lampé P. y Catalina Aracena, de Odontología e Infectología de la Fundación Arriarán, por su amabilidad y desinteresada entrega.

Al Dr. Benjamín Martínez, profesor asistente del I.R.E.P.O. (Instituto de referencia de patología oral), Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

Al Dr. Hans Harbst, Departamento de radioterapia del Instituto Nacional del Cáncer, Ex Hospital Caupolicán Pardo C.

Al Dr. Carlos Ferrada V., Jefe del Departamento de Oncología de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional del Cáncer, Ex Hospital Caupolicán Pardo C.; y profesor de la Cátedra de Cirugía de la Universidad De Chile.

Al Dr. David Oddó, departamento de Patología del Instituto Nacional del Cáncer, Ex Hospital Caupolicán Pardo C.

Y a todas aquellas personas que han colaborado con su ayuda directa o indirecta en el desarrollo de esta investigación.

INDICE

TEMAS

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
GENERALIDADES DE CANDIDA	3
Estructura Antigénica	4
Patogenia	5
Patología	5
MORFOLOGIA BACTERIANA ORAL	5
INMUNOLOGIA	6
Inmunidad Natural	7
Inmunidad Adquirida	9
INMUNIDAD Y CANDIDA	9
INFECCION POR VIH	10
Generalidades	10
Definición	11
Patogenia	12
Historia Natural de la enfermedad	14
Clasificación	14
Clasificación de lesiones orales	16
Diagnóstico	17
Tratamiento	19
MICOSIS ASOCIADA A VIH	19
Mecanismos de Patogenicidad	19
Candidosis oral en SIDA	19
Prevalencia	20
Formas clínicas	20
Características histopatológicas	21
NEOPLASIA	23
Historia natural	23
Factores etiológicos	24
Tumores de Cabeza y cuello	25
Nariz y senos paranasales	27
Nasofaringe	27
Cavidad Oral	28
Hipofaringe	28
Laringe	28
Glándulas salivales	28
Glándula Tiroides	29
Tumores de tejidos de sostén y óseos	30
Tratamiento	32

MICOSIS ASOCIADAS A PACIENTES CON CANCER	34
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	38
Generalidades	38
Bases para el diagnóstico	38
Fisiopatología de la uremia	39
Datos clínicos	41
Síntomas y signos	41
Datos de laboratorio	41
MICOSIS ASOCIADA A PCTES. CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	41
OBJETIVOS	43
MATERIALES Y METODOS	44
SELECCION DE LA MUESTRA	44
TOMA DE LA MUESTRA	44
TINCION	44
OBSERVACION	45
RESULTADOS	47
DISCUSION	60
CONCLUSIONES	62
SUGERENCIAS	63
RESUMEN	64
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	65
ANEXOS	70

INTRODUCCION

La candidosis oral es conocida hace muchos años como una lesión que afecta principalmente a niños e individuos debilitados, pero en los últimos años ha habido un aumento progresivo en la frecuencia de infecciones por esta lesión en pacientes inmunodeprimidos. Varias son las especies de hongos que se han encontrado, prácticamente todos de carácter comensal en condiciones normales, pero que en pacientes inmunodeprimidos se comportan como patógenos oportunistas (Quintana, 1993).

El número de pacientes inmunocomprometidos se ha incrementado últimamente, ya sea por enfermedades que afectan al sistema inmune o por tratamientos inmunodepresores. Se ha observado frecuentemente como resultado de una mayor agresividad en las terapias citotóxicas dirigidas contra neoplasias malignas (Jansma J. et al., 1992) y, además, un mayor conocimiento ha sido logrado en relación a la aparición de cuadros sistémicos asociados a este germen como resultado de cuidados intensivos y manejo de enfermedades serias (Teapaisan R. and Nittayananta W., 1998).

Lo anterior lleva a la aparición de muchas enfermedades oportunistas donde las de origen micótico son un problema muy frecuente. Dentro de éstas, la *Cándida* cumple un papel preponderante en infecciones que afectan el territorio maxilofacial.

Por esta razón, la detección, diagnóstico y análisis de las características de estas infecciones micóticas son de competencia directa del profesional odontólogo.

El agente etiológico de las infecciones micóticas asociadas a *Cándida*, ha mostrado una disminución de la clásica *Cándida albicans* y un aumento de otras especies (Referencia personal). También han sido observadas algunas diferencias en la severidad de los cuadros clínicos con etiologías distintas. Por ejemplo, la candidosis pseudomembranosa asociada a pacientes VIH(+) presenta mayores complicaciones para el paciente que la variedad eritematosa asociada a portadores de prótesis. En relación a esto, es posible que la inmunodepresión producida en el primer caso origine la aparición de agentes micóticos con características distintas en las diferentes presentaciones clínicas.

En el presente trabajo se realizó un estudio de presencia de hifas y pseudohifas en la mucosa oral de pacientes con distintas patologías de base, en donde se incluyeron pacientes VIH(+), pacientes en tratamiento oncológico mediante radioterapia y pacientes con insuficiencia renal crónica con procedimiento de diálisis. Además se incluyó un grupo control de pacientes sin antecedentes mórbidos del tipo mencionado. El trabajo tuvo como propósito

determinar la presencia o ausencia de hifas y pseudohifas y realizar un análisis de la longitud de éstas en los pacientes que presentaron el hongo,. Además, se estudió la relación probable entre estas características y el cuadro clínico existente.

En este estudio, se partió de la base, que las hifas y pseudohifas encontradas fueron en su mayoría *Cándida*, ya que es el hongo que predomina en las lesiones de candidosis oral, especialmente la especie *albicans* (Teampaisan R. and Nittayananta W., 1998), además, en pacientes inmunodeprimidos se ve favorecido su crecimiento y adhesión, lo que facilita posibles infecciones de este tipo. Por otro lado, en los individuos sin signos ni síntomas clínicos de candidosis oral, y sin patología de base, se pueden encontrar en un 53 % de los casos, lo que es de una consideración importante (Liebana, 1997).

Alm...
loc...
1993...
sua b...
pued...
(fav...

MARCO TEORICO

GENERALIDADES DE CANDIDA

El genero *Cándida* comprende más de 150 especies , de las cuales aproximadamente 10 tienen importancia clínica: (*Ceccotti, 1993*) *Cándida Albicans*, *Cándida Gillermondii*, *Cándida Glabrata* y *Cándida Tropicalis*, *Cándida Kruseii*, *Cándida Parapsilosis*, son algunas de las especies frecuentemente encontradas en infecciones clínicas (*Ceccotti, 1993; Neville et al., 1995*).

Los tipos de *Cándida* aparecen en los tejidos en forma de cadenas tubulares no ramificadas denominadas pseudohifas, en las que se observa geminación de esporas de 2 a 4 micrones denominadas blastoporos (*Robbins, 1990*)(Ver anexo 3 fig. 2). También se pueden observar como hifas o esporas. La *Cándida* se tiñe bien con las tinciones de Gram, ácido peryódico de Schiff (P.A.S), hidróxido de potasio y tinciones de plata (*Neville et al., 1995; Robbins, 1990*).

Diferencias entre Hifas y Seudohifas:

HIFAS	SEUDOHIFAS
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento por elongación lineal del extremo y posterior tabicación. • Célula terminal cilíndrica. • Paredes paralelas sin constricciones a nivel de los tabiques. • Tabiques retráctiles y rectos. • Ramificaciones laterales sin constricción, ni punto de origen. Primer tabique a distancia de la hifa principal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento por gemación y posterior constricción basal. • Célula terminal redondeada. • Paredes con constricción a nivel de los tabiques. • Tabiques difíciles de ver y curvados. • Ramificaciones laterales constreñidas en un punto de origen. Primer tabique en el lugar de origen de ramificación.

El hongo esta ubicado exógenamente en el suelo el medio ambiente, objetos y alimentos. En forma endógena se encuentra formando parte de la flora normal del hospedero, localizada en piel , mucosa digestiva orofaríngea, respiratoria y genitourinaria (*Ceccotti, 1993*)(Ver anexo 3 fig. 1); de la población general del 30% al 50% porta el microorganismo en sus bocas sin evidencia clínica de infección (*Neville et al., 1995*). Diseminada por vía sanguínea puede producir tromboflebitis, endocarditis o infectar prácticamente cualquier órgano o tejido (*Jawetz 1996*).

En cambio otros investigadores consideran que solo invade secundariamente a las

membranas, mucosas o piel, cuya resistencia a la infección ha disminuido por acción bacteriana o viral previa, deficiencias nutricionales, traumas, alcoholismo crónico, carcinoma terminal, niños neurasténicos, drogadictos endovenosos y durante el embarazo, o sea, que produce infecciones solo cuando los mecanismos de defensa disminuyen (Huerta y cols., 1975).

Además hay que considerar que la microflora bacteriana normal en estas superficies mucocutáneas poseen un efecto inhibitor sobre el crecimiento de *Cándida* y por lo tanto su desaparición o modificación del PH pueden facilitar la proliferación del hongo (Robbins, 1990).

La *Cándida* se clasifica según su propagación asexual entre los hongos imperfectos de la clase deuteromycetes (Quintana, 1993).

Es dimórfica cuando se desarrolla en la superficie de medios sólidos enriquecidos, creciendo en forma de levaduras gemantes orales de 2 a 3 micrones de ancho por 4 a 6 micrones de largo, son Gram (+) y se conocen con el nombre de "blastoporos" (Huerta y cols. 1975). Otros autores clasifican las pseudohifas como Gram (-) (Jawetz, 1996).

Cuando crece en medios nutricionalmente pobres, se forman células grandes, con pared gruesa y se denominan "clamidosporas" (Ver anexo 3 fig. 2); corresponden a esporas de *Cándida Albicans*. Al crecer en profundidad en medios sólidos enriquecidos puede formar hifas. En las muestras obtenidos de tejido infectados, como en muchos cultivos, se pueden encontrar ambas formas (blastosporas y clamidosporas) (Huerta y cols. 1975).

La *Cándida Albicans* fermenta glucosa y maltosa produciendo ácido y gas, la fermentación de estos carbohidratos junto a características morfológicas de colonización, más lo anteriormente mencionado la diferencian de otros tipos de *Cándida* (Jawetz, 1996).

Solo las células en gemación de cultivos de 24 horas de *Cándida Albicans* forma tubos germinales a las 2 o 3 horas de colocado en suero a 37°C (Jawetz, 1996).

La pared de la *Cándida* esta compuesta de betaglucanos, manoproteínas que hacen el 30% del peso seco de la célula. El principal componente es el carbohidrato (80-90%) y la pared también contiene lípidos (2%) y proteínas (3 a 6%) (Cortes, 1995).

Hoy en día existe consenso de que la *Cándida Albicans* es diploide e imperfecto. El genoma nuclear es una copia unitaria de ADN; por medio de electroforesis se ha encontrado un mínimo de 6 cromosomas en la *Cándida Albicans* (Cortes, 1995).

Estructura Antigénica

Esta es compleja y heterogénea. La mayor parte de sus antígenos son glucoproteínas, estas moléculas forman parte de la pared celular, donde el peptidoglicano es, desde el punto de vista cualitativo, lo más importante. Los antígenos procedentes de la membrana plasmática y

del citoplasma celular son de naturaleza proteica, igual que algunos productos metabólicos inmunógenos (Liebana, 1997).

Pruebas de aglutinación de suero absorbido muestran 2 grandes grupos serológicos, A y B. Los extractos de *Cándida Albicans* para pruebas serológicas parecen consistir en muestras de antígenos. Puede detectarse la presencia de anticuerpos, pero esta detección no es clínicamente útil para el diagnóstico de la enfermedad (Jawetz, 1996).

Patogenia

La *Cándida Albicans* posee algunos factores de patogenicidad que le permiten desarrollar patología con más frecuencia de lo que ocurre con otras especies de *Cándida*. La formación de tubos germinativos y la presencia de algunas glicoproteínas con manosa y glucosa en su pared le facilitan su adherencia a las membranas o receptores celulares. Al mismo tiempo, la presencia de tubos germinativos y la elaboración de fosfolipasa C le facilitan también la invasión.

Algunos componentes de estas levaduras alteran los sistemas de defensa orgánicos, tal como ocurre con la inhibición de la fagocitosis. Además, algunos polisacáridos de su pared inducen a las células T supresoras, y el manano de la pared puede interferir en la presentación de antígenos, con lo que inhiben el desarrollo de una respuesta inmunitaria defensiva.

Patología

En lo histológico, las diversas lesiones muestran cambios inflamatorios como un incrementado infiltrado celular crónico inmediatamente subyacente al epitelio infectado y pequeñas colecciones de neutrófilos (microabscesos) son identificados a menudo en la capa de paraqueratina y porción superficial del epitelio espinoso. Algunos parecen abscesos, otros granulomas crónicos (Jawetz, 1996; Neville et al., 1996).

La *Cándida* puede ser transportada por la sangre a muchos órganos, pero con frecuencia no está capacitada, para establecerse por si misma, y provoca abscesos miliares, excepto en pacientes inmunodeprimidos que pueden presentar diseminación y septicemia (Jawetz, 1996).

MORFOLOGIA BACTERIANA ORAL

Las bacterias son microorganismos unicelulares englobados en el reino *Procaryotae*. Son los seres vivos más pequeños con capacidad propia para crecer y dividirse, procesos

esenciales para su supervivencia (Liebana, 1997).

A diferencia de las células eucariontes, las bacterias carecen de membrana nuclear y elementos citoplasmáticos especializados y presentan una estructura externa rígida, responsable de la morfología celular (Liebana, 1997).

Desde el punto de vista morfológico, las bacterias pueden presentar una forma esférica (coco), cilíndrica (bacilo), o helicoidal (Anexo 3 fig. 3).

Los bacilos exhiben diferentes morfologías, varían en longitud, desde las formas más pequeñas o cocobacilos a las formas más largas o filamentosas. Pueden aparecer como bacilos rectos, curvos (con una o varias curvas) o ramificados, con extremos redondos, cuadrados (*Bacillus anthracis*) o afilados (*Fusobacterium* spp.). Como los anteriores, pueden estar aislados o agrupados, presentando imágenes en ocasiones características, como es la agrupación en empalizada, letra china, X y V de las corinebacterias o de cadenas (estreptobacilos) en *B. Anthracis* (Liebana, 1997).

La morfología no es siempre constante, variando incluso en miembros de la misma especie. Esta propiedad se denomina pleomorfismo (Liebana, 1997).

INMUNOLOGIA

Definición:

1. Es el estado de resistencia o falta de susceptibilidad a moléculas tóxicas, microorganismos, y células extrañas.
2. Son mecanismos fisiológicos que permiten a un ser vivo el reconocer una sustancia extraña para eliminarla, neutralizarla o metabolizarla sin producir lesiones.

Nuestro organismo frente a la colonización e infección posterior producida por microorganismos patógenos exógenos posee una serie de mecanismos que nos permiten el resguardo o protección de ellos, esta inmunidad que actúa en conjunto la dividiremos esquemáticamente en:

- A) Natural o inespecífica.
 - B) Adquirida o específica.
-

A) **Inmunidad Natural o Inespecífica**

Es aquella resistencia que no se adquiere por contacto con un antígeno (sustancia que induce respuesta inmunitaria detectable al introducirse en un animal).

Esta inmunidad puede ser de tres tipos:

1) ***Inmunidad de especie:***

Ya que existen especies a las que no le afectan las enfermedades de otras especies. También existen resistencias dependiendo de la raza y el sexo.

Aquí también encontramos barreras de defensa inespecíficas como son:

- Piel.
- Mucosa respiratoria (mucus, movimiento de cilios; tos/estornudo)
- Desprendimiento de células.
- Lavado y remoción de microorganismos por lágrimas, saliva, orina, transpiración y otros líquidos corporales.
- El vómito y la diarrea ayudan a eliminar microorganismos.

2) ***Inmunidad Celular:***

Es en respuesta a estímulos específicos, las células inflamatorias migran en forma quimiotáctica y se concentran en zonas localizadas en donde fagocitan bacterias o sus componentes. Existen distintas funciones que cumplen células específicas como:

1. *Leucocitos Polimorfonucleares Neutrófilos:*

Son las primeras células que salen a la ayuda y activan mecanismos específicos junto con las células cebadas que liberan factores quimiotácticos. Estas células poseen gránulos que contienen sustancias capaces de matar, digerir, y neutralizar microorganismos o sus productos y además una colagenasa inespecífica, también poseen lisosimas, hidrolasas ácidas, mieloperoxidasas, elastasa y lactoferrina. Estas células también pueden ocasionar daño tisular.

2. *Células Cebadas:*

Poseen gránulos citoplasmáticos con histamina, heparina, factor de anafilaxis quimiotáctico y eosinófilo y bradicidina que se libera en los tejidos.

3. *Macrófagos:*

Son células grandes altamente fagocíticas, acción que se incrementa por la opsonización del antígeno (recubrimiento de la partícula extraña por anticuerpos o porciones del complemento). Ayudan a los linfocitos T en la respuesta de los linfocitos B. Los Macrófagos se diferencian en lesiones inflamatorias, a partir de los monocitos sanguíneos que llegan al tejido. Los macrófagos son importantes porque producen prostaglandinas y colagenasas.

4. *Linfocitos:*

Incluyen tres tipos celulares: Linfocitos T (derivados del Timo, desempeñan su función en inmunidad mediada por células). Linfocitos B derivados del hígado, bazo y médula ósea y son los precursores de las células plasmáticas que desempeñan su función en la inmunidad humoral; y linfocitos asesinos naturales (NK). Las linfocinas más importantes son el factor de activación de macrófagos (MAF), factor de inhibición de liberación de macrófagos (MIF), factor quimiotáctico derivado de leucocitos, linfotoxinas y factor activador de osteoclastos.

5. *Células Plasmáticas:*

Son las últimas en la progresión de células B. Las células plasmáticas se presentan en los centros germinales y en los tejidos en donde se producen inmunoglobulinas o anticuerpos y son las ejecutoras de la inmunidad sistémica y local humoral respectivamente.

3) *Inmunidad Humoral:*

Donde la respuesta a los antígenos está dada por la producción de anticuerpos a partir de células plasmáticas. Estos anticuerpos son glucoproteínas que se encuentran en la sangre y líquidos tisulares, son altamente específicos y sensibles, con una organización estructural similar que se dividen en cinco clases:

- IgG
- IgA
- IgE
- IgM
- IgD

B) **Inmunidad adquirida o específica:**

Se presenta después de la exposición o contacto previo a un agente infeccioso a través de una infección clínica o subclínica (en forma natural), o mediante inmunización con una vacuna del agente etiológico (en forma artificial). Es específica y mediada por anticuerpos o células linfoides. Esta inmunidad puede ser:

Inmunidad Pasiva:

Implica la transferencia de resistencia contra un agente infeccioso desde un individuo inmune hasta otro previamente susceptible. La *Inmunidad Pasiva Natural* consiste en la transferencia de anticuerpos IgG a través de la placenta de madre a hijo. Los anticuerpos secretorios como IgA también pueden ser secretados de la madre al hijo a través de la leche en el proceso de amamantamiento. Esta inmunidad se transmite por anticuerpos creados en otro hospedero, y su principal ventaja es el obtener una rápida disponibilidad de cantidades abundantes de anticuerpos circulantes, con la desventaja de una supervivencia corta de estos anticuerpos y posibilidades de hipersensibilidad si son globulinas de otra especie.

Inmunidad Activa:

Es la resistencia inducida después del contacto efectivo con antígenos extraños (ej.: microorganismos y sus derivados; células transplantadas). Este contacto puede consistir en una infección de tipo clínica o subclínica, inmunización con agentes infecciosos vivos, muertos, aletargados o sus antígenos y/o sus productos como toxinas, toxoides, etc., y células extrañas. En estos casos las células linfoides adquieren la capacidad para responder a los antígenos y el hospedero produce anticuerpos en forma activa. La ventaja de este tipo de inmunización incluye una resistencia a largo plazo (basado al la producción de anticuerpo) y respuestas inmunitarias mediada por células; las desventajas es un inicio lento de la resistencia y la necesidad de contacto prolongado o repetido con el antígeno.

INMUNIDAD Y CANDIDA

Los animales pueden ser inmunizados de manera activa y entonces ser resistentes a la candidosis diseminada.

Los sueros humanos a menudo contienen anticuerpos IgG que aglutinan *Cándida* in vitro y pueden ser candidicidas (Jawetz, 1996).

El mecanismo de acción de la *Cándida* es invasión a los tejidos, reacción de hipersensibilidad o producción de toxinas de gran acción patógena. Este tipo de invasión a los

tejidos no ocurre generalmente en la estomatitis subprotésica, por lo cual se sugiere que en estos casos habría una reacción de hipersensibilidad a la *Cándida A.* (Cortes, 1995).

Según algunos autores la *Cándida* puede producir enzimas hidrolíticas (peptidasas y fosfatasas), lo que causaría rupturas en la superficie del epitelio (Cortes, 1995).

Dentro de los factores de virulencia de la pared celular se encuentran los mananos y mananoproteínas los que producen un efecto depresor del sistema inmune mediado por células, esto explicaría el porque con tratamientos prolongados con antifúngicos se mejoraría la situación clínica inmunitaria de estos pacientes (Ceccotti, 1993).

También es importante el conocimiento de otros componentes de la pared debido a sus propiedades de colonización y adhesión, que ayudan a la invasión del hongo, además de sus componentes antigénicos, y productos secretados. La proteinasa aspartato podría ser un factor de virulencia importante. Por otra parte los betaglicanos de la pared, no están presentes en el hospedero, y así, los antifúngicos podrían actuar a este nivel (Cortes, 1995).

INFECCION POR VIH:

Generalidades

Para explicar la brusca aparición de esta enfermedad, debemos remitirnos primero a la década de los sesenta en E.E.U.U. a la llamada revolución homosexual y la migración y concentración de miles de homosexuales y bisexuales a San Francisco, donde convivían en casi entera libertad sexual, debido entre otros factores a los avances en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual clásicas como Sífilis, Gonorrea, Herpes etc.

En los comienzos de los ochenta Michael Gottlieb médico del equipo del Dr. Dale en Los Angeles, California, el seis de octubre de 1980 se enfrenta a un paciente con un cuadro muy extraño. Era un joven homosexual con candidosis pseudomembranosa oral, de repentina aparición y etiopatogenia desconocida. Además presentaba una disminución brusca e inexplicable de los glóbulos blancos. Ante este cuadro se le aplica un tratamiento intensivo, cura y se le da de alta. A la semana vuelve con un cuadro pulmonar y se le diagnostica Neumonía producida por *Pneumocystis Carinii*, patología solo descrita anteriormente en niños burbuja e inmunodeprimidos debido a trasplante.

Luego, entre Octubre de 1980 y Mayo de 1981 se atienden otros cuatro pacientes con características similares. Se le sugiere publicar estos casos en el MMWR del centro de control de enfermedades infecciosas (CDC) en sus artículos de infectología, luego el CDC lo denominaría SIDA.

En Julio de 1981 el Dr. Friedmankien reportaba en Nueva York una rara enfermedad

cada vez más frecuente entre sus pacientes homosexuales, el Sarcoma de Kaposi. Todo esto motivó al CDC a realizar su investigación más grande.

Se inició el estudio en la comunidad homosexual, donde se comprobó que semen inoculado en la sangre de los animales producía inmunodepresión. Se postuló que la presencia de lesiones anales sería la puerta de entrada a la sangre. También se pensó que el uso de estimulantes sexuales (nitrilos) pudieran ser un factor, pero se descartó debido a que llevaban siendo utilizados hace mucho tiempo sin problemas.

Al observarse la aparición en comunidades con íntimo contacto como homosexual, hemofílicos, drogadictos etc. Aumentó la creencia de un factor transmisible, lo más probable era un virus.

En el instituto Pasteur usando técnicas enzimáticas para detección de retrovirus identificaron un virus linfotrópico que denominaron LAV (virus de linfadenopatía), luego se descubrieron virus en células T que denominaron HTLV y otro llamado ARV, retrovirus asociado a SIDA.

En 1986 se concluyó que se trataba del mismo virus que llamaron virus de la insuficiencia humana (VIH).

Definición

La enfermedad causada por la infección del virus VIH se traduce en un gran número de manifestaciones clínicas de origen infeccioso, neoplásico y de otros distintos orígenes, producidos todos como consecuencia de la inmunodepresión.

El agente causal es el virus VIH, este es un retrovirus ya que induce a la célula infectada a convertir el RNA viral en ADN, pertenece además al subgrupo de los lentivirus los que se caracterizan por:

- Largo período de incubación
- Afectar al sistema hematopoyético
- Afectar al S.N.C.
- Infección latente en las células infectadas
- Poseer pleomorfismo
- Actividad citopática

La estructura básica es una bicapa lipídica, que a la microscopía presenta proyecciones glicoproteicas (GP120) unidas a proteínas transmembrana que lo une a la capsida viral (GP41), hacia el interior se encuentra la nucleocapsida formada por dos proteínas (p25 y P 17) las cuales protegen al ARN y la transcriptasa inversa.

Patogenia

Infección celular

Los retrovirus necesitan una superficie celular para ligarse y penetrar a la célula, en este caso el contacto y posterior penetración se realiza a través de un receptor de membrana llamado CD4 al cual contacta la proteína GP120.

Este receptor se encuentra en linfocitos T helper, linfocitos B, macrófagos, microglías y en varias células hematopoyéticas, también se ha descrito infección de células que no poseen receptor CD4.

Según Bolotta et al., (1997), se ha demostrado que el receptor de membrana CD4 no es el único mecanismo a través del cual el VIH es capaz de infectar las células, la interacción se produce también con dos correceptores, uno miembro de la familia de las alfaquimioquinas, el CXCR4 y otro de los betaquimioquinas, el CCR5.

El tropismo del VIH por las células T es debido a la interacción del receptor CXCR4 y monocitos y macrófagos por el CCR5.

Se descubrió que para la infección de monocitos y macrófagos a través de un sistema no inducido por el sincitio, requiere la unión del VIH al receptor CD4 y al CCR5.

La expresión genética de estos correceptores se encuentra en el nucleótido 32 del gen en cuestión, y se expresa aunque exista en un solo alelo, aunque en algunos pacientes no se encuentra.

Se sugiere que la inhibición de los dos alelos previene la infección del VIH a las células blanco, y es por esto que en este tipo de pacientes la enfermedad se presenta con patrones benignos de progresión.

Se sugiere que la infiltración temprana de los macrófagos puede producirse por medio de otros correceptores y no del CCR5.

Estudios previos demuestran que la penetración de los macrófagos en la fase primaria sintomática de la infección se produce por inducción no sincítica.

La inducción sincítica causa una rápida depresión de las células T CD4 y progresión agresiva de la enfermedad.

Según Delézay et al. 1997, en cuanto a las demás líneas celulares el VIH es capaz de reconocer otros receptores como el GalactosylCeramide (GalCer) de la membrana de oligodendrocitos.

Los anticuerpos anti GalCer inhiben la entrada a células CD4 (-)/GalCer (+).

El receptor GalCer se une al VIH por alta afinidad a la proteína GP120.

Otra forma de inhibir la entrada del VIH a las células CD4 (-)/GalCer (+) es impedir la unión a la proteína GP120.

Endocitosis:

Luego de la unión se produce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, se produce un desplazamiento de la GP120 o su clivaje por medio de enzimas proteolipasas que producen un cambio de configuración permitiendo la fusión de la GP41 con la membrana celular.

Cuando ingresa el ARN viral gracias a la acción de la transcriptasa inversa se transforma de una cadena sencilla en ADN, ya que esta, copia el ARN del hospedero, este nuevo ADN de doble cadena se presenta en forma circular como un plasmidio, luego se introduce al núcleo celular gracias a la VIH integrasa. En este estado se denomina "provirus" y puede permanecer así por meses e incluso años.

El otro camino es la expresión de la estructura viral, luego de 24 horas de infección se transcriben los primeros ARNm llamados cortos, que codifican las proteínas reguladoras, entre otras el producto del gen TAT que acelera mil veces el proceso y del gen REV que inicia la salida de segundos mensajeros llamados largos que sintetizan proteínas estructurales, se inicia así el ciclo de producción viral y síntesis de todos sus componentes, ensamblaje por medio de enzimas y síntesis de glicoproteínas.

Los nuevos viriones salen por yemación y adquieren su envoltura lipídica, una vez fuera la proteasa viral corta la poliproteína precursora del core (p24 y P27) que se ensambla formando el capsido, solamente en este estado los nuevos virus pueden infectar nuevas células.

La expresión génica del virus es estimulada por la acción de determinados factores de transcripción, inducibles y constitutivos, que actuarían en los sitios de unión en la repetición terminal larga. Tanto la célula como los provirus poseen genes reguladores de su replicación y su integración determinaría el comportamiento del ciclo vital de replicación viral. Dentro de los factores reguladores estarían los genes TAT y REV del virus, factores celulares como NF-KB y citoquinas como el TNF-a, y otros virus que infectan el organismo.

Historia natural de la enfermedad

La primoinfección es casi siempre desapercibida, es de aparición brusca, se produce luego de tres a seis semanas del contagio. Se produce una gran cantidad de progenie viral, luego el sistema inmune lo controla con anticuerpos anti GP120 y anti GP24, pero se produce una heterogénea población de virus con capacidad de replicación.

Esta variabilidad se debe a que la transcriptasa inversa no transcribe fielmente el ARN a ADN.

De los virus formados algunos colonizan órganos linfoides y otros permanecen en macrófagos y monocitos dentro de vacuolas, con lo cual burlan al sistema inmune logrando una diseminación por transmisión de célula a célula, debido a esto el virus circulante baja considerablemente hasta hacerse indetectable y el individuo solo presenta anticuerpos que permiten el diagnóstico de la enfermedad.

Este período dura en promedio siete años y el virus continua replicándose en el tejido linfoide.

Hasta este período al paciente se le considera portador sintomático.

Debido a lo anterior es que actualmente se discute el período de latencia y se estaría considerando más bien un estado crónico de la enfermedad.

El cuadro SIDA propiamente tal se caracteriza por: la disminución de los linfocitos T4 y una inversión de la relación T4/T8, asociado a linfopenia, anemia o trombopenia, reaparecen los antígenos virales P24, disminuyen los anticuerpos anti P17 y anti P24, aumenta la beta2microglobulina sobre los 5 Mg/L y linfopenia menor a 400/mm³, todo lo anterior nos lleva a un SIDA confirmado.

Clasificación

Clasificación del C.D.C. de la infección por VIH en adultos (1986)

- | | |
|-----------|---|
| Grupo I | - Infección aguda (seroconversión positiva) |
| Grupo II | - Infección sintomática |
| Grupo III | - Adenopatía generalizada persistente |
| Grupo IV | - Otras enfermedades |



El grupo IV de otras enfermedades se divide en:

- Subgrupo A: Enfermedad constitucional (fiebre por más de un mes con pérdida de peso mayor del 10% o diarrea por más de un mes)
- Subgrupo B: Trastornos neurológicos
- Subgrupo C: Enfermedades infecciosas asociadas a VIH
 - Categoría C1 : Incluye las especificadas en la definición de SIDA del CDC 1993
 - Categoría C2 : Leucoplasia pilosa, Candidosis Seudomembranosa, herpes Zoster, bacteremia por Salmonella, nocardiosis y tuberculosis pulmonar.
- Subgrupo D: Neoplasias asociadas a VIH (Sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodgkin o primarios del SNC).
- Subgrupo E: Otras enfermedades (paciente con clínica relacionada con SIDA no incluida en los subgrupos anteriores)

Clasificación de la infección por VIH en adultos (C.D.C. 1992)

Categorías según cifras de Linfocitos CD4

Cantidad de linfocitos CD4	Categorías Clínicas		
	A	B	C (SIDA)
Menor o igual a 500/mm ³	A1	B1	C1
200 a 499/mm ³	A2	B2	C2
Menor de 200/mm ³ (SIDA)	A3	B3	C3

El sistema se basa en tres rangos de linfocitos CD4 y en tres categorías clínicas, con lo que se configuran nueve categorías excluyentes entre sí.

La categoría A se aplica a la Infección primaria y pacientes asintomáticos, con o sin linfadenopatía generalizada persistente.

La categoría B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas, debido a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH(+) o cuyo manejo y tratamiento se vean complicados por la presencia de la infección.

La categoría C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de SIDA de la CDC año 1993.

Las tres categorías de linfocitos CD4 se definen como sigue:

- Categoría 1 : Mayor o igual a $500/\text{mm}^3$
- Categoría 2 : Entre 200 a $499/\text{mm}^3$
- Categoría 3 : Menor a $200/\text{mm}^3$

Clasificación de lesiones orales asociadas con infecciones VIH

Micóticas:

- Candidosis:
 - seudomembranosa
 - eritematosa
 - queilitis angular
 - hiperplásica
- Histoplasmosis
- Criptococosis
- Geotricosis

Bacterianas:

- Gingivitis atípica
- Periodontitis asociada al VIH
- Estomatitis necrosante
- Complejo MAI (*Mycobacterium Avium Intracellulare*)
- Estomatitis por *Klebsiella*

Virales:

- Herpes simple
- Herpes Zoster
- Leucoplasia pilosa
- Verrugas

Neoplásicas:

- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no Hodgkin
- Carcinoma espinocelular

□ Otras:

- Úlcera aftosa recurrente
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Xerostomía
- Hiperplasia de glándula salival

Diagnóstico

La presencia de la infección por VIH puede ser constatada a través de muestras de sangre, ya sea de forma directa identificando al virus o sus componentes, o de forma indirecta detectando la presencia de anticuerpos anti antígenos virales.

Métodos directos:

Aislamiento del virus:

Es difícil ya que el virus solo se detecta en periodos precisos como en la primoinfección, luego la frecuencia y facilidad disminuye posteriormente a la seroconversión.

Identificación del antígeno p24:

Se identifica por valoración inmunitaria de enzimas (EIA) en un período anterior a la seroconversión.

Amplificación del ADN viral:

Esta técnica es por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), amplifica una parte del material genético hasta un millón de veces, detectando ADN aun en muy pequeñas cantidades.

Métodos indirectos:

Esta técnica se basa en determinar la presencia de anticuerpos contra antígenos virales, los anticuerpos que pueden ser detectados son :

- derivados del gen:
- gag P55, P24, P18
 - pol P34, P68, P53
 - env GP160, GP120, GP41

Para ello se utilizan los llamados test de tamizaje (screening) y los test confirmatorios.

Test screening

E.L.I.S.A:

Se cultiva, centrifuga, lava e inactiva el virus VIH y los antígenos virales se acoplan al tubo de ensayo o partículas esféricas, se coloca el suero del paciente si existen anticuerpos estos se unen a los antígenos, se lava y se eliminan los anticuerpos libres, luego se agrega un anticuerpo enzimático que se une al complejo antígeno-anticuerpo y luego se tiñe. Se evalúa por espectrofotometría.

Citoimmuno ensayo:

Utiliza células infectadas las cuales se incuban en suero del paciente, se forman complejos antígeno-anticuerpo y en una segunda incubación se le agrega una proteína conjugada enzimáticamente que se une al anticuerpo en su fracción Fc, luego se agrega un revelador que lo colorea, de ser positivo se observa a simple vista o al microscopio óptico.

Microaglutinacion:

Se utilizan partículas de gelatina recubiertas con antígenos virales, usando placas de microaglutinación se les coloca suero y si hay aglutinación se evidencia la presencia de anticuerpos anti VIH, se utiliza un control con gelatina sin antígenos para descartar aglutinaciones no específicas.

Test Confirmatorios

E.L.I.S.A. confirmatorio:

Se utilizan antígenos GP41, GP120, P24 obtenidos por ingeniería genética y se comprueba la presencia de anticuerpos por separado de cada uno de los antígenos.

Western blot:

Se utiliza VIH, por electroforesis se separan bandas de proteínas virales y se transfieren a tiras de nitrocelulosa.

Se le agrega suero y si existen anticuerpos se unen a los antígenos, se lavan las tiras y se tiñen, luego se observa en que fracción antigénica se forman complejos antígeno-anticuerpo, es positivo si se forman mínimo dos complejos.

Test inespecíficos:

En ocasiones en un examen de sangre se detecta linfocitopenia, hipergamaglobulinemia, anergia o inversión de la relación T4/T8

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la enfermedad actualmente se tiende a atacar al virus antes que infecte la célula o posteriormente a ella para lo cual se utiliza:

- Inhibidores de la transcriptasa reversa, Ej: Azidotimidina (AZT), el cual es un análogo de un nucleósido, existiendo en forma experimental unos no nucleósidos como el L697-661 Merck.
- Inhibidores de los genes reguladores de la expresión viral.
- Agentes de acción indirecta ej. : Hipercina, Cistina, Pentoxifilina.
- Inmunoreguladores.
- Vacunas que pueden ser : virus muerto, proteínas de la envoltura, en virus vector.

MICOSIS ASOCIADA A VIH

Mecanismos de patogenicidad

La acción patógena de la *Cándida* se concreta principalmente por factores de virulencia ubicados en la pared celular.

Son los mananos y mananoproteínas que producen un efecto depresor del sistema inmune mediado por células, esto explicaría el por que con tratamientos prolongados con antifúngicos se mejoraría la situación clínica e inmunológica de estos pacientes.

Candidosis oral en sida

Es la complicación micótica más frecuente en SIDA, se reconocen una serie de variantes clínicas, tradicionalmente fue clasificada en pseudomembranosa aguda, eritematosa, hiperplásica crónica, incorporándose posteriormente la queilitis angular.

Dado que es una infección endógena, es muy difícil eliminar completamente el hongo del organismo. Entre un 20-50 % de las personas sanas son portadoras del hongo en forma saprófita.

La localización esofágica es marcadora de enfermedad , también puede progresar al tracto digestivo y provocar diarreas.

La candidosis sistémica no es frecuente y suele verse en estados avanzados de enfermedad y favorecida por catéteres durante mucho tiempo, leucopenia por antifólicos o AZT, hiperalimentación parenteral, diálisis y tratamiento antibiótico.

Prevalencia de la candidosis oral en sida

Existe consenso de que la candidosis puede verse en más del 50 % de los pacientes VIH(+) y en todas las etapas de la enfermedad.

Formas clínicas:

- Seudomembranosa
- Queilitis angular
- Palatina papilar

Esta nomenclatura clásica, ha recibido muchas críticas en especial respecto de la forma atrófica.

Se sostiene actualmente que la coloración rojiza se produce por aumento de la vascularización con o sin presencia de la atrofia epitelial por lo tanto se propone el término eritematosa.

En cuanto a la prevalencia la forma pseudomembranosa es la más frecuente (Ceccotti, 1993; Quintana, 1993; Cortes, 1995), seguida de la eritematosa, queilitis angular e hiperplásica.

La eritematosa es más común en pacientes VIH(+) y la pseudomembranosa en Complejo Relacionado a SIDA (ARC) y SIDA, la eritematosa precede a la pseudomembranosa en su presentación clínica .

La ubicación más frecuente es dorso de la lengua seguida de lateral de la lengua, paladar duro, paladar blando y mucosa bucal (Quintana, 1993).

La presentación multifocal es significativa en pacientes VIH(+), aunque este es un concepto relativo ya que para algunos autores, dos sitios de localización se considera multifocal.

No se encontró relación entre los tratamientos antimicóticos utilizados ya sea tópico o sistémico y la aparición de la candidosis. Pero, si se encontró una fuerte relación entre candidosis oral e historia anterior de candidosis.

La candidosis pseudomembranosa, leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi y queilitis exfoliativa fueron las lesiones más frecuentes en pacientes con recuento CD4 bajo 100/mm³.

También se encontró candidosis en pacientes con recuento sobre $200/\text{mm}^3$ e incluso sobre $500/\text{mm}^3$.

La falla de respuesta al tratamiento antimicótico puede ser explicada de la siguiente forma:

- alto grado de inmunosupresión.
- disminución de la actividad terapéutica por interacción con otras drogas.
- multifactores de resistencia o combinación de lo anterior.

Según Tascini et al. 1996, se produce una depresión o inhibición de la actividad antifúngica de los neutrófilos por acción de la Interleukina (IL) 4 y 10.

La actividad de los neutrófilos en pacientes VIH(+) proporciona datos controversiales, por ej. Cassone informó una mantención de la actividad fungicida, mientras otros autores informaron disminución e incluso supresión de dicha actividad.

Lo que sí se ha demostrado, es la depresión de la actividad por disminución de la generación de aniones superóxido, esto puede deberse a distintas etapas de la enfermedad e incluso los tipos de terapia.

Esto evidencia una progresión de la enfermedad, en la cual se esperan cambios de los linfocitos T helper de tipo 1 a tipo 2, con la consecuente producción de interleukina 4 y 10, esto produce un empobrecimiento de las funciones efectoras y secretoras de los neutrófilos.

Cassatella describió el efecto supresor de la IL10 en células fagocíticas mostrando inhibición de la secreción de citoquinas proinflamatorias de neutrófilos.

Se ha descrito que la IL4 es capaz de inhibir la producción de derivados tipo IL8 de PMNN.

Colotta descubrió que la IL4 reduce el efecto retardador sobre apoptosis inducida por IL beta1 sobre PMNN.

Características histopatológicas

Según Reichart et al. (1995), histopatológicamente el epitelio se caracteriza por paraqueratosis, acantosis, espongirosis, pérdida de cohesión celular.

Existe penetración de hifas no solo al epitelio, sino que también más allá de la membrana basal. También se encuentran hifas en la superficie y atravesando las uniones

intercelulares.

Se produjo una respuesta inflamatoria local moderada subepitelial excepto en el lugar adyacente a las hifas de penetración.

Al penetrar el organismo, se evidencian alteraciones a nivel de la membrana celular y citoplasmática, mitocondrias, ribosomas y membrana intracitoplasmática tubular.

Una vez penetrado el epitelio, el diámetro de las hifas aumenta como mínimo al doble, este puede ser el mecanismo de adhesión a capas profundas.

En capas profundas, las hifas penetran directamente a través del citoplasma a los núcleos de las células espinosas.

La punta de las hifas de penetración muestran zonas densas paralelas a las estructuras fibrilares similares a la planta del hongo.

En el área de penetración se encuentran desmosomas libres.

No se encontró interacción entre hifas y neutrófilos u otro elemento de inmunidad celular.

En estos pacientes la barrera epitelial y número de neutrófilos esta disminuido, posiblemente por terapia citotóxica para tratar el sarcoma de Kaposi.

Estudios de la proteína leucocitaria antifúngica calprotectin, reveló que en estos pacientes está disminuido en la saliva, sobretodo el de origen parotídeo.

Es notable que en SIDA no se presenta sepsis por Cándida.

No se sabe si la penetración se produce por disminución del calprotectin, respuesta inmunocelular o terapia en base a químicos.

Se detectó un fenómeno de tigmotropismo en las hifas, fenómeno similar al detectado en la planta.

La penetración se produjo en los lugares donde el epitelio se mostraba más débil.

En la punta de las hifas de penetración se encontró gran cantidad de enzimas fosfolipasa y queratinasas. Las hifas de penetración presentan uniones fuertes en la punta.

En el punto de invasión se observo una fusión a nivel de las membranas celulares o las membranas del hospedero destruidas.

En el estrato espinoso se observaron cúmulos de desmosomas y desmosomas sueltos.

NEOPLASIAS

Historia natural

Etapa subclínica

Según Farreras-Rozman 1995, las células cáncerosas poseen las biomoléculas necesarias para la supervivencia, proliferación, diferenciación, y expresión de muchas funciones específicas, pero la incapacidad de regularlas produce alteraciones fenotípicas y la transformación maligna.

El cáncer es una enfermedad celular, siendo este factor un determinante para su diagnóstico y tratamiento, cuyo objetivo es la destrucción de las células.

Actualmente se están investigando las bases moleculares de la transformación cancerosa, descubriendo alteraciones de genes y su expresión como RNA mensajero y proteínas celulares.

Desarrollo local y a distancia

Según Farreras-Rozman (1995), una alteración local de la proliferación y de la diferenciación celular suele preceder al desarrollo invasivo. A partir de éste, existe el riesgo de metastatización por vía linfática y hematógena.

Durante la transición de carcinoma *in situ* a cáncer invasivo, las células malignas se adhieren a la membrana basal, la degradan por proteólisis y penetran en el estroma.

El aumento de la población de células tumorales se acompaña de neoformación de capilares que convergen hacia el tumor, aunque no todos se acompañan de angiogénesis.

Junto con el crecimiento local se produce la metástasis, siempre que las células sean capaces de migrar, desplazándose a otro tejido del hospedero, proliferando y sobreviviendo en el nuevo ambiente. Según Liotta menos del 1% de las células lo logran.

Factores Etiológicos

Factores víricos

Los virus con capacidad oncogénica son los siguientes (Farreras-Rozman, 1995):

- Papilomavirus : causante de papilomas y verrugas, pueden asociarse a los carcinomas de cualquier epitelio escamoso.
- Virus de Epstein-Barr : este virus se relaciona con los siguientes tumores:
 - Linfoma de Burkitt.
 - Carcinoma nasofaríngeo.
 - Enfermedad de Hodgkin..
 - Linfomas de células T.
 - Carcinoma laríngeo supraglótico.
 - Carcinoma tímico.
- Virus de la hepatitis B : existen hallazgos que relacionan la hepatitis crónica B con el hepatoma.
- Retrovirus: se caracterizan por poseer la denominada transcriptasa inversa, enzima que permite la síntesis de DNA a partir de RNA. De esta forma, se descubrió que el crecimiento neoplásico es el resultado de alteraciones genéticas.

Traumatismo e inflamación

Esta etiología aún es controversial, ya que no se dispone de pruebas científicas en la mayoría de los casos.

Las asociaciones más frecuentes son el cáncer de pulmón, que deriva de cicatrices pulmonares, cáncer de esófago por esofagitis cáustica y tumores óseos aparecidos después de traumas (Farreras-Rozman, 1995).

Carcinogénesis química

Los estudios epidemiológicos sobre la carcinogénesis química en nuestra especie son muy complejos, por lo cual se ha desarrollado la epidemiología molecular, y así identificar a individuos con riesgo aumentado de desarrollar cáncer, el cual dependerá de las características individuales para la biodistribución y metabolización de carcinógenos (Farreras-Rozman, 1995).

Carcinogénesis física

Es difícil comprobar fehacientemente la influencia de las radiaciones en la génesis del cáncer, aunque hay observaciones que si lo apoyan (Farreras-Rozman, 1995):

- Las radiaciones alteran los cromosomas y facilitan la acción de otros agentes (virus).
- Los rayos U.V. muestra carcinogenicidad en el xeroderma pigmentoso.
- La incidencia de leucemias 1,7 veces más alta en médicos (9 veces más en radiólogos).
- Desarrollo de cáncer cutáneo o melanoma en determinados grupos de población, por exposición solar excesiva.
- Aumento de cáncer en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki.
- Aumento significativo de las leucemias en pacientes irradiados.

Factores hereditarios

El proceso de cancerización comprende mutaciones celulares, pero es difícil demostrar una predisposición genética. Menos del 1 % de los cánceres ocurren en pacientes con estados hereditarios preneoplásicos y otro 5 % lo constituye el cáncer familiar (Farreras-Rozman, 1995).

Incidencia racial

La frecuencia y la distribución del cáncer varían según las razas sumado a la influencia de factores ambientales y sociales. Por ejemplo, la incidencia de cáncer de colon en japoneses es baja, pero al emigrar a Occidente a partir de la segunda o tercera generación, adquieren una incidencia similar a los habitantes de la zona (Farreras-Rozman, 1995).

Tumores malignos de la cabeza y cuello

La incidencia de los tumores de cabeza y cuello varía del 5 al 50 % de todos los cánceres según condiciones geográficas y socioeconómicas (Farreras-Rozman, 1995).

Los tumores primarios malignos del cuello se originan a partir de múltiples tejidos, que comprenden la cavidad nasal, los senos paranasales, la faringe, la laringe, las glándulas salivales y el tiroides (Harrison, 1994).

El carcinoma de células bucales es el responsable del 2 al 4% de las enfermedades malignas en U.S.A. y en la mayoría de los países occidentales. El cáncer bucal es el cuarto en

incidencia en varones y el sexto en mujeres. La enfermedad guarda relación con la edad, apareciendo en personas mayores de 40 años y aumentando la incidencia con la edad. La proporción hombre : mujer es de 3:1 (Harrison, 1994).

El tamaño del tumor, el estado de los ganglios y la presencia de metástasis definen una clasificación del tumor, así como el estadio de la enfermedad (Harrison, 1994).

El American Joint Committe on Cancer (AJCC) desarrolló un sistema de clasificación en estadios del tumor, los ganglios y las metástasis (TMN). Cada punto anatómico de la cabeza y el cuello posee su propia clasificación clínica de su estadio T (Harrison, 1994).

De esta forma los criterios para la clasificación de los TCC son (Farreras-Rozman, 1995):

- Labio y cavidad oral: tamaño del tumor e invasión
- Orofaringe y nasofaringe: número de regiones anatómicas afectadas.
- Hipofaringe: regiones concretas infiltradas.
- Laringe: división en tres regiones, con gran atención a la afección de las cuerdas vocales y a su movilidad.

Clasificación

Representación esquemática de la clasificación en estadios TMN de los tumores de cabeza y cuello (Harrison, 1994).

	N0	N1	N2	N3
T1	I			
T2	II			
T3	III			
T4	IV			

Los números romanos representan los estadios.

Clasificación en estadios clínicos del tumor primario.

Los estadios T (1-4) se definen de forma separada de cada región anatómica (Farreras-Rozman, 1995).

Clasificación en estadios clínicos de los ganglios del cuello (Farreras-Rozman, 1995):

- N0 : Cuello sin adenopatías patológicas (clínicamente negativo).
- N1 : Ganglio único homolateral < 3 cm.
- N2a: Ganglio único homolateral de 3 a 6 cm.
- N2b: Múltiples ganglios homolaterales, todos < 6 cm.
- N2c: Ganglios bilaterales o contralaterales, todos < 6 cm.
- N3 : Ganglios únicos o múltiples, al menos uno > 6 cm.

Clasificación en estadios clínicos de localización a distancia (Harrison, 1994):

- M0 : Sin metástasis
- M1 : Con metástasis (Todos los tumores M1 están en estadio IV).

Nariz y senos paranasales.

Las neoplasias suelen originarse del epitelio de los senos maxilares o bien en los etmoidales. Los tumores de los senos esfenoidales o de los senos frontales son extremadamente raros (Harrison, 1994).

El carcinoma de las células escamosas es el tumor más frecuente de los senos y el carcinoma adenocístico (o cilindrome) es el siguiente en frecuencia. Entre los tumores poco habituales se encuentran los adenocarcinomas y los melanomas malignos (Harrison, 1994).

Entre los signos de los tumores de los senos maxilares se encuentran: dolor facial y dental, hinchazón localizada y epistaxis. Los tumores de los senos etmoidales pueden acompañarse de obstrucción nasal, epistaxis y complicaciones orbitarias (proptosis y epífora) (Harrison, 1994).

Los tumores de la nariz son similares a las neoplasias de los senos paranasales.

Los tumores benignos como los malignos con origen en la glándulas salivales, pueden manifestarse mediante síntomas nasales, entre los cuales están la epistaxis, mal olor e infección secundaria (Harrison, 1994).

Nasofaringe

El epitelio es fundamentalmente escamoso, muy infiltrado de tejido linfoide. Este abundante tejido ayuda a explicar por qué entre las masas nasofaríngeas pueden encontrarse linfomas, linfopiteliomas malignos y plasmacitomas extramedulares, así como carcinomas de

células escamosas en varios grados de diferenciación. Las neoplasias de origen linfoide se tratan mejor con irradiación, quimioterapia o ambas (Harrison, 1994).

El carcinoma de la nasofaringe es poco frecuente en U.S.A., donde son el 4 % de las neoplasias de cabeza y cuello. Casi la mitad de los pacientes con carcinoma de nasofaringe acuden con afectación regional en la zona homolateral del cuello como único signo clínico notorio (Harrison, 1994).

Cavidad oral y orofaringe

Los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral y la orofaringe suelen presentar patologías médicas asociadas, como el abuso de alcohol con posible alteración de la función hepática coincidente. Algunos de estos pacientes presentan un deterioro de la inmunidad mediada por células, que se correlacionan con un aumento de la morbilidad (Harrison, 1994).

Hipofaringe

Aproximadamente el 5 % de los tumores de la hipofaringe tiene su origen en las glándulas salivales menores; el 95 % restante son carcinomas epidermoides (Harrison, 1994).

El carcinoma hipofaríngeo se origina con mayor frecuencia en el seno piriforme y cuando existe, suele aparecer con dolor de garganta, otalgia y disfagia. Aproximadamente el 80 % de las lesiones del seno se encuentran con metástasis de los ganglios cervicales (Harrison, 1994).

Laringe

El cáncer de laringe supone menos del 2% de todos los carcinomas en U.S.A. La incidencia de este cáncer es considerablemente superior en los hombres que en las mujeres (Huerta y cols., 1975; Ceccotti, 1993; Harrison, 1994).

La ronquera es el síntoma más frecuente del cáncer de laringe. Además de la disnea, el estridor y el dolor intenso. La disfagia y la odionofagia pueden ser evidente y la tos crónica y la hemoptisis pueden indicar grandes lesiones fúngicas. Entre los signos y síntomas tardíos se pueden encontrar: Pérdida de peso, alitosis y afectación regional del cuello (Harrison, 1994).

Glándulas salivales

Las enfermedades neoplásicas de las glándulas salivales suponen el 5% de todos los tumores de cabeza y cuello (Harrison, 1994).

Los tumores que afectan a las glándulas salivales son (Harrison, 1994):

- Benignos:
 - Adenoma pleomorfo
 - Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)
 - Oncocitoma
 - Adenoma monomórfico

- Malignos:
 - Tumor mixto maligno
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Carcinoma adenoquístico
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma de células acinares
 - Carcinoma de células escamosas

El adenoma pleomorfo es el tumor más frecuente de las glándulas salivales, fundamentalmente en la parótida, aunque también se puede ver en paladar y en la mejilla (Farreras-Rozman, 1995).

Este tumor es técnicamente benigno y de crecimiento lento, pero existe la posibilidad de degeneración maligna y se sugiere la escisión quirúrgica en casi todos los casos. Como norma general, cuanto mayor sea la glándula, mayor es la posibilidad de que sea histológicamente benigno. Mientras que $\frac{3}{4}$ de los tumores de las parótidas son histológicamente benignos, la misma proporción de los tumores de las glándulas salivales menores son malignos. Además, las parestesias y el dolor pueden asociarse a tumores malignos, especialmente carcinomas adenoquísticos. Los tumores malignos crecen más rápidamente y pueden ocasionar ulceración e invadir nervios, produciendo entumecimiento o parálisis facial (Harrison, 1994).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección de los tumores de glándulas salivales (Harrison, 1994).

Glándula Tiroides

Las lesiones malignas de las glándulas tiroides se originan a partir de dos líneas celulares endocrinas de la glándula. Las células foliculares, que secretan hormona tiroidea, son células de origen del carcinoma papilar, folicular y anaplásico. Las células perifoliculares (células C) derivan de la cresta neural y son las células de origen del carcinoma medular de la glándula tiroides. Los cánceres de tiroides suponen casi el 10 % de los tumores de cabeza y cuello (Harrison, 1994).

Los tumores suelen presentarse como masas en el cuello. En algunos casos, una compresión traqueal extensa con compromiso de las vías respiratorias, asociado a ronquera (Harrison, 1994).

El carcinoma papilar es el más frecuente de la tiroides, es multifocal y encapsulado. El carcinoma folicular es típicamente sólido y encapsulado. El carcinoma de células de Hurthle es una variante del carcinoma de células foliculares. El carcinoma anaplásico es muy maligno con un pésimo pronóstico (Harrison, 1994).

La cirugía es el tratamiento fundamental de las neoplasias malignas de tiroides. La administración de yodo radioactivo, la supresión hormonal por suplementos de hormona tiroidea, irradiación externa y la quimioterapia son ayudas útiles en algunos casos (Harrison, 1994).

Tumores de tejidos de sostén y óseos

Sarcomas de partes blandas

Son tumores poco frecuentes (menos del 1 % de todos los cánceres). No hay diferencia en la distribución por sexo, mientras que por edades hay predominio en la infancia y hacia la quinta década (Farreras-Rozman, 1995).

Los subtipos predominantes son el liposarcoma, el histiocitoma fibroso maligno y el fibrosarcoma (Farreras-Rozman, 1995).

Su manifestación predominante (una masa de comienzo insidioso y crecimiento lento hasta alcanzar un notable tamaño o producir síntomas) es lo suficientemente ambigua para ser causa de trágicos errores. Durante su crecimiento se forma una pseudocápsula, como resultado de la compresión tumoral sobre estructuras próximas. A través de esta cápsula las células tumorales se extienden en desorden por regiones vecinas (Farreras-Rozman, 1995).

En cuanto a la clasificación TNM, cabe mencionar en cuanto al tumor primario que:

- T1: tumor de 5 cm o menos de diámetro
- T2: tumor > de 5 cm de diámetro. Es poco frecuente la afección ganglionar y en cuanto a la metástasis, la más común es la de pulmón (Farreras-Rozman, 1995).

Tumores óseos

Son poco frecuentes (1 a 1,5 % de todos los casos). Predominan en los jóvenes menores de 15 años y en las personas de edad avanzada, en una frecuencia algo mayor en

menores (60% de los casos).

El dolor óseo persistente y localizado, es la única manifestación que puede motivar el diagnóstico en la fase temprana (Farreras-Rozman, 1995).

El diagnóstico de extensión se efectúa mediante la clasificación TNM, que se establece por la exploración física y exámenes radiológicos (Farreras-Rozman, 1995):

- T. Tumor primario:
 - Tx. Tumor primario no puede ser determinado.
 - T0. No existe evidencia de tumor primario.
 - T1. Tumor que no invade la cortical.
 - T2. Tumor que invade más allá de la cortical.
- N. Ganglios:
 - Nx. No ha podido ser determinado.
 - N0. No hay metástasis en ganglios adicionales.
 - N1. Metástasis en ganglios regionales.
- Metástasis a distancia:
 - Mx. No se han realizado los estudios mínimos para determinar la existencia de metástasis.
 - M0. No hay metástasis a distancia.
 - M1. Hay metástasis a distancia.
- G. En grado histopatológico:
 - Gx. No puede determinarse.
 - G1. Bien diferenciado.
 - G2. Moderadamente diferenciado.
 - G3. Escasamente diferenciado.
 - G4. Indiferenciado. El sarcoma de Ewing y el linfoma primario se consideran de grado 4.

En general, el sarcoma de Ewing y el linfoma son tributarios de radioterapia, mientras que la cirugía se reserva para todos los demás tipos de tumores (osteosarcoma, condrosarcoma, tumor maligno de células grandes, ameloblastoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma, condroma, hemangioendotelioma) (Farreras-Rozman, 1995).

Sarcoma de Ewing

Este sarcoma es radiosensible, por lo que la radioterapia ocupa el primer lugar en el control del tumor primario, aunque se complementa con la quimioterapia. La dosis es de 65 Gy, aplicados del siguiente modo:

- 45 Gy es para todo el hueso afectado y también los tejidos de sostén propios de él. Se debe administrar en 4 semanas.
- 20 Gy solo sobre la zona de afección tumoral radiográfica (Farreras-Rozman, 1995).

Melanoma Maligno

Es un tumor derivado de un tipo de células, los melanocitos, que proceden de la cresta neural. Es una neoplasia poco frecuente, suele aparecer entre los 40 y 70 años, adopta 4 formas de presentación: melanoma superficial (o de extensión superficial), melanoma nodular, léntigo maligno y melanoma acral. En el 60% de los casos asienta sobre un nevo preexistente (Farreras-Rozman, 1995).

El diagnóstico precoz se basa en los cambios significativos en un nevo preexistente (aumento de tamaño, ennegrecimiento, bordes irregulares, ulceración, hemorragia), que deben alertar hacia la transformación maligna, y en la aparición de hiperpigmentación con características sospechosas en una zona sin nevos (Farreras-Rozman, 1995).

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, ya que el melanoma maligno suele ser radiorresistente. Se reserva la radioterapia como tratamiento paliativo (Farreras-Rozman, 1995).

Tratamiento

La cirugía es un método eficaz para curar pacientes cuyos tumores se limitan a determinadas localizaciones anatómicas. Sin embargo, sólo un 25 % aproximado de los pacientes presentan tumores realmente limitados y susceptibles sólo de tratamiento quirúrgico. Entonces es de una importancia vital identificar a los pacientes que obtendrán una mejoría con un tratamiento combinado, el cual permitirá disminuir la extensión de la cirugía. El cirujano, el médico oncológico y el radioterapeuta deben desarrollar un plan integral para proporcionar el tratamiento coordinado más eficaz, usando todos los medios disponibles como son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia y la rehabilitación (Harrison, 1994).

Como un grupo de pacientes analizados en esta tesis son personas con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, se hará referencia a este tipo de tratamiento, teniendo presente que sus indicaciones son muy precisas y no todos los tumores antes mencionados son combatidos con este método.

Radiación ionizante

Es la radiación que puede eliminar electrones de los átomos. Comprende las ondas

electromagnéticas como los rayos x y los rayos gamma, así como las partículas cargadas como los protones. La dosis de radiación se define como la unidad de energía absorbida (julios) por Kg de tejido.

El rad equivale a 0,01 Gy o un Gy equivale a 100 rads. Una dosis determinada de radiación destruye un porcentaje constante de células, no un número constante. Con grandes dosis de radiación, la supervivencia celular disminuye con la cinética de primer orden en proporción a una dosis creciente de radiación. Con dosis menores de radiación hay una disminución del índice de muerte celular y puede representar la presencia de mecanismos de reparación celular (Harrison, 1994).

Principios de radioterapia

La radioterapia, como la cirugía, es una modalidad local utilizada en el tratamiento de cáncer. Su utilización depende de la radiosensibilidad inherente del tumor y de los tejidos normales adyacentes. Idealmente la radioterapia destruirá el tejido cánceroso causando una mínima alteración de la estructuras circundantes. Otra consideración es la capacidad del tejido normal para mantener y reparar la lesión inducida por la radiación y del paciente para funcionar en forma adecuada, incluso si la función normal del órgano está disminuida (Harrison, 1994).

Las radiaciones iónicas son producidas por fuentes de energía de gran voltaje y concentración de la dosis. Actualmente se emplean los megavoltajes: Bomba de cobalto, con irradiación gamma generada por el ^{60}Co (2 MeV), el acelerador lineal (4-10 MeV) y el betatrón (20 MeV) (Farreras-Rozman, 1995).

Técnicas fundamentales

Son dos las técnicas radioterápicas fundamentales: la *braquioterapia*, en la que la fuente de irradiación se colocan en la proximidad del tumor o dentro de él, y la *teleterapia* en cuyo caso la fuente de energía se halla a distancia del enfermo.

Indicaciones de radioterapia

Lo que se persigue es la erradicación total y definitiva del tumor. Su aplicación depende de la histología, del TNM y de la relación con la efectividad quirúrgica (Farreras-Rozman 1995). El ADN es el objetivo para la destrucción celular inducida por la radiación. La citotoxicidad producida por dosis clínicamente importantes de radiación depende de la división celular y se denomina *destrucción mitótica celular* (Harrison, 1994).

Tratamiento propiamente tal

La radioterapia suele administrarse en dosis fraccionadas, tales como 180 a 300 cGy (1 rad = 1 cGy) al día, cinco veces a la semana. Los tratamientos fraccionados, según la experiencia clínica ha demostrado mejorar el índice terapéutico, dando un buen control tumoral (Farreras-Rozman, 1995).

Principales efectos secundarios de la radioterapia

➤ Reacciones agudas:

- Irradiación supradiafragmáticas: Sequedad de boca, pérdida del gusto de los alimentos, sequedad o descamación cutánea, disfagia, depilación, (especialmente cervical), leucopenia y trombocitopenia.
- Irradiación infradiafragmática: Náuseas y vómito, apatía, diarrea, anorexia, leucopenia y trombocitopenia.

➤ Reacciones subagudas:

- Neumonitis, amenorrea; disminución de la libido y hepatitis.

➤ Reacciones tardías:

- Fibrosis pulmonar, fibrosis mediastínica, pericarditis, hipotiroidismo, nefritis, carcinogénesis, esclerosis cutánea, y complicaciones óseas (Farreras-Rozman 1995).

MICOSIS ASOCIADO A PACIENTES CON CANCER DE CABEZA Y CUELLO BAJO TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La infección por micosis es un problema común que va en aumento y es grave en los pacientes hospitalizados. Como ya sabemos, los pacientes de mayor riesgo son aquellos en que el sistema inmune está alterado como consecuencia de una enfermedad o por el tratamiento que reciben, ya sea radioterapia, quimioterapia, terapia inmunosupresora, etc. (Cortes, 1995).

En los pacientes con cáncer, la infección se produce habitualmente por la alteración de algunos de los elementos defensivos, ya sea, ruptura de barreras mucocutáneas en forma espontánea o inducida por radioterapia y reemplazo de tejido por invasión neoplásica maligna, más que por la *Cándida* en sí, es por ello que son infecciones de tipo oportunistas (Cortes, 1995).

La radiación comúnmente causa alteración del ambiente oral, predisponiendo a la colonización de la mucosa oral por especies fúngicas, dentro de las cuales la más frecuente es la *Cándida* (Finlay et al. 1990).

Una de las complicaciones que afecta a la mayoría de estos pacientes es la mucositis, producida por la muerte de las células basales del epitelio oral, como efecto colateral de la terapia radioactiva. Aparece a las dos semanas después de iniciada la radioterapia, empeorando progresivamente a lo largo del tratamiento.

Los primeros signos de mucositis aparecen luego de haber sido aplicados 10 Gray.

Eventualmente, la superficie de la mucosa se pone eritematosa. En los pacientes sin control, islotes de ulceración pueden aparecer después de 30 Gray, evidentemente, como el tratamiento progresa, toda la mucosa puede quedar comprometida.

Ante los primeros síntomas se debe iniciar el tratamiento con corticoides, analgésicos locales, colutorios (agua oxigenada al 50 %) o reparadores de mucosas como la carbenoxosolona o el ácido cisretinoico.

Los pacientes irradiados que han abarcado la zona de las glándulas salivales, como efecto colateral produce hiposalivación, el cual se piensa es el principal factor predisponente (Ramirez-Amador, 1997). Ya que una reducción en el flujo salival disminuye la normal acción limpiadora de la saliva, como también de la secreción de la IgA presente en ella, proporcionando un ambiente favorable a la adhesión de la *Cándida* (Finlay et al., 1990).

En algunos pacientes, la combinación del crecimiento de colonias, la adherencia de la *Cándida* a células epiteliales, más los factores de la célula hospedera y factores ambientales dan como resultado la candidosis oral con signos de infección y síntomas asociados (Ramirez-Amador, 1997).

También se ha visto que el uso de prótesis dentales incrementa la colonización por *Cándida*. Se han visto ciertos factores que aumentan el riesgo de candidosis oral, como lo son: el fumar, el alcohol y el uso de prótesis intraorales. Estos últimos tienen menos posibilidad de ser curados ya que la *Cándida* que coloniza la prótesis es más fácil que persista después de un tratamiento antimicótico. De ahí radica la importancia de una buena higiene oral en pacientes irradiados que tienen una alta incidencia de candidosis (Finlay et al., 1990).

En algunos estudios en que se observaron tipos de *Cándida* en pacientes con tratamiento de radioterapia, se encontró un 85 % de *Cándida Albicans* en los cultivos. Al final de la radioterapia el 68 % de las especies correspondían a *Cándida Albicans* y las otras especies encontradas fueron *C. Glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis*, *S. Cerevisae*, *C. Krusei* (Ramirez-Amador, 1997).

Otro factor ya mencionado, es la hiposalivación, que fue relacionado a altos números de

formación de colonias de *C. Albicans* y a candidosis oral. Se encontró una xerostomía aumentada en todos los pacientes que presentaban aumento en la colonización por *Cándida*.

La dosis total de radiación a la glándula salival mayor (5.961 ± 1.169 cGy), no se asoció a los cultivos (+) a *Cándida* de los pacientes. Además, tanto el volumen de la glándula salival irradiada, como la dosis total, son factores que condicionan la hiposalivación (Ramirez-Amador, 1997).

Sin embargo, hay estudios que evidencian que el efecto inmediato y mayor de los agentes anticáncer es sobre el epitelio oral (Cortes, 1995).

El efecto inicial es la rápida proliferación de células del epitelio oral, pudiendo mostrar también ulceraciones y atrofia. Así, tejidos como la mucosa oral, de alta proliferación se ulceran más frecuentemente que la mucosa masticatoria o piel. Existe daño a nivel conectivo, incluyendo fibroblastos y vasos sanguíneos, dando hialinización de colágeno, hipovascularidad e isquemia. Una vez que la barrera epitelial tiene comprometida su integridad, los tejidos subepiteliales están expuestos a la fuerte y variada población de microorganismos de la cavidad bucal, esto predispone a infecciones locales y sistémicas, especialmente al tener leucopenia y/o neutropenia, como efecto colateral de la terapia (Cortes, 1995).

En el deterioro de las glándulas salivales mayores y menores, además de los efectos mencionados, existe una disminución en los beneficios de las glucoproteínas salivales en la superficie de la mucosa oral. Se cree que estas glucoproteínas contribuyen en las propiedades de barrera de las células superficiales reduciendo la adhesión de microorganismos y cooperando con antígenos (Cortes, 1995).

Posterior a la radioterapia, el tejido conectivo muestra menos células normales y aparecen células anormales, particularmente fibroblastos afectados y desarrollo de fibrosis después de seis meses. También hay cambios vasculares que incluyen oclusión de capilares y estrechamiento del lumen arteriolar, como resultado del engrosamiento y fibrosis de la íntima. Esto ocasiona hipovascularidad e isquemia tisular (Cortes, 1995).

La patogenia de la infección por *Cándida* es compleja, debido a los factores del hongo y hospedero. La colonización por *Cándida* parece ser influenciada por el mecanismo de adherencia entre el hongo y células epiteliales orales. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de síntomas y signos dependen del crecimiento de las hifas y pseudohifas, lo cual es probablemente dependiente de la expresión proteínica de la *Cándida*, de la célula hospedera y matriz proteínica extracelular, la influencia en la adhesión del catión de la célula hospedera, la posible coagregación entre la bacteria y el hongo también como en pacientes inmunocompetentes (Ramirez-Amador, 1997).

Tratamiento:

El tratamiento de elección para estos pacientes es el uso de agentes tópicos. Una

desventaja de dichos agentes, sean estos tabletas, pastillas o comprimidos es que requieren ser succionados lentamente, lo cual es muy desagradable en pacientes con xerostomía, ya que toma cierto tiempo el disolver la pastilla. Pacientes con mucositis pueden encontrar este ejercicio doloroso. Si a esto sumamos el uso de prótesis removible, los pacientes deben removerlas durante el tiempo que demora la pastilla en disolverse, lo que la hace más desagradable a los pacientes que cumplen este régimen de tratamiento (Finlay et al., 1990).

Los agentes tópicos tienden a ser prescritos tres o cuatro veces al día mientras que el fluconazol es una medicación diaria. Algunos investigadores sugieren que es mejor una dosis única diaria en forma sistémica que una desagradable medicación tópica 4 veces al día (Finlay et al., 1990).

Estudios han mostrado que la *Cándida* se incrementa durante la radioterapia y persiste por un período de 4 a 6 meses. El tratamiento de la infección por *Cándida* incluye agentes tópicos y sistémicos como el miconazol, nistatina, anfotericina B, ketoconazol (Finlay et al., 1990) y fluconazol (Ramírez-Amador, 1997).

Se ha observado en algunos estudios que los regímenes para controlar los signos y síntomas de candidosis, no fueron suficientes para eliminar el hongo de la flora oral, aunque esto no significa resistencia de la *Cándida* (Ramírez-Amador, 1997; Finlay et al., 1990). Además, se ha encontrado que la colonización crónica de candidosis, persiste al tratamiento antimicótico (Ramírez-Amador, 1997).

En un estudio previo, no publicado, se observó que en pacientes irradiados de cabeza y cuello, quienes tenían cultivos positivos de *Cándida*, los cuales recibieron terapia profiláctica antimicótica durante la radioterapia, no mostraron candidosis oral clínica, manteniendo el cultivo positivo 11 de los 14 pacientes al término de la terapia radioactiva (Ramírez-Amador, 1997). Aunque todavía no se ha podido establecer el número de unidades formadoras de colonias definitivas que diferencian enfermedad de comensalismo (Finlay et al., 1990).

Pacientes con evidencia clínica de candidosis oral fueron tratados por una semana con ketoconazol 200 mg por día o fluconazol 100 mg por día. De 8 pacientes, 5 respondieron satisfactoriamente a la medicación sistémica, aunque no se encontraron signos ni síntomas en ningunos de ellos. Tampoco se encontró diferencia en los efectos entre el fluconazol y el ketoconazol (Ramírez-Amador, 1997).

Según otros estudios, se ha demostrado que el fluconazol es más efectivo que la anfotericina B en erradicar inicialmente la candidosis, tanto clínica como microbiológicamente. También que la reinfección ocurre en períodos más tardíos y que los pacientes prefieren el tratamiento sistémico (Finlay et al., 1990).

El fluconazol es bien tolerado y un antimicótico seguro, el cual es eficaz en el tratamiento de la candidosis orofaríngea. La profilaxis antimicótica puede ser eficaz en pacientes con radioterapia de cabeza y cuello (Finlay et al., 1990).

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Generalidades

Según Schroeder et Al. (1992) la insuficiencia renal crónica puede ser consecutiva a diversas enfermedades que afectan el parénquima renal o a la obstrucción de las vías de eliminación.

Las causas de la insuficiencia renal crónica incluyen:

- Enfermedad glomerular primaria (Glomerulonefritis por complejo inmunológico)
- Afección vascular renal
- Enfermedades metabólicas con afección renal
- Nefrotoxinas
- Infecciones
- Nefritis crónica por radiación
- Nefritis intersticial
- Uropatía obstructiva crónica
- Anomalías congénitas de ambos riñones
- Embolización de glomérulos por cristales de colesterol
- Nefropatías de distribución geográfica particular



El cuadro anatomopatológico varía con la causa de daño a los riñones. La cicatrización extensa con disminución del tamaño del riñón, hialinización de los glomérulos y obliteración de algunos túbulos e hipertrofia y dilatación de otros, produce gran deformación de la arquitectura renal.

Las alteraciones vasculares se deben a los efectos de la formación de cicatrices y la hipertensión prolongada, con engrosamiento de la íntima y obliteración de las luces en algunas áreas. En la nefropatía diabética, con frecuencia son características las lesiones glomerulares típicas de esclerosis intercapilar. Las lesiones vasculares de periarteritis o lupus eritematoso sistémico sirven a menudo para establecer estos diagnósticos. La uropatía obstructiva presenta el cuadro clásico de hidronefritis con compresión y destrucción del parénquima renal. La enfermedad poliquística, el mieloma múltiple, la enfermedad amiloide, la hipercalcemia persistente y otras causas de insuficiencia renal suelen identificarse por sus lesiones características.

Bases para el diagnóstico

- Debilidad y fatiga fácil, cefaleas, anorexia, náuseas y vómitos, prurito, poliurea, nicturia.
- Hipertensión con encefalopatía secundaria, daño retiniano, insuficiencia cardíaca.

- Anemia, hiperazoemia, y acidosis con aumento del potasio, fosfato y sulfato séricos y disminución del calcio y las proteínas en suero.
- Densidad específica de la orina baja y fija; proteinurea leve a moderada, pocos eritrocitos, leucocitos y cilindros anchos de insuficiencia renal.

Fisiopatología de la Uremia

Los datos clínicos del síndrome urémico resultan de la pérdida de nefrones y la disminución del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

Con la pérdida de nefrones, la carga de eliminación de solutos recae en menos unidades funcionales, con el deterioro subsecuente de la capacidad del riñón para conservar el agua corporal, la osmolaridad de los líquidos corporales y el equilibrio de los electrolitos y ácidos y bases.

Las consecuencias de la pérdida de nefrones son, brevemente, las siguientes:

A) *Agua:*

El aumento de la carga de soluto por nefrón produce diuresis osmótica con deterioro concurrente de la capacidad para eliminar orina concentrada o diluida. Es común la existencia de deshidratación, siendo esta peligrosa; puede haber intoxicación hídrica si se ingiere líquido en exceso.

B) *Electrolitos:*

Son inadecuadas tanto la eliminación como la conservación de electrolitos. La disminución de la filtración y eliminación de fosfato, sulfato y productos finales de ácidos orgánicos del metabolismo aumenta la concentración de estos aniones en líquidos corporales, con desplazamiento del bicarbonato.

Más aun, la disminución de la capacidad para producir H^+ y NH_4^+ para eliminación con aniones en la orina contribuye a la acidosis.

1. La pérdida de sodio por el deterioro de la resorción que acompaña a la diuresis osmótica contribuye a una disminución del volumen del líquido extracelular. Con la reducción del volumen del plasma, disminuye el riego renal, empeorando la insuficiencia renal. Como los riñones no responden de manera adecuada, no es posible eliminar con facilidad un aumento repentino de la ingestión de sodio y suele sobrevenir edema.

2. La regulación del potasio no suele estar deteriorada hasta que la oliguria es grave o es notable la acidosis.

3. El metabolismo del calcio y el fosfato está alterado de manera importante como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular y de la función tubular, el deterioro de la hidroxilación-1 del metabolismo de la vitamina D, 25-hidroxicolecalciferol a 1,25-dihidroxicolecalciferol y el efecto reducido de la hormona paratiroidea en el esqueleto. La hiperfosfatemia e hipocalcemia que sobrevienen, estimulan el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. La combinación de hiperparatiroidismo y el deterioro del metabolismo de la vitamina D origina afección ósea (osteodistrofia renal), caracterizada por osteítis fibrosa, osteomalacia, osteoporosis, osteoesclerosis y, en niños, deterioro del crecimiento. Puede haber calcificación en tejidos blandos. Rara vez, no es posible que el tratamiento influya en la secreción paratiroidea, un trastorno denominado hiperparatiroidismo terciario. Los datos del laboratorio pertinentes incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia (incluso cuando se corrige para hipoalbuminemia), hipermagnesecemia y valores elevados de hormona hiperparatiroidea.

C) ***Retención de Nitrógeno:***

La urea, la creatinina y el urato elevados son manifestaciones de disminución de la depuración. La carga de urea se relaciona con el metabolismo de las proteínas, en tanto que la de la creatinina depende de la masa muscular y es independiente de la ingestión de proteínas.

D) ***Anemia:***

La depresión de la producción de eritrocitos tal vez resulta de la secreción reducida de eritropoyetina por el riñón. El tiempo de supervivencia de los eritrocitos es más corto de lo normal. Su tamaño y contenido de hemoglobina suele ser normal.

E) ***Hipertensión:***

Con la isquemia renal, y la destrucción creciente del parénquima renal, puede ser obvia la hipertensión con deterioro adicional de la función renal.

Datos clínicos

A) *Síntomas y signos:*

La debilidad progresiva, la fatiga fácil y el letargo suelen ser notables. Existen molestias comunes como sed, pérdida de peso, anorexia, irritabilidad gastrointestinal, diarrea, hipo y prurito.

En ocasiones un sabor desagradable o metálico persistente molesta al paciente.

Los síntomas de afección del sistema nervioso incluyen parestesias y sensaciones de ardor relacionados con una neuropatía periférica, sacudidas mioclónicas y convulsiones. La hipertensión origina cefaleas, dificultades visuales y síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda. En una fase tardía suelen presentarse hemorragia cerebral, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca. La púrpura y la hemorragia nasal y de aparato digestivo pueden ser graves. El dolor óseo, y en niños el retraso del crecimiento indican osteodistrofia.

El examen físico de los pacientes revela palidez, hiperapnea, respiración urémica, deshidratación, piel escariada y púrpura. Suele haber hipertensión con retinopatía. Es posible que haya cardiomegalia, edema pulmonar y pericarditis obvias. Hay que buscar pruebas de neuropatía periféricas. La deformación ósea y la marcha desmañada son pruebas de osteodistrofia.

B) *Datos de laboratorio:*

Los principales datos son anemia, hiperazoemia, y acidosis. La anemia suele ser normocrónica y normocítica, con hemoglobina entre 6 y 9 g/dl. El aumento del tiempo de hemorragia se atribuye a una función defectuosa de las plaquetas. La orina suele ser diluida y contener pequeñas cantidades de proteínas; pocos eritrocitos, leucocitos, células epiteliales y algunas formas bacterianas cilíndricas granulosas, algunas de los cuales son grandes (cilindros anchos de la insuficiencia renal).

También encontramos alterados todos los valores séricos de metabolitos del ácido úrico, urea, creatinina, y electrolitos como sodio, potasio, calcio, etc.

MICOSIS ASOCIADA A PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Sabemos que las especies de *Cándida* (*C. Albicans* en más del 90 % de los casos) son microorganismos normales dentro de la flora del individuo, encontrándose en diversas zonas de nuestro cuerpo como son la boca, tracto G.I, piel y mucosas, y que desarrollan infecciones de tipo oportunistas cuando se da el caso de un pacientes con enfermedades debilitantes agudas, que reciben terapias antibióticas de amplio espectro, quimioterapia o corticoides. El

crecimiento de *Cándida* también se ve favorecida por xerostomía (como luego de radiaciones de cabeza y cuello y uso de fármacos que alteren la saliva), el uso prolongado de catéteres, inmunosupresión, diabetes sacarina y anemias (Schroeder et al., 1992).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a procesos crónicos de diálisis o hemoperfusión también padecen de este tipo de infecciones por *Cándida*, siendo más comunes infecciones no tan localizadas como una candidosis bucal, sino como complicaciones sistémicas más diseminadas, peritoneales, vaginales, anales o G.I.

La gran mayoría de estas infecciones son tratadas con fármacos azólicos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol, etc.), dando buenos resultados temporales, ya que estas infecciones desaparecen temporalmente para luego recurrir (Schroeder et al., 1992).

La mayoría de los cuadros candidosicos también son vistos en la cavidad peritoneal, debido a que los procesos de diálisis obligan a los pacientes al uso permanente de cánulas alojadas en dicha cavidad para el proceso de hemoperfusión (aproximadamente el 85 % de la población en diálisis global), y este a su vez compromete el estado del paciente debido a que existe una alteración local de sus defensas por la citotoxicidad del fluido usado en el proceso, lo que origina inhibición de la respuesta del hospedero, sobre todo a nivel de células del mesotelio (Rooney et al., 1996).

Además, se han visto alteraciones sanguíneas con relación a este proceso que comprometen en parte la respuesta del hospedero ante esta u otras infecciones. Los resultados de diversos estudios muestran una relación entre los procesos de diálisis con cambios en la filtrabilidad de los leucocitos, y esto se relaciona con descenso en su número en la circulación, aumento de la elastasa a nivel del plasma, y valores máximos de ésta al final de la diálisis, lo que reflejaría cambios o anomalías a nivel leucocitarios, siendo la inmunidad mediada por células lo más afectado (Lijima et al., 1996).

También tenemos que producto de la pérdida de función renal tenemos alteración en la producción global de Interleukinas en el paciente, por lo que se ha demostrado que las células mesoteliales son importantes en el sistema local de defensa del hospedero de la cavidad peritoneal, ya que muchas de las funciones de las células T son mediadas por linfocinas (Visser et al., 1996).

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

- Determinar la presencia o ausencia de hifas y pseudohifas en pacientes Inmunodeprimidos.

Objetivos Específicos:

- Determinar si existen diferencias en la presencia o ausencia de hifas y pseudohifas entre pacientes VIH(+), Cáncer, Diálisis y los controles sanos.
 - Determinar diferencias en el tamaño de las hifas y pseudohifas presentes en estos pacientes, así como distribución, número o localización geográfica.
 - Relacionar las manifestaciones clínicas orales de Candidosis con la presencia de hifas y pseudohifas.
 - Analizar si existe relación con respecto al tratamiento recibido por los pacientes, a su patología de base y su estado de salud bucal.
 - Relación entre el sexo de los pacientes, su patología de base y presencia de hifas o pseudohifas .
-

MATERIALES Y METODOS

Selección de la muestra:

Se realizaron tomas de frotis a un total de 75 pacientes, los cuales se dividieron en 3 grupos: un primer grupo de 30 pacientes con diagnóstico serológico de VIH(+), un segundo grupo de 30 pacientes con otro tipo de patología de base, divididos en 15 pacientes con tratamiento oncológico en base a radioterapia (con aproximadamente una semana o más de tratamiento radioactivo) y 15 pacientes con insuficiencia renal crónica que se dializaban tres veces por semana; y un grupo control de 15 pacientes sanos.

Se tomaron muestras en los pacientes inmunodeprimidos existiendo o no en ellos manifestaciones clínicas de candidosis, con y sin tratamiento antimicótico al momento de la toma de muestra.

De los pacientes VIH(+), 7 fueron examinados en el hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, y los 23 restantes en la Fundación Arriarán del Hospital San Borja Arriarán de Santiago. Los 15 pacientes oncológicos fueron examinados en forma ambulatoria en el Instituto Nacional del Cáncer, Ex Hospital Oncológico Dr. Caupolicán Pardo C. ; y los 15 pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica del Hospital Carlos Van Buren ; y los 15 pacientes sanos del grupo control fueron evaluados en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso y en la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso.

Toma de la Muestra:

Se tomaron 3 muestras de cada paciente, una muestra de mucosa de carrillo, otro de dorso de lengua, y la última de paladar duro, tomada con una espátula de madera, luego se procedió a extender la muestra sobre el portaobjeto y se dejó secar para luego fijarlo, sumergiendo el portaobjeto en alcohol de 96° por 10 minutos, luego se retiraban, se dejaban secar y se almacenaban para posterior tinción con la técnica del Acido Peryódico de Schiff (P.A.S). Cada portaobjeto fue identificado con un número correspondiente a cada paciente del estudio y marcado con la letra correspondiente a la zona anatómica donde fue tomada.

Se confeccionó una ficha patrón (anexo 1), para uniformar datos obtenidos y necesidades de estudio.

Tinción:

Se eligió la tinción de P.A.S., ya que su reacción se basa en la oxidación peryódica del ácido de los grupos hidroxilos a aldehidos en los polisacáridos y carbohidratos de la pared celular del hongo, la que reacciona con el agente Schiff para fortalecer la coloración rosada-roja o magenta brillante de las hifas o pseudohifas (Ver anexo 2, fotos 1, 2, 3 y 4).

Observación:***Instrumental:***

Las fotografías fueron tomadas en el Departamento de Microbiología y Citoparasitología, Cátedra de Micología, Escuela de Medicina, en un microscopio óptico LEICA DMLB, con cámara LEICA MPS 52 y sensor LEICA WILD MPS 48.

Presencia de Seudohifas:

Se realizó la observación de los frotis de los diferentes grupos de pacientes al microscopio óptico utilizando un aumento de 400X, separándolos en grupos positivos si poseían hifas o pseudohifas, y negativos en aquellos que no evidenciaban su existencia.

Presencia de Formas Bacilares:

Se realizó la observación de los frotis de los diferentes grupos de pacientes al microscopio óptico utilizando un aumento de 400X, separándolos en grupos positivos si poseían formas bacilares, y negativos en aquellos que no los presentaban (Ver anexo 2, fotos 5 y 6).

Medición de longitud de Seudohifas:

Se observaron al microscopio óptico los frotis teñidos con P.A.S. correspondientes a cada muestra obtenida de los distintos pacientes que presentaban hifas y pseudohifas.

La medición se efectuó con un patrón de medida incorporado en el ocular del microscopio a un aumento de 500X, el cual poseía 100 divisiones, y cada división medía 2,8 micrones (μm). Esta conversión se realizó en base a otro patrón de medida, encontrado en un portaobjeto especial, el cual se colocó en el microscopio óptico y así, el patrón incorporado en el lente se calibró según el aumento utilizado.

Se midieron 2 hifas en cada muestra, siendo medida la más larga y la más corta encontrada, obteniéndose un promedio de las dos. La forma de medir cada hifa fue por segmentos unidos por puntos y en forma lineal, tratando de seguir la curvatura natural de la hifa, para así obtener una longitud más cercana a lo real. De esta forma si la hifa medía 10 divisiones, la longitud obtenida se multiplica por 2,8 dando como resultado 28 μm .

Cuantificación de Formas Bacilares:

En un porcentaje importante de las muestras se encontraron formas bacilares, por lo que se decidió cuantificarlos.

Se tomaron tres campos de cada muestra, los cuales fueron cuantificados por la sobreposición de una cuadrícula especial que va inserta en el ocular del microscopio óptico. Esta cuadrícula tenía una división de 20 x 20 áreas cuadradas de $196 \mu\text{m}^2$ ya que cada lado medía $14 \mu\text{m}$, que son la resultante de 5 divisiones multiplicado por el valor de cada una que es $2.8 \mu\text{m}$, determinado con anterioridad al usar un microscopio óptico de 500X.

Se observaron 2 áreas cuadradas de $196 \mu\text{m}^2$ (C1 y C2), una con el mayor número de formas bacilares encontradas y otra con la menor, sacando un promedio de cada campo y luego un promedio de los tres campos en cada muestra, para terminar con un promedio de cada grupo de pacientes.

RESULTADOS

Tabla I: Grupos observados v/s presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares.

	HIFAS				TOTAL	FORMAS BACILARES			
	(+)	%	(-)	%		(+)	%	(-)	%
<i>Control</i>	1	6,7	14	93.3	15	12	80	3	20
<i>VIH(+)</i>	4	13.3	26	86.7	30	17	56.7	13	43.3
<i>Cáncer</i>	2	13.3	13	86.7	15	9	60	6	40
<i>Diálisis</i>	0	0	15	100	15	10	66.7	5	33.3
TOTAL	7	9,3	68	90.7	75	48	64	27	36

En esta tabla se observa el número de pacientes, de los diferentes grupos estudiados y sus respectivos porcentajes del total de cada grupo que presentan y no presentan hifas o pseudohifas y formas bacilares. Además se determina el total de pacientes con y sin hifas o pseudohifas y formas bacilares y los porcentajes correspondientes.

Para las hifas o pseudohifas, hay un paciente (6.7 %) en el grupo control, cuatro (13.3 %) en VIH(+), cero en diálisis, dos (13.3 %) en cáncer; siendo el total de 7 pacientes que mostraron hifas o pseudohifas, lo que es el 9.3 % del total general.

Los que no presentaron hifas o pseudohifas son 14 (el 93.3 %) para los controles, 26 (86.7 %) para los VIH(+); 15 para los dializados y 13 (86.7 %) para cáncer, alcanzando el grupo de negativos el número de 68 pacientes, siendo el 90.7 % del total.

Así se encontró que el 80 % de los controles presentaron formas bacilares, o sea, 12 pacientes ; 17 de VIH(+) (56.7 %); 10 pacientes en diálisis (66.7 %) y 9 en cáncer (60 %), siendo un total de 48 pacientes con el 64 % del total. Los negativos fueron tres (20 %) del grupo control, 13 de VIH(+) (43.3 %), 5 de diálisis (33.3 %) y seis de cáncer (40 %), quedando 27 pacientes sin presentar formas bacilares, lo que equivale al 36 % del total general.

Tabla II: Grupo de pacientes v/s longitud de hifas y pseudohifas.

Pcte.	HIFAS				
	Medición 1	Longitud 1 μm	Medición 2	Longitud 2 μm	Promedio
4	110	308	35	98	203
58	71,6	200,6	16,6	46,7	123,65
61	125	350	15	42	196
72	85	238	10	28	133
74	126,5	354,2	26	72,8	213,5
116	125	350	15	42	196
119	55	154	20	56	105

En esta tabla se relaciona a los pacientes de los diferentes grupos analizados que presentaron hifas en alguno de sus frotis y las longitudes encontradas en ellas. Existen en la tabla dos mediciones, 1 y 2, y la conversión de éstas a longitud en micrones en las columnas de longitud 1 y 2 respectivamente, al multiplicar cada valor de las columnas de medición por la constante "2,8 μm " que mide cada lado.

También se obtuvo un promedio de las dos longitudes de cada paciente en la última columna.

Los pacientes que poseen hifas en más de una zona se promediaron las longitudes y mediciones entre ellas, obteniendo un valor único para cada paciente.

Se encontró un paciente control, 4 pacientes con VIH(+) y dos pacientes con Cáncer en radioterapia que poseían hifas en algunas de sus muestras. No se encontraron pacientes con diálisis que presentasen hifas en sus muestras.

El promedio de hifa más grande se encontró en un paciente VIH(+), que fue de 213,5 μm .

El promedio de hifa más pequeña se encontró en un paciente con cáncer, que fue de 105 μm .

Tabla III: Tabla de grupos de pacientes observados v/s promedios de longitudes de hifas o pseudohifas y cuantificación de formas bacilares.

Pcte.	Longitud de hifas	Cantidad de formas bacilares
	Promedio (μm)	Promedio (en 196 μm^2)
Control	203	2.3
VIH(+)	166.5	2.1
Cáncer	150.5	2.5
Diálisis	0	2.4

En esta tabla se analizaron los promedios de las longitudes de las hifas o pseudohifas y número de formas bacilares encontradas en cada grupo estudiado. El grupo control presentó una sola muestra positiva para hifas o pseudohifas, por lo que no representa un promedio del grupo. El mayor promedio se encontró en el grupo de VIH(+), que fue de 166.5 μm , seguido del de cáncer con 150.5 μm . En el grupo de diálisis no se encontró hifas o pseudohifas.

En relación a las formas bacilares el mayor promedio se encontró en el grupo de pacientes con cáncer, que fue de 2.5 en 196 μm^2 , seguido del de diálisis con 2.4 en 196 μm^2 , luego el grupo control con 2.3 en 196 μm^2 y por último el grupo VIH(+) con 2.1 en 196 μm^2 .

Tabla IV: Grupos de pacientes estudiados v/s manifestaciones orales en pacientes con hifas y pseudohifas.

	Hifas y Pseudohifas Positivas			TOTAL	%
	Con manifest. orales		Sin manifest. orales		
	C.Seudo.	C.Erit.			
<i>Control</i>	0	0	1	1	14
<i>VIH(+)</i>	2	2	0	4	59
<i>Cáncer</i>	2	0	0	2	27
<i>Diálisis</i>	0	0	0	0	0
TOTAL	4	2	1	7	100
%	59	27	14	100	

En esta tabla se asocian los diferentes grupos de pacientes con las manifestaciones clínicas orales relacionadas a *Candida*, como lo son candidosis pseudomembranosa y candidosis eritematosa, que poseían hifas y pseudohifas en sus muestras, y con pacientes sin manifestaciones clínicas orales, pero que portaban el hongo. Además, se determinó el porcentaje de cada grupo del total (7 pacientes) que presentó el hongo.

Se observó que 6 pacientes con hifas y pseudohifas presentaron manifestaciones orales, lo que representa un 86 % de los individuos con este hongo, y solo uno no presentó manifestaciones orales, lo que equivale a un 14 %. La manifestación oral que más se encontró fue la candidosis pseudomembranosa, presentandola 4 pacientes, 2 con VIH y 2 con cáncer, lo que significa un 59 % del total de pacientes con hifas y pseudohifas. La candidosis eritematosa se vió en 2 pacientes VIH, siendo un 27 % .

También se encontró que del total de 7 pacientes con hifas y pseudohifas, un 14 % (un paciente) fueron del grupo control, un 59 % (4 pacientes) del grupo VIH y un 27 % (2 pacientes) del grupo con diálisis.

Tabla V: Zona de obtención de la muestra v/s hifas o pseudohifas y formas bacilares en el grupo de pacientes control.

ZONA	Control			
	Hifas	%	F.bacilares	%
L	0	0	11	73.3
C	0	0	1	6.7
P	1	100	3	20
TOTAL	1	100%	15	100%

En la tabla se observa la cantidad de pacientes sanos de control que presentan hifas o

seudohifas y formas bacilares en las distintas zonas donde se obtuvieron las muestras (Lengua, Carrillo y Paladar), con su correspondiente porcentaje con respecto al total del grupo.

No se encontró presencia de hifas o seudohifas en el área correspondiente al dorso de la lengua, ni en carrillo. Solo en paladar se observó un paciente que presentó hifas o seudohifas.

En el área correspondiente al dorso de la lengua, 11 pacientes sanos presentaron formas bacilares, lo que equivale al 73.3 % de todas las formas bacilares encontrados en boca en este grupo.

En carrillo solo una persona (el 6.7% del total del grupo) presentó formas bacilares.

En el paladar se observó a tres pacientes (20% del total) con presencia de formas bacilares.

Tabla VI: Zona de obtención de la muestra v/s hifas o seudohifas y formas bacilares en el grupo de pacientes VIH(+).

ZONA	VIH(+)			
	Hifas	%	F. bacilares	%
L	4	57.1	15	75
C	1	14.2	2	10
P	2	28.5	3	15
TOTAL	7	100	20	100

La tabla relaciona la presencia de hifas o seudohifas y formas bacilares en pacientes VIH(+), con las zonas específicas de las cuales fueron tomadas, así como también el porcentaje que representa cada zona del total de zonas positivas tanto para hifas o seudohifas como para formas bacilares de dichos pacientes.

Los resultados indican que de las muestras tomadas en lengua 4 presentaron hifas o seudohifas, lo que representa un 57.1 % del total de muestras positivas para hifas o seudohifas, de las muestras tomadas en carrillo 1 presentó hifas o seudohifas, lo que representa un 14.2 % del total de muestras positivas para hifas o seudohifas y de las muestras tomadas en paladar 2 presentaron hifas o seudohifas, lo que representa un 28.5 % del total de muestras positivas para hifas o seudohifas.

En cuanto a los formas bacilares, se observó que un total de 15 muestras tomadas de lengua presentaron formas bacilares, lo que representa un 75 % de todas las muestras positivas para bacilo, de las muestras tomadas de carrillo 2 presentaron formas bacilares, lo que representa un 10 % del total de muestras positivas para bacilo y de las muestras tomadas de paladar 3 presentaron formas bacilares, lo que representa un 15 % del total de muestras

positiva para formas bacilares.

Tabla VII: Zona de obtención de la muestra v/s hifas o pseudohifas y formas bacilares en el grupo de pacientes en cáncer.

Cáncer				
ZONA	Hifas	%	F. bacilares	%
L	2	100	7	50
C	0	0	3	21.4
P	0	0	4	28.5
TOTAL	2	100%	14	100%

En la tabla se observó la cantidad de pacientes con cáncer que presentaron hifas o pseudohifas y formas bacilares en las distintas zonas donde se obtuvieron las muestras (Lengua, Carrillo y Paladar) y su correspondiente porcentaje con respecto al total del grupo.

En el área correspondiente al dorso de la lengua se apreciaron los únicos dos pacientes con presencia de hifas o pseudohifas de este grupo. También se halló 7 pacientes con cáncer que presentaron formas bacilares, lo que equivale al 50 % de todos los formas bacilares encontrados en boca en este grupo.

En carrillo se encontró que tres personas (el 21.4 % del total del grupo) presentaba formas bacilares.

En paladar existen cuatro pacientes (28.5 % del total) con presencia de formas bacilares.

Tabla VIII: Zona de obtención de la muestra v/s hifas o pseudohifas y formas bacilares en el grupo de pacientes en diálisis.

Diálisis				
ZONA	Hifas	%	F. bacilares	%
L	0	0	10	52.6
C	0	0	4	21
P	0	0	5	26.4
TOTAL	0	0	19	100%

En la tabla se observó la cantidad de pacientes en diálisis que presentaban hifas o pseudohifas y formas bacilares en las distintas zonas donde se obtuvieron las muestras, además de los porcentajes respectivos a cada zona de pacientes con hifas o pseudohifas o formas

bacilares.

No se observó presencia de hifas o pseudohifas en ninguna de las zonas de este tipo de pacientes.

Se encontró en el área correspondiente al dorso de la lengua, que 10 pacientes con diálisis presentaron formas bacilares, lo que equivale al 52.6 % de todas las formas bacilares encontrados en boca en este grupo.

En carrillo se observó que cuatro personas (el 21 % del total del grupo) presentaron formas bacilares.

En el paladar existen cinco pacientes (26.4% del total) con presencia de formas bacilares.

Tabla IX: Tabla resumen entre grupos de pacientes y presencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares según zonas.

Grupos/Zonas	HIFAS			F. Bacilares		
	L	C	P	L	C	P
<i>Control</i>	0	0	1	11	1	3
<i>VIH(+)</i>	4	1	2	15	2	3
<i>Cáncer</i>	2	0	0	7	3	4
<i>Diálisis</i>	0	0	0	10	4	5
TOTAL	6	1	3	43	10	15
%	8	1.3	4	57.3	13.3	20

En esta tabla encontramos el resumen de los grupos observados en relación a la presencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares en las distintas zonas anatómicas de toma de muestras, y su relación porcentual con respecto al total de frotis positivo para el hongo y las formas bacilares respectivamente.

Se encontró un total de seis frotis que presentaron hifas o pseudohifas en lengua, lo que corresponde a un 8 % de las muestras que tenían el hongo. Se tiene un frotis (el 1.3 % del total de frotis positivos para el hongo) con hifas o pseudohifas en carrillo; y un porcentaje de 4 % con hifas o pseudohifas en paladar, lo que corresponde a 3 muestras.

Los grupos que presentaron formas bacilares en lengua, suman un total de 43 muestras, lo que corresponde a un 57.3 % de los frotis con formas bacilares. En carrillo tenemos a diez muestras (el 13.3 % del total) con formas bacilares; y un porcentaje de 20 % con formas bacilares en paladar, lo que corresponde a 15 frotis.

Tabla X: Longitud promedio de hifas o pseudohifas y promedio de cuantificación de formas bacilares por zona en los diferentes grupos de pacientes.

	Zona	Control	VIH(+)	Cáncer	Diálisis
Longitud Promedio de HIFAS	L	0	170,8	150,5	0
	C	0	98	0	0
	P	203	172,9	0	0
Número promedio de F. Bacilares	L	2.28	2.32	1.46	2.33
	C	1.67	1.33	1.5	1.17
	P	1.67	1.66	1.75	2.77

Esta tabla relaciona las diferentes zonas de donde se tomaron las muestras con el número promedio de formas bacilares, en $196 \mu\text{m}^2$ y las longitudes promedio en micrones de las hifas o pseudohifas, en los diferentes grupos de pacientes.

Se observó que en los grupos control y VIH(+) existe un mayor número de formas bacilares en la lengua ($2.28 \times 196 \mu\text{m}^2$ y $2.32 \times 196 \mu\text{m}^2$ respectivamente), en cambio en los grupos de diálisis y cáncer hay un predominio en paladar ($2.77 \times 196 \mu\text{m}^2$ y $1.75 \times 196 \mu\text{m}^2$ respectivamente), aunque la diferencia es menos notoria en cáncer.

Se observa que en el grupo VIH(+) existen hifas o pseudohifas en las tres zonas, en el grupo de cáncer solo en lengua, sin encontrarse en el grupo de diálisis. El promedio encontrado en paladar del grupo control es descartado ya que pertenece a un solo paciente sin poder promediarse con otras longitudes del grupo. Se observó que el mayor promedio de longitud se encuentra en el grupo de VIH(+) ($172,9 \mu\text{m}$ en paladar) con respecto al de cáncer ($150.5 \mu\text{m}$ en lengua).

Tabla XI: Presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares v/s distintos grupos de pacientes con y sin tratamiento.

	Control		VIH(+)		Cáncer		Diálisis	
	c/Tto.	s/Tto.	c/Tto.	s/Tto.	c/Tto.	s/Tto.	c/Tto.	s/Tto.
Hifas (+)	0	1	3	1	2	0	0	0
Hifas (-)	0	14	14	12	13	0	0	15
F.bacilares (+)	0	12	11	6	9	0	0	10
F.bacilares (-)	0	3	6	7	6	0	0	5

Esta tabla ilustra la cantidad de pacientes que presentan y no hifas o pseudohifas y formas bacilares relacionados con los diferentes grupos de pacientes que están con o sin algún tipo de tratamiento, sea este de higiene, colutorios, geles, tabletas o antibióticos bactericidas o bacteriostáticos, en los distintos grupos seleccionados.

Se encontró en el grupo control, que las personas sometidas a tratamiento no presentan hifas o pseudohifas ni formas bacilares, en cambio, hay una persona sin tratamiento que tiene hifas o pseudohifas y 12 personas que presentan formas bacilares.

En los pacientes VIH(+), presentaron hifas o pseudohifas tres pacientes con tratamiento y uno sin tratamiento, siendo 14 los negativos en tratamiento y 12 los negativos sin él. Se encontraron con formas bacilares 11 pacientes con tratamiento y 6 sin tratamiento, siendo 6 los negativos en tratamiento y 7 los negativos sin él.

En los pacientes de diálisis con tratamiento no presentaron hifas o pseudohifas ni formas bacilares y de los sin tratamiento, ninguno presentó hifas o pseudohifas, aunque 10 fueron formas bacilares positivos, mientras que cinco fueron negativos.

Los pacientes con cáncer están todos en tratamiento, de los cuales dos tienen hifas o pseudohifas y 13 no. Nueve tienen formas bacilares, seis no tienen.

Tabla XII: Grupos de pacientes v/s cuantificación de formas bacilares.

FORMAS BACILARES										
	Campo 1			Campo 2			Campo 3			
Pcte.	C 1	C 2	Prom.	C 1	C 2	Prom.	C 1	C 2	Prom.	Gral
1	2	0	1	3	0	1,5	4	0	2	1,5
2	2	0	1	2	0	1	3	0	1,5	1,17
3	3	0	1,5	3	0	1,5	4	0	2	1,67
4	11	0	5,5	2,5	0	1,25	3,5	0	1,75	2,83
5	3	1	2	20	1	10,5	3	0	1,5	4,67
7	5	0	2,5	2	0	1	2	0	1	1,5
9	2	0	1	2	0	1	2	0	1	1
11	3	0	1,5	3	0	1,5	2	0	1	1,33
12	3	0	1,5	2	0	1	10	0	5	2,5
13	11	1	5,75	6	1	3,5	11	1	5,75	5
14	5	0	2,5	4	0	2	2	0	1	1,83
15	3,5	0,5	2	5	0,5	2,75	3,5	0,5	2	2,25

CONTROL 2,27083333

53	4	0	2	2	1	1,5	5	1	3	2,17
58	2	0	1	2	0	1	2	0	1	1
60	2	0	1	8	1	4,5	2	0	1	2,17
61	2	0	1	2	0	1	2	0	1	1
62	5	0	2,5	4	0	2	4	0	2	2,17
63	4,5	0	2,25	2,5	0	1,25	6	0,5	3,25	2,25
64	5	1	3	4	0	2	2	0	1	2
67	6	0	3	5	1	3	5	1	3	3
68	8	1	4,5	5	1	3	15	0	7,5	5
69	3	0	1,5	3	0	1,5	2	0	1	1,33
71	2	0	1	2	1	1,5	2	1	1,5	1,33
72	3	0,5	1,75	3	0	1,5	10	0	5	2,75
73	3	0	1,5	6	1	3,5	4	0	2	2,33
74	2,3	0	1,165	3,3	0	1,65	2,3	0	1,15	1,32
75	2	0	1	3	1	2	4	0	2	1,67
78	3	0	1,5	5	1	3	6	0	3	2,5
80	2	0	1	2	0	1	3	0	1,5	1,17

VIH(+) 2,06794118

FORMAS BACILARES

Pcte.	Campo 1			Campo 2			Campo 3			Gral
	C 1	C 2	Prom.	C 1	C 2	Prom.	C 1	C 2	Prom.	
104	5,3	0	2,65	8	0	4	3	0,3	1,65	2,77
105	2	0	1	2	0	1	3	0	1,5	1,17
107	2,5	0	1,25	4,5	0	2,25	3	0,5	1,75	1,75
108	2,5	0	1,25	3,5	0	1,75	2,5	0	1,25	1,42
110	3	0	1,5	17	0	8,5	12	0	5,75	5,25
111	3	0	1,5	2	0	1	2	0	1	1,17
112	3	0,5	1,75	15	0	7,5	5	0	2,5	3,92
113	3,5	0,5	2	6	0	3	4,5	0,5	2,5	2,5
114	5	0	2,5	3	0	1,5	4,5	0	2,25	2,08
115	4	0	2	3	0	1,5	2,5	0	1,25	1,58

DIALISIS 2,36

116	4	0	2	17	0	8,25	3,5	0,5	2	4,08
120	2	0	1	2	0	1	3	0	1,5	1,17
121	2	0	1	6	0	3	2	0	1	1,67
122	5	0	2,5	3	0	1,5	4	0	2	2
124	12	0,5	6	2,5	0	1,25	2,5	0	1,25	2,83
125	4	0,5	2,25	6,5	0,5	3,5	5	1	3	2,92
128	5	0	2,5	20	0	10	4	0	2	4,83
129	2,5	0	1,25	2,5	0,5	1,5	3,5	0,5	2	1,58
130	3	0,5	1,75	3,5	0	1,75	3,5	0	1,75	1,75

CANCER 2,53703704

Esta tabla relaciona a los pacientes de los distintos grupos observados que presentaron formas bacilares con la cuantificación de estos por campo, encontrados en cada frotis. En los pacientes que poseían formas bacilares en más de una zona (lengua, carrillo o paladar), se promediaron los campos respectivos, obteniéndose un valor único para cada paciente. Existen tres campos por cada individuo, obtenidos del promedio del área C1 con el área C2 y un promedio general de los tres campos. Además se extrajo un promedio de los campos en cada grupo de pacientes. Las mediciones están expresadas en un área de $196 \mu\text{m}^2$.

Se encontró en el recuento, que los promedios generales del grupo control varían desde $1,5 \times 196 \mu\text{m}^2$ a $4,67 \times 196 \mu\text{m}^2$, determinándose un promedio del grupo de $2,27 \times 196 \mu\text{m}^2$. El grupo de VIH(+) varió desde $1 \times 196 \mu\text{m}^2$ a $5 \times 196 \mu\text{m}^2$, determinándose un promedio del grupo de $2,06 \times 196 \mu\text{m}^2$. El grupo de Diálisis varió desde $1,17 \times 196 \mu\text{m}^2$ a $5,25 \times 196 \mu\text{m}^2$, determinándose un promedio del grupo de $2,36 \times 196 \mu\text{m}^2$. Y por último el grupo de cáncer con radioterapia, varió de $1,17 \times 196 \mu\text{m}^2$ a $4,08 \times 196 \mu\text{m}^2$, determinándose un promedio del grupo de $2,53 \times 196 \mu\text{m}^2$.

Tabla XIII: Grupo de pacientes v/s sexo.

	Mujeres	%	Hombres	%	Total
Control	11	73.3	4	26.7	15
Cáncer	4	26.7	11	73.3	15
VIH(+)	4	13.3	26	86.7	30
Diálisis	10	66.7	5	33.3	15
Total	29	38.7	46	61.3	75

Esta tabla relaciona los diferentes grupos de pacientes analizados con el tipo de sexo y sus respectivos porcentajes. Se encontró que del total analizado 29 son mujeres, lo que corresponde a 38,7 %, y 46 son hombres, lo que corresponde al 61,1%. Del grupo control un 73,3% corresponde a mujeres, y el grupo de diálisis el 66,7% corresponde a mujeres, siendo mayoría en estos dos grupos. En el grupo de cáncer, al igual que el de VIH(+), la mayoría son hombres, siendo un 73,3 % y un 86,7 % respectivamente.

Tabla XIV: Hifas o pseudohifas y formas bacilares v/s sexo en pacientes control.

Control	Mujer	%	Hombres	%	% Total
Hifas (+)	1	9.1	0	0	6.7
Hifas (-)	10	90.9	4	100	93.3
F. bacilares (+)	9	81.8	3	75	80
F. bacilares (-)	2	18.2	1	25	20

La tabla relaciona el sexo de los pacientes control con la presencia o ausencia de hifas y formas bacilares, así como también el porcentaje de mujeres y hombres que presentan las características antes señaladas, del total de hombres y mujeres del grupo control.

Los totales representan el porcentaje de pacientes que presentan o no, tanto hifas como formas bacilares.

Los resultados indican que de los hombres ninguno presenta hifas o pseudohifas.

Del total de mujeres, 1 presentó hifas o pseudohifas, lo que representa un 9.1 % del total de mujeres y 10 no presentaron hifas o pseudohifas, lo que representa un 90.9 % de ellas.

Del total de las mujeres del grupo control, 9 presentaban formas bacilares lo que representa un 81.8 %, 2 mujeres del grupo presentaban ausencia de formas bacilares lo que representa un 18.2% de ellas.

En cuanto a los hombres del grupo, 3 presentaban formas bacilares, lo que representa un 75 % del total de hombres de la muestra y uno no presentó formas bacilares, lo que representa un 25 % del total de hombres.

Del total de pacientes control, solo uno presenta hifas o pseudohifas, lo que corresponde a un 6,7 % de los pacientes.

En cuanto a la presencia de formas bacilares, 12 pacientes presentaron estas bacterias, lo que representa un 80 % del total de pacientes.

Tabla XV: Hifas o pseudohifas y formas bacilares v/s sexo en pacientes VIH(+).

VIH(+)	Mujer	%	Hombres	%	% Total
Hifas (+)	0	0	4	15.4	13.3
Hifas (-)	4	100	22	84.6	86.7
F. bacilares (+)	3	75	13	50	53.3
F. bacilares (-)	1	25	13	50	46.7

Esta tabla relaciona la presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares con el sexo de los pacientes con VIH(+). Se encontró que un 13,3 % presentó hifas o pseudohifas y un 53,3% de los pacientes presentó formas bacilares. Se encontró que solo 4 pacientes presentó hifas o pseudohifas, correspondiendo solo a hombres y representando un 15.4 % de ellos. Se estableció que 3 mujeres, correspondiendo a un 75 % de ellas, tenían formas bacilares. Mientras que 13 hombres, o sea, un 50 % de éstos poseían formas bacilares.

Tabla XVI: Presencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares v/s sexo en pacientes con cáncer.

Cáncer	Mujer	%	Hombres	%	% Total
Hifas (+)	0	0	2	18.1	13.3
Hifas (-)	4	100	9	81.9	86.7
F. bacilares (+)	4	100	5	45.5	60
F. bacilares (-)	0	0	6	54.5	40

La tabla relaciona el sexo de los pacientes oncológicos en tratamiento de radioterapia con la presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares, como también los porcentajes de mujeres y hombres que presentan éstas características. Además de los porcentajes totales que poseen o no hifas o pseudohifas y formas bacilares.

Los resultados indicaron que las 4 mujeres del grupo, no presentaron hifas o pseudohifas, pero todas tuvieron formas bacilares.

En cuanto a los hombres del grupo, 5 presentaron formas bacilares, representando un 45.5 % y 6 no presentaron formas bacilares, lo que representa un 54.5 % del total de hombres. Dos presentaron hifas o pseudohifas, lo que representa un 18.1 % del total de hombres de la muestra, y un 13.3% del total de pacientes con cáncer .

Del total de pacientes, 9 presentaron formas bacilares, lo que representa un 60 % del total de pacientes.

Tabla XVII: Presencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares v/s sexo en pacientes en diálisis.

Diálisis	Mujer	%	Hombres	%	% Total
Hifas (+)	0	0	0	0	0
Hifas (-)	10	100	5	100	100
F. bacilares (+)	5	50	5	100	66.7
F. bacilares (-)	5	50	0	0	33.3

La tabla relaciona el sexo de los pacientes dializados con la presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares, así como también el porcentaje de mujeres y hombres que presentan las características antes señaladas, del total de hombres y mujeres del grupo de dializados.

Los totales representan el porcentaje de pacientes que presentan o no hifas o pseudohifas como de formas bacilares.

Los resultados indicaron que del total de mujeres ninguna presentó hifas o pseudohifas y de los hombres ninguno presentó hifas o pseudohifas.

Del total de las mujeres del grupo de dializados, 5 presentaban formas bacilares, lo que representa un 50 %, 5 mujeres del grupo presentaron ausencia de formas bacilares lo que representa un 50 % de ellas.

En cuanto a los hombres del grupo, la totalidad presentaron formas bacilares.

Del total de pacientes dializados, 10 presentaron formas bacilares lo que representa un 66.7 % del total de pacientes de este grupo.

Tabla XVIII: Grupos observados v/s sexo de los pacientes y presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares.

	MUJERES				HOMBRES			
	Hifas		F.B.		Hifas		F.B.	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
<i>Control</i>	1	10	9	2	0	4	3	1
<i>VIH(+)</i>	0	4	3	1	4	22	13	13
<i>Cáncer</i>	0	4	4	0	2	9	5	6
<i>Diálisis</i>	0	10	5	5	0	5	5	0
TOTAL	1	28	21	8	6	40	26	20

Es tabla relaciona las patologías de base de los pacientes con su sexo y la presencia o ausencia de hifas o pseudohifas y formas bacilares .

Presentaron hifas o pseudohifas un paciente femenino del grupo control, cuatro pacientes masculinos del grupo VIH (+) y dos pacientes masculinos del grupo de cáncer con radioterapia. El resto de los pacientes no presentaba hifas o pseudohifas .

Los pacientes femeninos que presentaron formas bacilares del grupo control fueron nueve, del grupo VIH(+) fueron tres, del grupo de cáncer y cinco del grupo de diálisis.

Los pacientes masculinos que presentaron formas bacilares fueron tres del grupo control, trece del grupo VIH(+), cinco del grupo de cáncer y cinco del grupo de diálisis.

Del total de pacientes femeninos, solo una presentó muestras de hifas o pseudohifas (+) y 21 formas bacilares (+).

Del total de pacientes masculinos, seis presentaron muestras de hifas o pseudohifas (+) y 26 formas bacilares (+).

DISCUSION

El hecho de haber encontrado en el presente trabajo un reducido número de pacientes con presencia de hifas o pseudohifas, se contrapone con la literatura al respecto, ya que en pacientes VIH(+) se dan las condiciones que favorecen la presencia del microorganismo y su desarrollo, debido principalmente a la depresión del sistema inmune celular, principal agente antifúngico de este sistema, sobretodo debido a la inhibición del sistema de generación de aniones superóxido por parte del neutrófilo.

Por otro lado, en pacientes que reciben radioterapia como tratamientos de cáncer de cabeza y cuello, crean situaciones especiales que incentivan también el desarrollo de infecciones micóticas, como lo son la xerostomía, mucositis y ulceración de las barreras epiteliales.

En los pacientes sometidos a diálisis se obtuvieron resultados negativos de presencia de *Cándida*, y aunque existe numerosa literatura que avala la presencia de estos microorganismos o infecciones fúngicas, estas se manifiestan en forma sistémicas o localizadas como las de mayor relevancia, no existiendo manifestaciones orales de importancia, además se debe tomar en cuenta que el grado de compromiso sistémico, con riesgo de vida al que están sometidos, los mantiene bajo tratamiento constante y chequeos continuos, por lo que podemos esperar la toma de medidas preventivas o de choque a las menores manifestaciones de alteraciones de cualquier tipo en estos pacientes.

En cuanto a longitud de las hifas o pseudohifas, las encontradas en el presente trabajo en pacientes VIH(+) fueron parecidas a las encontradas en trabajos similares (Quintana, 1993), con la salvedad que de los pacientes que presentaron hifas o pseudohifas en este estudio fueron solo cuatro. Por otra parte, las longitudes encontradas en los pacientes oncológicos sometidos a radioterapia, existieron diferencias en relación a las hifas o pseudohifas de menor tamaño, siendo marcadamente menores en este estudio que en otros (Cortes, 1995), con la salvedad que se encontró solo dos pacientes portadores de hifas o pseudohifas en este estudio.

Otro aspecto que podemos considerar en cuanto a la longitud de las hifas o pseudohifas obtenidas mediante técnica de frotis, es que está en directa relación al crecimiento y maduración de las hifas o pseudohifas, ya que si la muestra se toma en el primer día de crecimiento, la longitud encontrada será la menor, en cambio si se toma en el tercer día, en que su maduración llega a su plenitud, obviamente la longitud de la hifa o pseudohifas será el mayor.

Una de las razones de por que se encontró tan poco paciente con hifas o pseudohifas, se puede deber a que la mayoría de los pacientes de este estudio estaban sometidos a algún tipo de tratamiento de higiene oral de tipo profiláctico, antibiótico, reconstituyente tisular, o antimicótico franco.

En cuanto a que la lengua fue el sitio mas frecuente de ubicación de hifas o pseudohifas, esta de acuerdo a otros estudios similares (Quintana, 1993).

Otro aspecto importante son las posibles fallas de técnicas como toma de muestras, en que lo ideal sería lograr una recolección epitelial más profunda, porque la recolección superficial puede no abarcar aquellas hifas que se encuentran invadiendo zonas epiteliales más internas. Además, existieron diferencias en la cantidad de material obtenido en las distintas zonas, dependiendo de la sequedad de la mucosa, tipo de saliva y presencia o ausencia de lesión evidente en la zona de muestra. Esta fué tomada con paletas diferentes para la no contaminación de los distintos frotis, y la cantidad y/o distribución de los microorganismos sobre la superficie del portaobjeto pudo haber estado influenciada por el tipo de forma de depósito sobre el portaobjeto con la paleta de recolección de muestra.

Alteraciones de fijación se pueden encontrar por la no espera de un secado del frotis realizado, previo a la inmersión de este en alcohol, ya que esto provoca una dilución y/o decantación de la muestra obtenida, siendo lo ideal ubicar las muestras en posición horizontal y realizar la fijación mediante la aplicación de un spray de alcohol de 96° o Laca. Con respecto a la tinción, esta debe ser realizada con reactivos en buen estado y siendo rigurosos en la secuencia a seguir, ya que en el presente trabajo hubo problemas con la tinción de algunas muestras.

Otro aspecto a considerar es que la mayoría de los pacientes VIH(+) analizados en este estudio provienen de una misma institución, en la cual están sometidos constantemente a un tratamiento integral, tanto sintomático como preventivo. Cosa similar ocurre con los pacientes sometidos a diálisis y en tratamiento oncológico.

Dentro de los microorganismos que se observaron en los frotis de los diferentes grupos de pacientes estudiados en esta tesis, además de las hifas o pseudohifas, apareció reiteradamente un tipo de bacteria, por lo que se decidió integrar este microorganismo al análisis de este estudio, con la sola intención de cuantificarlo y asociarlo a algunas variables previstas en el estudio para las hifas o pseudohifas, sin poder determinar qué tipo de bacteria era o a qué especie pertenecía. Por esta razón se optó por efectuar solo una tipificación morfológica general bacteriana, para poder diferenciarlo de algún modo y de esa manera clasificarlo.

De esta forma se puede decir que las bacteria observadas en los frotis que se incluyeron en el estudio, son formas bacilares agrupadas en cadenas llamadas estreptobacilos.

En cuanto al número de pacientes que presentaban formas bacilares, fueron considerablemente inferiores a los hallados en el grupo control. Esto quizás se deba a que los pacientes control no se encontraban sometidos a ningún tipo de terapia.

CONCLUSIONES

- Se encontró una muy baja aparición de hifas o pseudohifas, sólo en un 9.3 % de los pacientes.
 - Ningún paciente sometido a diálisis presentó hifas o pseudohifas.
 - Las hifas o pseudohifas de mayor longitud promedio se encontraron en pacientes VIH(+).
 - Las hifas o pseudohifas de menor longitud promedio se encontraron en pacientes sometidos a radioterapia.
 - El grupo de pacientes que presentó mayor cantidad de muestras hifa o pseudohifa positivas fue el de pacientes VIH(+).
 - La zona más frecuente de ubicación de hifas o pseudohifas fue la lengua.
 - La zona menos frecuente de ubicación de hifas o pseudohifas fue carrillo.
 - Se encontró gran cantidad de pacientes que presentaban formas bacilares.
 - Fue más frecuente la presencia de hifas o pseudohifas en hombres que en mujeres.
 - El grupo de pacientes que presentó mayor cantidad de muestras positivas para formas bacilares fue el grupo de pacientes control.
 - El grupo de pacientes que presentó menor cantidad de muestras positivas para formas bacilares fue el grupo de pacientes VIH(+).
 - El mayor número promedio de formas bacilares fue encontrado en el grupo de pacientes sometido a radioterapia.
 - El menor número promedio de formas bacilares fue encontrado en el grupo de pacientes VIH(+).
 - La zona de ubicación más frecuente de formas bacilares fue la lengua.
 - La zona de ubicación menos frecuente de formas bacilares fue el carrillo.
 - Fue más frecuente la presencia de formas bacilares en mujeres que en hombres.
 - De los pacientes con hifas y pseudohifas, la manifestación clínica oral de mayor prevalencia de candidosis fue la variedad pseudomembranosa.
 - De los pacientes con hifas y pseudohifas, el grupo de pacientes VIH fue el que tuvo mayor porcentaje de manifestaciones clínicas orales.
-

SUGERENCIAS

Para continuar la línea de investigación de este tema se sugiere que el tipo de pacientes a estudiar sean inmunodeprimidos sin tratamiento antimicótico específico que presenten candidosis orales y pacientes control que también presenten candidosis, sin tener patologías de base, y así poder comparar las hifas de una forma más estandarizada.

Como alternativa anexa o complementaria a la anterior, se sugiere el seleccionar grupos similares que presenten o no prótesis removible para ver su relación o influencia sobre la presencia de hifas en boca y sus características.

Se sugiere el realizar cultivos o test enzimáticos específicos para determinar el tipo de hongo y las especies de estos.

También se sugiere efectuar cultivos uniformados en cada grupo de pacientes seleccionados para completar el crecimiento de las hifas y poder comparar de forma objetiva las longitudes obtenidas en cada grupo, su velocidad de crecimiento, y su distribución o formas de ramificación.

RESUMEN

En este trabajo se realizó un estudio de presencia y longitud de hifas y pseudohifas en la mucosa oral de pacientes inmunodeprimidos con diferentes patologías de base. Para lo cual se analizaron 30 pacientes VIH(+), 15 pacientes en tratamiento oncológico mediante radioterapia, 15 pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de diálisis y por último, un grupo control de 15 pacientes sin patología de base. Además, como un hallazgo encontrado al realizar este estudio, se cuantificó en número de formas bacilares en los diferentes grupos de pacientes.

Se descubrió una muy baja aparición de hifas o pseudohifas (9.3 % de los pacientes estudiados), sin encontrar presencia de éstas en el grupo sometido a diálisis. La mayor longitud encontrada fue en el grupo de VIH(+), y la zona más frecuente de ubicación fue la Lengua. La manifestación clínica oral más frecuente que presentó hifas o pseudohifas fue la variedad pseudomembranosa. Se encontró una gran cantidad de pacientes que presentaron formas bacilares, siendo mayor el recuento de estos microorganismos en el grupo control, y en menor número en el grupo VIH(+). La zona más frecuente de ubicación para estas bacterias fue también el dorso de la lengua.

Se deben efectuar más estudios para diferenciar las características del hongo, pero en pacientes que presenten candidosis, tanto en inmunodeprimidos como de control. Se sugiere además realizar cultivos en medios especiales para determinar microbiológicamente la presencia de *Cándida* y estudiar como está cambiando la prevalencia de sus especies.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Apuntes (1993), Inmunología, Cátedra de Fisiopatología, Universidad de Valparaíso, Facultad de Medicina, Escuela de Odontología.
- Balotta C., Bagnarelli P., Violin M., Ridolfo A. L., Zhou D., Berlusconi A., Corvasce S., Corbellino M., Clementi M., Clerici M., Moroni M. and Galli M. (1997), Homozigous $\Delta 32$ deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1-infected patient, AIDS, 11: F67-F71.
- Bidwell Matthew G. (1996), Relationship between fluconazole dosage regimens and the emergence of fluconazole-resistant *Candida albicans*, AIDS, 19: 335-336.
- Bratt G., Sandström E., Albert J., Samson M. and Wahren B. (1997), The influence of MT-2 tropism on the prognostic implications of the $\Delta 32$ deletion in the CCR-5 gene, AIDS, 11: 1415-1419.
- Carl William. (1993), Local radiation and systemic chemotherapy: Preventing and managing the oral complications, JADA, Vol. 124, March: 119-123.
- Cecotti E. L. (1993), Clinica estomatológica, SIDA, Cáncer y otras afecciones. Editorial medica panamericana. Buenos Aires, Argentina, 310-321.
- Coleman D. C., Sullivan D. J., Bennett D. E., Moran G. P., Barry H. J. and Shanley D. B. (1997), Candidiasis: the emergence of novel species, *Candida dubliniensis*, AIDS, 11: 557-567.
- Complicaciones orales secundarias a la terapia del cáncer para médicos. (1998), WWW CancerNet-complicaciones orales secundarias, 1-13.
- Cortes Sandra O. (1995), Determinación de especies de *Candida* y su relación con la longitud de las hifas en pacientes portadores de cáncer. Trabajo de investigación para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Universidad de Chile.
- Delézay O., Koch N., Yahi N., Hammache D., Tourres C., Tamalet C. and Fantini J. (1997), Co-expression of CXCR4/fusin and galactosylceramide in the human intestinal epithelial cell line HT-29, AIDS, 11: 1311-1318.
- Dromer F., Improvisi L., Dupont B., Eliaszewicz M., Pilaux G., Fournier S. and Feuillie V. (1997), Oral transmission of *Candida albicans* between partners in HIV-infected couples could contribute dissemination of fluconazole-resistant isolates, AIDS, 11: 1095-1101.

-
- Farreras-Rozman, (1995), Diagnóstico de extensión y terapéutica de diversos tumores sólidos, Medicina Interna, editorial Masby y Doyma Libros S.A., España, 13 edición: 1141-1555.
 - Farreras-Rozman, (1995), Historia natural y factores etiológicos del cáncer, Medicina Interna, editorial Masby y Doyma Libros S.A., España, 13 edición : 1133-1136.
 - Finlay P. M., Richardson M. D. and Robertson A. G. (1990), A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 34: 23-25.
 - Gonzalez J., Pérez M., Toledo J. P. (1996), Prevalencia de manifestaciones orales en pacientes VIH(+) y su relación con el curso de la infección, Trabajo de investigación para optar al título de Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso.
 - Harrison, Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. (1994), Capítulo 36: Manifestaciones bucales de enfermedad, Principios Médicos de Medicina Interna, editorial Interamericana - Mc Graw Hill, España, 13 edición: 236-244.
 - Harrison, Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. (1994), Capítulo 311: Linfomas malignos, Principios de Medicina Interna, McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V., España, 13 edición: 2042-2059.
 - Harrison, Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. (1994), Capítulo 318: Principios del tratamiento del Cáncer, Principios Médicos de Medicina Interna, editorial Interamericana - Mc Graw Hill, España, 13 edición: 2104-2120.
 - Harrison, Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. (1994), Capítulo 320: Tumores malignos de cabeza y cuello, Principios Médicos de Medicina Interna, editorial Interamericana - Mc Graw Hill, España, 13 edición: 2133-2136.
 - Heimdhal Anders and Nord Carl Erik. (1990), Oral yeast infections in immunocompromised and seriously diseased patients, Acta Odontol Scand, 48: 77-84.
 - Huerta J, Hernández A, Martínez M. (1975), Principios de microbiología bucal, Ediciones de la Universidad de Chile, Capítulo VIII: 170-173.
 - J. Liebana Ureña. (1997), Cap. 2: Morfología y Estructura Bacteriana, Microbiología Oral, McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V., México, 11-29.
 - J. Liebana Ureña. (1997), Cap.25: Características Generales de los Hongos Patógenos Humanos, Microbiología oral, McGraw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V., México, 361-368.
-

-
- Jansma J., Vissink A., Spijkervet F. K. L., Roodenburg J. L. N., Panders A. K., Vermeij A., Szabó B. G., Johannes's-Gravenmade. (1992), Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy, *Cancer*, 70: 2171-2180.
 - Jawetz, Melnick y Adelverg. (1996), Cap. 8, *Microbiología médica*, El manual moderno y S.A. de C.V., México D.F., 15 edición; 123-145.
 - Jawetz, Melnick y Adelverg. (1996), Capítulo 45, *Microbiología médica*, El manual moderno y S.A. de C.V., México D.F., 15 edición; 675-677.
 - Launay O., Lortholary O., Bouges-Michel C., Jarrousse B., Bentata M. and Guillemin L. (1998) Candidemia: A nosocomial complication in adults with late-stage AIDS, *Clinical Infectious Diseases*, 26: 1134-1141.
 - Lijima S., Otsuka F., Takita T. and Kikuchi Y. (1996), Leukopenia and rheological anomalies in leukocyte during hemodialysis in patients with chronic renal failure, *Nephron*, 74(3): 561-566.
 - Murray (1997), Cap. 9, *Microbiología*, Editorial Harcourt Brace, 2 Edición.
 - Neville B. W., Damm D. D., Allen C. M. and Bouquot J. E. (1995), Cap. 6: Fungal and Protozoal Diseases, *Oral and Maxillofacial pathology*, Edit. W.B. Saunders Company, 163-180.
 - Phelan J. A., Begg M. D., Lamster I. B., Gorman J., Mitchell-lewis D., Buclan R. D., El-Sard W. M. (1997), Oral candidiasis in HIV infections: predictive value and comparison of finding in injecting drug users and homosexual men, *Journal of oral pathology & medicine*, 26: 237-243.
 - Quintana Jimena S. (1993), *Especies de cándida en candidosis seudomembranosa y eritematosa y su relación con la longitud de las hifas en pacientes VIH(+)*. Trabajo de investigación para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Universidad de Chile.
 - Ramirez-Amador V., Silverman S., Mayer P., Tyler M., Quivey J. (1997), Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy, *Oral Sur. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 84: 149-153.
 - Reichard P. A., Philipsen H. P., Schmidt-Westhausen A., Samaranayake L. P. (1995), Pseudomembranous oral candidiasis in HIV infection: Ultrastructural finding, *Journal of oral pathology & medicine*, 24: 276-281.
-

-
- Rindum J. L., Stenderup A., Holmstrup P. (1994), Identification of candida albicans types related to healthy and pathological oral mucosa, *Journal of oral pathology and medicine*, 23: 406-412.
 - Robbins (1990), *Enfermedades Infecciosas, Patología estructural y funcional*, Editorial Interamericana - Mc Graw Hill; Madrid , 4 edición; 409-411.
 - Rooney O. B., Dodd P. D., Gokal R. and Walker M. G. (1996), Dialysis fluid cytotoxicity and inhibition of host defence in cultured human mesothelial cells are neutralized rapidly with incubation in the peritoneum, *Nephron Dial. Transplant.*, Dec.; 11(12): 2472-2477.
 - Stephen R. Porter and Crispian Scully. (1992), Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving IgA deficiencies, *Journal of oral pathology & medicine*, 22: 117-119.
 - Stephen R. Porter and Crispian Scully. (1993), Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies, *Journal of oral pathology & medicine*, 22: 157-158.
 - Schroeder S. A., Krupp M. A., Tiernuy Jr. L. M. And McPhee S. J. (1992), Cap. 14 Padecimientos Inmunológicos, *Diagnóstico clínico y tratamiento 1992*, Edit. El Manual Moderno S. A. de C. V., México D. F., 534-555.
 - Schroeder S. A., Krupp M. A., Tiernuy Jr. L. M. And McPhee S. J. (1992), Cap. 17 Aparato genitourinario, *Diagnóstico clínico y tratamiento 1992*, Edit. El Manual Moderno S. A. de C. V., México D. F., 614-649.
 - Stewart G. J., Ashton L. J., Biti R. A., Ffrench R. A., Bennetts B. H., Newcombe N. R., Benson E. M., Carr A., Cooper D. A., Kaldor J. M. and the Australian Long-Term Non-Progressor Study Group. (1997), Increased frequency of CCR-5 Δ 32 heterozygotes among long-term non-progressors with HIV-1 infection; *AIDS*, 11: 1833-1838.
 - Tascini C., Baldelli F., Monari C., Retini C., Pietrella D., Francisci D., Bistoni F. and Vecchiarelli A. (1996), inhibition of fungicidal activity of polymorphonuclear leukocytes from HIV infected patients by interleukin (IL) 4 & IL10, *AIDS*, 10: 477-483.
 - Teanpaisan R., Nittayananta W. (1998), Prevalence of candida species in AIDS patients and HIV-free subjects in Thailand, *J.Oral Pathol Med*, 27: 4-7.
 - Tsang P. C. S., Samarayanake L. P., Philipsen H. P., McCullough M., Reichart P. A., Schmidt-Westhausen A., Scully C., Porter S. R. (1995), Biotypes of oral candida albicans isolates in human immunodeficiency virus infected patients from diverse geographic locations, *Journal of oral pathology & medicine*, 24: 32-36.
-

- Visser C. E., Brouwer-Steenbergen J. J., Postmus P. E., Meijer S., Struijk D. G., Krediet R. T., Beelen R. H. (1996), Renal function influences interleukin-8 background production by cultured human mesothelial cell, *Adv. Perit. Dial.*, 12: 15-8.
 - Wensch C., Parschalk B., Zedwitz-Liebenstein K., Graninger W. and Rieger A. (1996), Dysregulation of the polymorphonuclear leukocyte-Candida spp. interaction in HIV-positive patients, *AIDS*, 10: 983-987.
 - Xu Y. Y. and Samarayanake L. P. (1995), Oral candida albicans biotypes in chinese patients with & without oral candidosis; *Archs. oral biol.*, Vol.40, N 6, 577-579.
-

ANEXOS

Anexo 1

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
 FACULTAD DE ODONTOLOGIA
 ESCUELA DE ODONTOLOGIA
 CATEDRA DE PATOLOGIA Y DIAGNOSTICO ORAL

N° de Ficha:

Ficha del Hospital:

Fecha de Ingreso :/...../.....

FICHA CLINICAI) IDENTIFICACION :

Nombre :

Edad: años Fecha de Nacimiento:/...../.....

Sexo: Masculino Femenino Ocupación:

Domicilio:

Telefono: Fecha del Diagnóstico:/...../.....

II) EXAMEN CLINICO :Diagnóstico General : Sano Enfermo

Patología(s) Base(s) :

Tratamiento :

Diagnóstico Local (Oral):

Portador de prótesis : SI NoIII) Exámenes Complementarios : Frotis : Paladar Carrillo Lengua (Dorso) Biopsia : (zona) Otros:.....

ANEXO 2

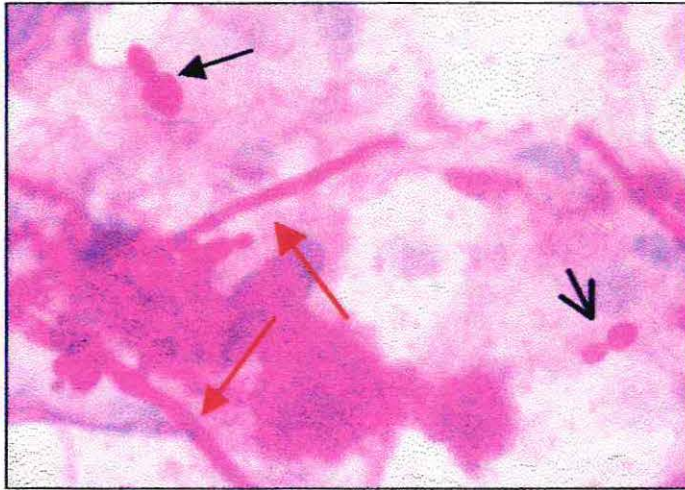


FOTO 1: Hifas y pseudohifas (Flechas rojas), levaduras gemando (Flechas negras), tomadas con aumento 1000X, Inmersión.

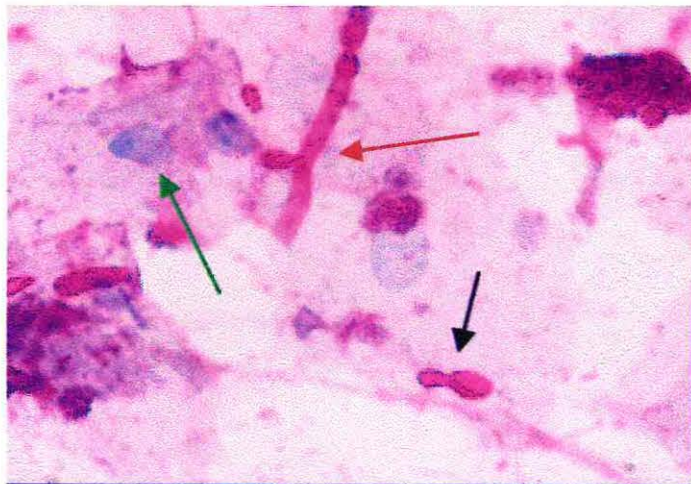


FOTO 2: Pseudohifas (Flechas rojas), levaduras gemando (Flechas negras), núcleos de células de epitelio oral descamadas (Flecha verde) tomadas con aumento 1000X, Inmersión.

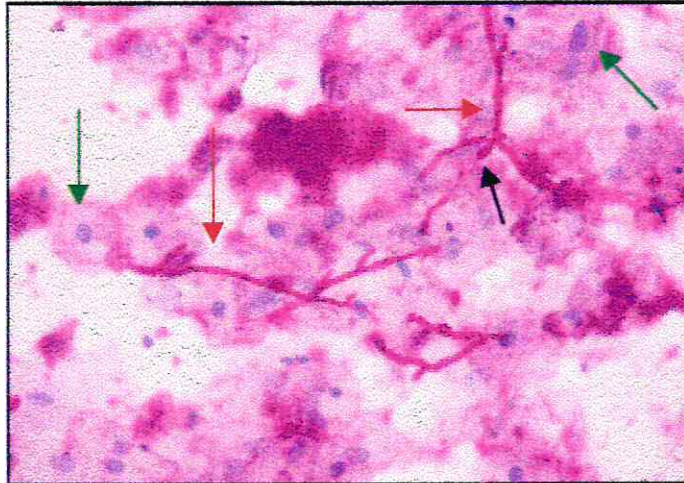


FOTO 3: Hifas y pseudohifas (Flechas rojas), levaduras gemando (Flechas negras), células descamadas, se aprecia su núcleo (Flechas verdes). Tomadas con aumento 400X.

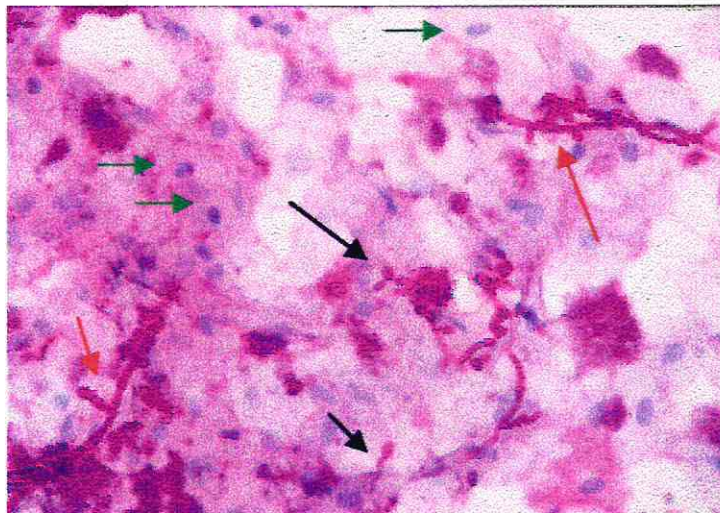


FOTO 4: Hifas y pseudohifas (Flechas rojas), levaduras gemando (Flechas negras), células descamadas, se aprecia su núcleo (Flechas verdes). Tomadas con aumento 400X.

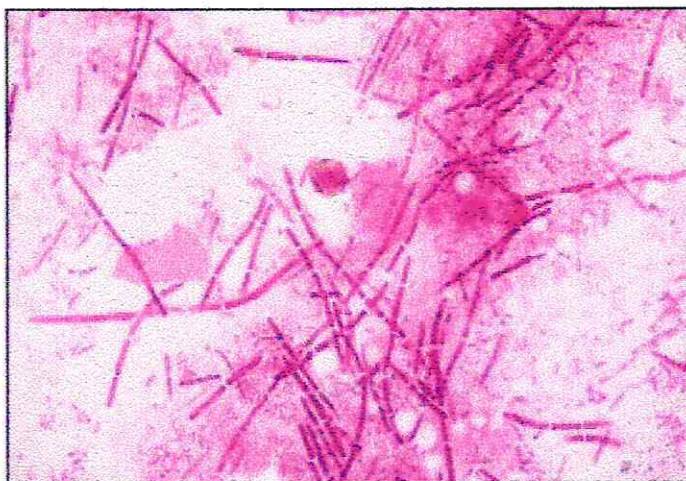


FOTO 5: Formas bacilares. Tomadas con aumento 1000X, inmersión.

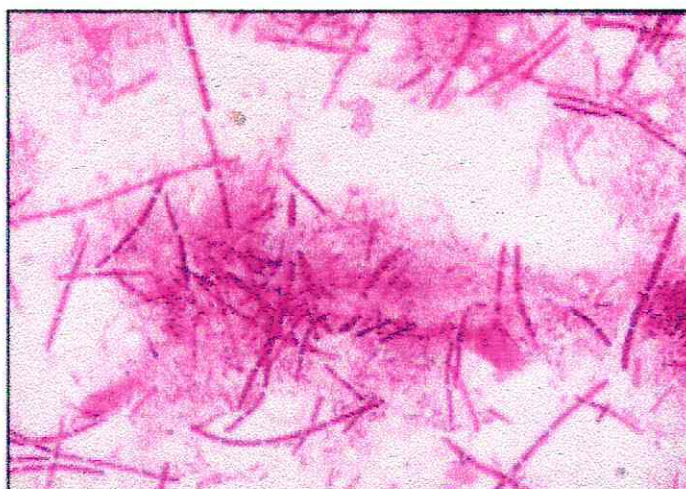
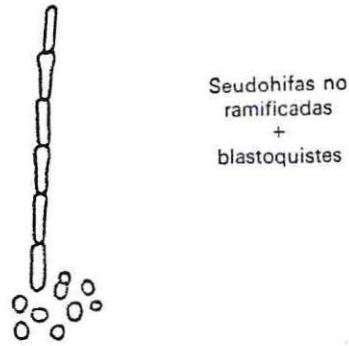


FOTO 6: Formas bacilares. Tomadas con aumento 1000X, inmersión.

ANEXO 3



Seudohifas no ramificadas + blastoquistes

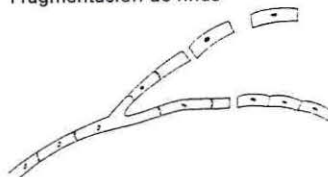
CANDIDA

Figura 1: Forma tisular característica.

Sin células especializadas



Fragmentación de hifas



Clamidiosporas

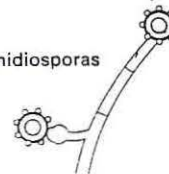
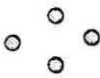


Figura 2: Propagación de Cándida.

A- Cocos



Aislados



Parejas



Cadenas



Racimos



Tétradas



Sarcinas

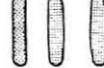
B- Bacilos



Cocobacilos



Extremos en maza



Extremos redondos



Extremos cuadrados



Fusiformes



Empalizadas

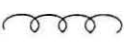


Streptobacilos

C- Helicoidales



Borrelia



Treponema



Leptospira



Espirilo



Vibriones

Figura 3: Morfología Bacteriana.