

Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral

Oral candidiasis in HIV-AIDS patients associated with CD4 T lymphocyte levels and antiretroviral therapy

Jonathan Harris Ricardo,^I Alejandra Herrera Herrera^{II}

^I Universidad del Sinú Cartagena, en colaboración con la Corporación Universitaria "Rafael Núñez". Cartagena, Colombia.

^{II} Universidad de Cartagena, en colaboración con la Corporación Universitaria "Rafael Núñez". Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la candidiasis bucal es la infección oportunista más frecuente en pacientes infectados por el VIH, se constituye muchas ocasiones en la primera manifestación de esta enfermedad. **Objetivo:** determinar la asociación entre la candidiasis bucal, los niveles de linfocitos CD4 y el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH/SIDA.

Métodos: estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo conformada por 141 pacientes diagnosticados como seropositivos al VIH. Un mismo examinador realizó examen clínico intrabucal. Los datos de niveles de linfocitos CD4 y terapia antirretroviral se obtuvieron de la historia clínica médica. La información se procesó en paquete estadístico Stata versión 11. **Resultados:** el 66,7 % de la población fueron hombres. La vía de transmisión del virus más frecuente fue la sexual (96 %). La prevalencia de manifestaciones bucales asociadas al VIH fue de 59,5 %; la candidiasis pseudomembranosa se presentó con mayor frecuencia (31,3 %), seguida por la variante eritematosa (4,2 %). En relación con la candidiasis pseudomembranosa y los niveles de CD4, 22 pacientes presentaron valores de CD4 menores de 200 células/mL³ y 29 estaban bajo esquema antirretroviral que incluía dos grupos de fármacos inhibidores de la proteasa/inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa. **Conclusión:** la candidiasis pseudomembranosa está altamente relacionada con niveles de linfocitos CD4 menores de 200 células/mL³. Los pacientes bajo esquema de tratamiento farmacológico antirretroviral monoterapia presentaron menos candidiasis que aquellos tratados con biterapia.

Palabras clave: candidiasis bucal; antígenos CD4; infecciones por VIH (Decsbireme).

ABSTRACT

Introduction: oral candidiasis is the most common opportunistic infection in HIV-infected patients, and on many occasions it is the first manifestation of the disease. **Objective:** determine the association between oral candidiasis, CD4 lymphocyte levels and antiretroviral treatment in HIV/AIDS patients. **Methods:** a descriptive cross-sectional study was conducted. The study population was 141 patients diagnosed as HIV-positive. All clinical intraoral examinations were performed by the same examiner. Data about CD4 lymphocyte levels and antiretroviral therapy were obtained from the patients' medical records. The information was processed with the statistical package Stata v11. **Results:** 66.7 % of the study population were men. Sexual transmission was the most common form of transmission (96 %). Prevalence of oral manifestations associated with HIV was 59.5 %; the most common form of the disease was pseudomembranous candidiasis (31.3 %), followed by erythematous candidiasis (4.2 %). With respect to pseudomembranous candidiasis and CD4 levels, 22 patients had CD4 values below 200 cell/mL³, and 29 were undergoing antiretroviral therapy with two drug groups: IP/INTR. **Conclusion:** pseudomembranous candidiasis is highly correlated with CD4 lymphocyte levels below 200 cell/mm³. Patients under antiretroviral monotherapy presented less candidiasis than those under bitherapy.

Key words: oral candidiasis; CD4 antigens; HIV infections (Decs-Bireme).

Correspondencia: Jonathan Harris Ricardo. Programa de Odontología Corporación Universitaria "Rafael Núñez". Centro calle de la Soledad No. 170. Cartagena. D.T y C. Colombia. Correo electrónico: j.harris.r@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Una de las infecciones micóticas oportunista comúnmente reportada en los pacientes con VIH/SIDA es la candidiasis, originada por las especies del género *Candida*; cuando se presenta indica una mayor progresión de la enfermedad a la etapa de SIDA y un compromiso inmunológico.^{1,2} Existen más de 100 diferentes especies de *Candida* que conducen una variedad de infecciones de las mucosas en el marco del desequilibrio de la microflora bucal.^{3,4} Nweze y otros, evaluaron las especies de *Candida* en pacientes infectados por VIH, donde *C. albicans* fue la especie dominante (45 % de la población), seguida por *C. tropicalis* en 18,3 % de los casos.⁵

En cavidad bucal afecta con mayor frecuencia la lengua, seguido de la mucosa yugal y la encía, existen diferentes formas clínicas de la candidiasis bucal (CB) como son la pseudomembranosa y eritematosa, estas son las más frecuentes, pero también se presentan la forma hiperplásica, la queilitis angular y la multifocal que es cuando se presentan dos o más formas clínicas en un mismo paciente.⁶⁻⁸

En la forma clínica pseudomembranosa se observan placa de color blanco o amarillenta, con bordes bien definidos, consistencia blanda, comúnmente asintomáticas, en ocasiones puede ser dolorosa y al ser raspadas desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa; mientras que la forma eritematosa se caracteriza por presentar una zona de solución de continuidad del epitelio, de color rojo, bordes mal definidos, generalmente produce sintomatología leve o una sensación de picor o ardor.⁹⁻¹¹

Autores como Bodhade y otros y Mastrolorenzo y otros, destacan la CB como una de las primeras manifestaciones por la infección, la cual es la más frecuente asociada a VIH;^{12,13} Bhayat y otros, determinaron la prevalencia de lesiones orales en 522 sujetos con VIH; reportaron que la candidiasis fue la lesión oral que más se presentó con un valor de 53 %, la forma clínica que se observó con mayor frecuencia fue la candidiasis

pseudomembranosa en (38 %), seguida de la variante eritematosa (24 %) y concluyen que la CB es la lesión bucal más notable asociadas con el VIH/SIDA.¹⁴

Carpio y otros, describieron la prevalencia de lesiones orales en adultos infectados con VIH y determinaron que el principal factor asociado fue los niveles de linfocitos T CD4 menores de 500 células/mL.¹⁵ Mientras que Ramírez y otros, afirman que las lesiones orales relacionadas con el VIH, específicamente la CB pueden ser consideradas como marcador de insuficiencia virológica en los pacientes infectados que reciben terapia antirretroviral.¹⁶

La infección por el VIH es un problema mundial que afecta tanto a países desarrollados como los que están en vía de desarrollo. Las lesiones orales relacionadas con esta enfermedad son significativas porque afectan la calidad de vida, por tal razón la detección temprana de estas lesiones es importante para su diagnóstico y tratamiento.¹⁷ El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la candidiasis bucal con los niveles de linfocitos CD4 y el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH/SIDA.

MÉTODOS

Se realizó un estudio decriptivo de corte transversal, en 141 individuos del programa de pacientes infectados con VIH en la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia. Se incluyeron sujetos que estuvieran bajo tratamiento antirretroviral ininterrumpido, con seguimiento de linfocitos T CD4 menor a 30 días del examen clínico intraoral. Previo al examen intraoral todos los participantes firmaron consentimiento informado.

Se realizó anamnesis y examen clínico intraoral teniendo en cuenta los criterios para el diagnóstico clínico de las manifestaciones orales asociadas a VIH establecidos por el Centro de intercambio de criterios sobre problemas bucales relacionados con la infección por el VIH (Instituto de Problemas Orales relacionados con la infección por el VIH de la Comunidad Económica Europea) y el

Centro Colaborador de la OMS sobre las manifestaciones orales del virus de inmunodeficiencia humana.^{18,19}

Tabla 1. Candidiasis bucal y niveles de linfocitos T CD4

Manifestaciones	Número (n= 82)	%	> 500 células/mL ³	200-499 células/mL ³	L
Candidiasis pseudomembranosa	47	31,3 %	6	19	22
Candidiasis eritematosa	6	4,2 %	2	2	2
Otros	29	19,3 %	6	13	10

Tabla 2. Relación candidiasis bucal y la terapia farmacológica antirretroviral

Manifestación bucal	Número (N= 82)		Monoterapia		Biterapia		
	47	%	INTR	IP	IP/INTR	INTR/INNTR	IP/INNTR
Candidiasis pseudomembranosa	6	31,3	4	0	29	14	0
Candidiasis eritematosa	29	4,2	0	0	4	0	2
Otros	-	-	2	0	20	6	1

Tabla 3. Riesgo de presentar candidiasis bucal, relacionado con los niveles de CD4

Variable	OR	IC	p
Candidiasis pseudomembranosa	0,297	0,103-0,852	0,0329
Candidiasis eritematosa	1,533	0,205-11,481	0,677

La información se procesó en paquete estadístico Stata versión 11. Se calculó indicadores de frecuencia como porcentajes y prevalencia para saber qué patologías fueron las más frecuentes, y qué terapia antirretroviral estaban recibiendo, y cuáles eran los niveles de linfocitos T CD4. Para el análisis bivariado se calcularon estimadores de asociación (Odds Ratio). Se consideraron resultados significativos valores de $p \leq 0,05$.

Los aspectos éticos se adecuaron a las recomendaciones para investigación biomédica de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y de las normas científico técnicas y administrativas para la investigación en salud resolución No. 008430 de 1.993 emanada del Ministerio de Salud de Colombia.

RESULTADOS

La población de estudio fue de 141 pacientes, de los cuales 66,7 % eran hombres y 33,3 % mujeres. La edad promedio fue de 36,1 años; 84,4 % eran de procedencia urbana. El tiempo promedio de diagnóstico de la infección con el virus fue de 4,2 años con una desviación estandar (DE) de 3,31 años; la vía de transmisión del virus más frecuente fue la sexual (96 %), seguido por el vertical (2,1 %).

Se detectó patologías bucales en 88,6 % de la población: en 82 pacientes (59,5 %) se relacionaron con manifestaciones bucales asociadas a VIH; 35,5 % presentó manifestaciones clínicas de infección fúngica específicamente candidiasis, la variante pseudomembranosa fue la que se mostró con mayor frecuencia (31,3 %), la candidiasis eritematosa en 4,2 %, y otras, como gingivitis marginal, xerostomía, estomatitis aftosa recurrente, periodontitis y papiloma, todas representaron 19,3 %. En cuanto a candidiasis pseudomembranosa y los niveles de CD4, 22 pacientes presentaron valores de CD4 menores de 200 células/mL³ y 19 entre 200-499 células/mL³; mientras que en la variante eritematosa 2 sujetos reportaron valores de CD4 menores de 200 células/mL³ y 2 entre 200-499 células/mL³ (tabla 1).

Los pacientes que presentaron candidiasis pseudomembranosa (n= 29) estaban bajo esquema antirretroviral que incluía dos grupos de fármacos inhibidores de la proteasa/inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (IP/INTR), inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa/inhibidores no análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR/INNTR) y en menor proporción 4 sujetos con monoterapia INTR. En el subtipo eritematoso 4 estaban con IP/INTR, y 2 IP/INNTR. No se encontró pacientes examinados con terapia farmacológica conjugada con tres grupos de fármacos (tabla 2).

Ninguna manifestación mostró asociación con la terapia antirretroviral, aun controlando las variables de confusión; la candidiasis pseudomembranosa tiene menos probabilidades de presentarse cuando se tiene niveles de CD4 superiores a 500 células/mL³ OR: 0,297; IC: 0,103-0,852 ($p < 0,03$) (tabla 3).

DISCUSIÓN

Las lesiones bucales asociadas al VIH no solo pueden indicar signos de la infección, también predecir la progresión de la enfermedad en relación con la disminución del número de linfocitos CD4 y un aumento en la carga viral, constituye un punto clave en la evaluación de la terapia farmacológica.²⁰

Zhang X y otros, en un estudio referente a las manifestaciones orales del VIH/SIDA en China, reportan en los resultados que se incluyeron en el trabajo 203 pacientes, el sexo más frecuente afectado eran hombres, la mayoría de los pacientes fueron infectados por contacto sexual y la candidiasis fue la lesión más común encontrada; 21 lo cual coincide con el actual estudio en el que el género sexual más prevalente fue el masculino (66,7 %), y la vía de transmisión del virus más frecuente fue la sexual (96 %) y la candidiasis bucal fue la manifestación clínica más común representando (35,5 %) de la población.

Guteta y otros, evaluaron la prevalencia de manifestaciones orales de pacientes con VIH y la situación socio demográfica, reportaron que la candidiasis pseudomembranosa fue la manifestación que se presentó con mayor frecuencia en 20,1 % y la variante eritematosa en 9,1 % de la población,²² Tirwomwe y otros, determinaron la prevalencia de manifestaciones bucales en pacientes VIH/SIDA y su influencia en funciones orales, destacaron en los resultados que 70 % de la población de estudio tenían candidiasis pseudomembranosa y eritematosa.²³ La prevalencia de manifestaciones bucales asociadas a VIH del presente estudio fue de 59,5 %, la variante pseudomembranosa fue la que se mostró con mayor frecuencia 31,3 % y candidiasis eritematosa (4,2 %).

Brevis y otros, mostraron la asociación de linfocitos CD4 con candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA, en relación con el tipo clínico de candidiasis bucal la pseudomembranosa se presentó en 47,1 % y eritematosa correspondió al 45,1 %, el 57 % reportaron niveles de CD4 inferior a 200 células/mL3, la variante pseudomembranosa fue la que se presentó más comúnmente,²⁴ Sontakke otros, compararon las manifestaciones orales con los niveles de linfocitos CD4 pacientes con VIH, la población de estudio correspondió a 124, 40 tenían candidiasis bucal, de estos 28 con recuento de CD4 < 200 células/mL3, 10 sujetos con recuentos

entre 200-500 y 2 pacientes con CD4 > 500; 25 lo cual concuerda con el presente reporte donde el mayor número de paciente afectados con candidiasis bucal presentó recuentos de CD4 menores de 200 células/mL3, mientras que la menor frecuencia de afectados se presentó en aquellos con recuentos mayores a 500 células/mL3, lo que explica una posible relación entre la candidiasis bucal y los niveles de linfocitos CD4.

Delgado y otros, evaluaron la colonización bucal de la Candida en pacientes con VIH sometidos a terapia antirretroviral, fueron detectados 161 aislamientos de Candida en 44 % de los pacientes, la cepa de Candida albicans se reportó en 85 % de los aislamientos. A los pacientes que se les incluyó en el esquema farmacéutico antirretroviral un IP (inhibidores de la proteasa) se observó una buena recuperación de la candidiasis;²⁶ en el presente estudio los pacientes estuvieron bajo tratamiento con dos fármacos antirretrovirales, en el esquema se incluyó siempre un IP y 35,5 % de la población presentó manifestaciones clínicas de candidiasis.

Con los siguientes resultados se puede concluir que la candidiasis pseudomembranosa está altamente relacionadas con cifras menores de 200 células/mL3, y que existe menos probabilidad de presentarse cuando se tiene niveles de CD4 superiores a 500 células/mL3, y los pacientes tratados con monoterapia farmacológica antirretroviral presentaron menos candidiasis que aquellos tratados con biterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dos Santos Abrantes PM, McArthur CP, Africa CW. Multi-drug resistant oral Candida species isolated from HIV-positive patients in South Africa and Cameroon. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;79(2):222-7.
2. Katirae F, Khalaj V, Khosravi AR, Hajiabdolbaghi M. Sequences type analysis of Candida albicans isolates from Iranian human immunodeficiency virus infected patients with oral candidiasis. *Acta Médica Iranica*. 2014;52(3):187-91.
3. Li YY, Chen WY, Li X, Li HB, Li HQ, Wang L, He L, Yang XP, Wang XC, Huang YL, Yao YG. Asymptomatic oral yeast carriage and antifungal susceptibility profile of HIV-infected patients in Kunming, Yunnan Province of China. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 28;13:46. doi: 10.1186/1471-2334-13-46.

4. Castro LA, Alvarez MI, Martinez E. Pseudomembranous candidiasis in HIV/AIDS patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia*. 2013;175(1-2):91-8.
5. Nweze EI, Ogonnaya UL. Oral Candida isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(3):172-7.
6. Li YY, Chen WY, Li X, Li HB, Li HQ, Wang L, et al. Asymptomatic oral yeast carriage and antifungal susceptibility profile of HIV-infected patients in Kunming, Yunnan Province of China. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:46.
7. Unqueira JC, Vilela SF, Rossoni RD, Barbosa JO, Costa AC, Rasteiro VM, et al. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2012;54(1):17-24.
8. Mwangosi IE, Tillya J. Oral lesions associated with HIV/AIDS in HIV-seropositive patients attending a counselling and treatment centre in Dar es Salaam. *Int Dent J*. 2012;62(4):197-202.
9. Jose R, Chandra S, Puttabuddi JH, Vellappally S, Al Khuraif AA, Halawany HS, et al. Prevalence of oral and systemic manifestations in pediatric HIV cohorts with and without drug therapy. *Current HIV Research*. 2013;11(6):498-505.
10. Moris DV, Melhem MS, Martins MA, Souza LR, Kacew S, Szeszs MW, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of Candida parapsilosis complex isolates collected from oral cavities of HIV-infected individuals. *Journal of Medical Microbiology*. 2012;61(Pt 12):1758-65.
11. McLean AT, Wheeler EK, Cameron S, Baker D. HIV and dentistry in Australia: clinical and legal issues impacting on dental care. *Australian dental journal*. 2012;57(3):256-70.
12. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci*. 2011;53(2):203-11.
13. Mastrolorenzo A, Giomi B, Tiradritti L, Zuccati G. Oral manifestations of sexually transmitted infections. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2012;147(4):373-88.
14. Bhayat A, Yengopal V, Rudolph M. Predictive value of group I oral lesions for HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(5):720-3.
15. Carpio E, López V, Fardales V, Benítez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(1):126-31.
16. Ramírez-Amador V, Ponce-de-León S, Anaya-Saavedra G, Crabtree Ramírez B, Sierra-Madero J. Oral lesions as clinical markers of highly active antiretroviral therapy failure: a nested case-control study in Mexico City. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):925-32.
17. Khatibi M, Moshari AA, Jahromi ZM, Ramezankhani A. Prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 200 HIV(+)/AIDS Iranian patients. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(8):659-64.
18. Rodríguez M. Manifestaciones orales asociadas con la infección por VIH-SIDA. *Rev Cubana Estomatol*. 2005 Ene;42(1):1-6.
19. Bascones A, Serrano C, Campo J. Manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la cavidad bucal. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(11):426-34.
20. Wen Y, Zhou Y, Wang W, Wang Y, Lu X, Sun CM, et al. Baseline factors associated with mortality within six months after admission among hospitalized HIV-1 patients in Shenyang, China. *Internal Medicine*. 2014;53(21):2455-61.
21. Zhang X, Reichart PA, Song Y. Oral manifestations of HIV/AIDS in China: a review. *Oral Maxillofac Surg*. 2009;13(2):63-8.
22. Guteta S, Feleke Y, Fekade D, Neway M, Diro E. Prevalence of oral and perioral manifestations in HIV positive adults at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2008;46(4):349-57.
23. Tirwomwe JF, Rwenyonyi CM, Muwazi LM, Besigye B, Mbolli F. Oral manifestations of HIV/AIDS in clients attending TASO clinics in Uganda. *Clin Oral Investig*. 2007;11(3):289-92.
24. Brevis Azocar P, Pérez Marín E, Abaca C P, Coronado Gallardo C, Cantín López M. Asociación de LT-CD4 y carga viral con candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA en Talca, Chile. *Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]*. 2009 Dic [citado 23 de enero de 2015];46(4):16-22. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400002&lng=es
25. Sontakke SA, Umarji HR, Karjodkar F. Comparison of oral manifestations with CD4 count in HIV-infected patients. *Indian J Dent Res*. 2011;22(5):732.
26. Delgado AC, de Jesus Pedro R, Aoki FH, Resende MR, Trabasso P, Colombo AL, de Oliveira MS, Mikami Y, Moretti ML. Clinical and microbiological assessment of patients with a long-term diagnosis of human immunodeficiency virus infection and Candida

oral colonization. Clin Microbiol Infect.
2009;15(4):364-71.

Recibido: 20 de enero de 2015.

Aprobado: 30 de enero de 2015.