

# INFECCIÓN CANDIDIÁSICA BUCAL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

**Autor:** Dra. Gladys Aída Estrada Pereira, Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico “Saturnino Lora Torres”, Santiago de Cuba

**Coautores:** Johannes René Mestre Cabello, José Manuel Díaz Fernández, Liliet Antonia Agüero Despaigne

## RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal a 40 pacientes oncológicos portadores de candidiasis bucal debido a la aplicación de terapias antineoplásicas, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, desde febrero de 2013 hasta igual mes de 2015, evaluándose los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico de esta afección. En la casuística predominó el sexo masculino y el grupo etáreo de 60 y más años; el dolor, la ardentía y la resequedad bucal, simultáneamente, fueron los síntomas clínicos más significativos. El paladar duro y el dorso de la lengua resultaron ser, ambos a la vez, los sitios de mayor prevalencia; esta infección tuvo lugar mayormente en enfermos sometidos a radioterapia combinada con quimioterapia. La candidiasis eritematosa resultó la forma clínica más usual; siendo las pseudohifas patógenas y las células levaduriforme los hallazgos histopatológicos más exclusivos.

**Palabras clave:** Candidiasis bucal, terapia antineoplásica, radioterapia y quimioterapia, pseudohifas patógenas y células levaduriforme.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad aparece en la literatura médica escritos sobre las infecciones fúngicas y sus mecanismos patogénicos, mostrándose un mayor conocimiento sobre ello debido a los avances tecnológicos y al empleo de nuevas drogas inmunosupresoras. <sup>1</sup> La

cavidad bucal está expuesta a diversas enfermedades infecciosas, particularmente las micóticas asociadas con inmunosupresión debido al uso de terapias antineoplásicas como la quimioterapia y la radioterapia en pacientes con diferentes patologías oncológicas, debilitando la resistencia del organismo e induciendo al inicio de lesiones en la mucosa oral. <sup>2,3</sup>

Los hongos son entidades eucariotas que contienen mohos, levaduras y organismos similares, presentan paredes celulares que les dan su forma y crecen en forma de filamentos multicelulares llamados mohos o como células únicas o cadenas de células llamadas levaduras, la mayoría de ellas se reproducen por gemación. Más de 100.000 especies de hongos se han descrito. Sólo alrededor del 0.1 % se reconocen como patógenos humanos, aunque el número capaz de producir enfermedad en el huésped inmunocomprometido sigue aumentando. <sup>1,2</sup>

En el Siglo IV antes de Cristo, Hipócrates en su libro epidemias asocia a la cándida con enfermedades más severas; Langenbeck en el año 1839, descubrió el microorganismo del Muguet (*Cándida albicans*), observándolo en forma de placas en las membranas mucosas de la boca y otros; posteriormente Burkhout la denominó *Cándida*, terminología utilizada actualmente. <sup>1</sup>

La candidosis sinónimo de candidiasis es la infección más común de la boca con excepción de la caries y la enfermedad periodontal. <sup>1</sup>

La candidiasis es causada por un hongo del género *Cándida* que pertenece a la familia Cryptococcaceae, siendo considerada la especie *albicans* como patógena por producir enfermedades. <sup>1,3-5</sup> Este agente micótico es una levadura oval que produce un pseudomicelio en cultivo, en los tejidos y exudados, puede ganar dominio y asociarse con otras patologías, causando enfermedad general progresiva en pacientes debilitados o con inmunosupresión, principalmente en los trastornos de la inmunidad mediada por células. Puede producir infección en los ojos, en la sangre, causar tromboflebitis, endocarditis y contagiar otros órganos cuando se introduce por vía intravenosa (agujas, catéteres y otros). <sup>2,4-6</sup> Esta infección fúngica puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas (candidiasis mucocutáneas) hasta la forma sistémica diseminada. <sup>5</sup>

La *Cándida albicans* (hongo unicelular) es un contaminante obicuo que en estado saprófito la encontramos en forma de levadura, células redondeadas u ovaladas de 2 a 4 micras, presenta paredes finas, su reproducción es asexual (mediante blastosporas que se forman por brotes o gemación simple). <sup>2, 5, 7-9</sup>

La infección por *cándida albicans* no es transmisible ya que la mayoría de los individuos presentan este agente fúngico en circunstancias normales. Las zonas más frecuentes de contaminación son las áreas cutáneas húmedas de pliegues inguinales y submamaros, región anogenital, entre los dedos de pies y manos, apareciendo lesiones ecematosas y en las mucosas húmedas de vagina, boca y tubo digestivo. <sup>1, 2, 4, 8, 10, 11</sup>

Por todo lo anterior, los autores de este artículo se propusieron con esta investigación identificar tempranamente las manifestaciones clínicas y microscópicas del tejido epitelial afectado en aquellos pacientes portadores de infección candidiásica bucal debido al uso de terapias antineoplásicas que provocan inmunosupresión, precisando también la localización topográfica, los síntomas clínicos de la afección, las diferentes formas clínicas y los rasgos histopatológicos de este agente fúngico oportunista que puede alterar considerablemente el estado de salud y la calidad de vida de estos enfermos, aumentando el costo de tratamiento y prolongación de hospitalizaciones.

## **MÉTODOS**

Se hizo un estudio descriptivo y transversal a 40 pacientes con patologías oncológicas, portadores de la infección por candidiasis bucal debido a la aplicación de terapias antineoplásicas, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Clínicoquirúrgico Docente “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, desde Febrero de 2012 hasta igual mes de 2015, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico obtenidos a través del examen exhaustivo del complejo bucal y la biopsia practicada a los afectados.

Las muestras de tejido se obtuvieron con un ponche de Martín de 5 milímetros, se depositaron en un frasco de cristal con formol al 10 % y se trasladaron al Departamento de Anatomía Patológica, donde fueron fijadas en formalina al 5 % y procesadas por medio de la técnica clásica de inclusión en parafina; luego se colorearon con una tinción

especial de ácido periódico de Schiff (PAS) y posteriormente, se procedió a observar las láminas en un microscopio de luz convencional para conocer el grado de afección de las células debido a la presencia de este agente fúngico.

Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo, diagnóstico clínico e histopatológico, localización topográfica, diferentes terapias antineoplásicas y formas clínicas de la candidiasis infecciosa.

## RESULTADOS

Al analizar los pacientes con infección candidiásica bucal con relación a las edades y sexos (tabla 1), se refleja que el grupo etáreo predominante fue el de 60 y más años con 42.5 %; seguido en menor frecuencia por el de 50 a 59 años, con 30 %, siendo el sexo masculino el más afectado, con 60 %.

Tabla 1. Distribución de pacientes con candidiasis infecciosa bucal, según edad y sexo.

Grupos Etáreos	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	1	2.5	---	----	1	2.5
30-39	2	5.0	2	5.0	4	10.0
40-49	4	10.0	2	5.0	6	15.0
50-59	7	17.5	5	12.5	12	30.0
60 y+	10	25.0	7	17.5	17	42.5
Total	24	60.0	16	40.0	40	100.0

En cuanto a la relación existente entre los tratamientos antineoplásicos y las formas clínicas de la infección por candidiasis bucal (tabla 2), se evidenció que la aplicación conjunta de la quimioterapia y la radioterapia a pacientes con patologías oncológica, tuvo mayor preponderancia, con 35 %; siendo la candidiasis eritematosa la más

sobresaliente, con 50 %, seguida muy de cerca por la pseudomembranosa, con 30 %.

Tabla 2. Relación entre los tratamientos antineoplásicos y las formas clínicas de la candidiasis bucal

Tratamientos antineoplásicos	Formas clínicas de la infección por candidiasis bucal							
	Candidiasis pseudomembranosa		Candidiasis eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugía	1	2.5	1	2.5	---	---	2	5.0
Quimioterapia	2	5.0	5	12.5	1	2.5	8	20.0
Radioterapia	2	5.0	2	5.0	2	5.0	6	15.0
Quimioterapia + Radioterapia	4	10.0	8	20.0	2	5.0	14	35.0
Cirugía + Radioterapia	---	---	1	2.5	1	2.5	2	5.0
Cirugía + Quimioterapia	2	5.0	2	5.0	1	2.5	5	12.5
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	1	2.5	1	2.5	1	2.5	3	7.5
Total	12	30.0	20	50.0	8	20.0	40	100.

Al evaluar la correlación existente entre la localización anatómica de la infección y las formas clínicas de la candidiasis bucal (tabla 3), se muestra que el dorso de la lengua y el paladar duro, simultáneamente, fueron los sitios anatómicos más susceptibles en el inicio de la infección candidiásica, con 37.5 %; y de ellos, el 25 % presentaban candidiasis eritematosa resultando esta variedad la de mayor incidencia en la instalación del agente fúngico.

Tabla 3. Correlación entre la localización anatómica de la infección y las formas clínicas de la candidiasis bucal.

Localización anatómica	Formas clínicas de la infección por candidiasis bucal							
	Candidiasis seudomembranosa		Candidiasis eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa de carrillos	1	2.5	1	2.5	---	---	2	5.0
Encías	1	2.5	---	---	---	---	1	2.5
Labio inferior	1	2.5	2	5.0	---	---	3	7.5
Comisura labial	---	---	---	---	5	12.5	5	12.5
Dorso de lengua + encías + labio inferior	---	---	1	2.5	1	2.5	2	5.0
Dorso de lengua + Paladar duro	5	12.5	10	25.0	---	---	15	37.5
Mucosa de carrillos + encías + Comisura labial	2	5.0	4	10.0	2	5.0	8	20.0
Mucosa de carrillos + dorso de lengua +comisura labial + encías + paladar duro + labio inferior	2	5.0	2	5.0	---	---	4	10.0
Total	12	30.0	20	50.0	8	20.0	40	100.

Con respecto a la vinculación existente entre la aparición de síntomas clínicos de la candidiasis bucal y las formas clínicas de la infección (tabla 4); nos percatamos que el 30 % de los pacientes integrantes de la casuística cursaron sintomáticos, presentando dolor, ardentía y resequeadad bucal, respectivamente; siendo la forma eritematosa la de mayor prevalencia (20 %).

Tabla 4. Vinculación entre los síntomas clínicos de la infección y las formas clínicas de la candidiasis bucal.

Síntomas clínicos de la infección	Formas clínicas de la infección por candidiasis bucal							
	Candidiasis pseudomembranosa		Candidiasis eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ninguno	2	5.0	2	5.0	2	5.0	6	15.0
Ardentía	2	5.0	1	2.5	---	---	3	7.5
Resequedad de las mucosas	2	5.0	3	7.5	---	---	5	12.5
Dolor	1	2.5	2	5.0	1	2.5	4	10.0
Pérdida del sentido del gusto	---	---	2	5.0	---	---	2	5.0
Ardentía + resequedad bucal	4	10.0	2	5.0	2	5.0	8	20.0
Dolor + ardentía + resequedad bucal	1	2.5	8	20.0	3	7.5	12	30.0
Total	12	30.0	20	50.0	8	20.0	40	100.

Teniendo en cuenta la asociación entre el tipo de alteraciones hísticas y las formas clínicas de la afección (tabla 5); se reflejó que lo más sobresaliente en el informe histopatológico fueron la presencia de células levaduriformes y pseudohifas patógenas, los cuales estuvieron presentes en todas las variedades de formas clínicas, constituyendo el signo patonogmónico en la aparición de esta infección fúngica, reflejada en el total de los enfermos a los cuales se les realizó biopsia.

Tabla 5. Asociación entre el tipo de alteraciones histopatológicas de la infección y las formas clínicas de la candidiasis bucal

Alteraciones histopatológicas	Formas clínicas de la candidiasis bucal infecciosa							
	Candidiasis Seudomembranosa		Candidiasis Eritematosa		Queilitis angular		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Infiltrado inflamatorio crónico	10	27.8	19	52.8	7	19.4	36	100.
Células levaduriformes	12	30.	20	50.	8	20.	40	100.
Seudohifas patógenas	12	30.	20	50.	8	20.	40	100.
Acantosis	6	28.6	12	57.1	3	14.2	21	100.

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación notificaron una alta ocurrencia de la candidiasis bucal en los hombres, siendo el grupo etáreo de 60 y más años el más predominante, por lo que se consideró que esta entidad alcanza su mayor incidencia entre la sexta y séptima décadas de la vida; la radioterapia y la quimioterapia, respectivamente, fueron los tratamientos causales del inicio de esta afección en la boca. Este criterio coincide con los estudios realizados por Velazco, et al,<sup>1</sup> Blijlevens,<sup>3</sup> Rodríguez, et al,<sup>5</sup> y Rojas, et al,<sup>10</sup> quienes reportaron una elevada incidencia de la *Candida albicans* en el desarrollo de diversas enfermedades principalmente en pacientes con patologías oncológicas debido al uso de terapias antineoplásicas (radioterapia y quimioterapia) que provocan disminución de los mecanismos de defensa del huésped, permitiendo la entrada y exposición de este agente fúngico por diferentes vías tales como: barrera mucocutánea, inmunidad general celular y otros, agravando y perturbando los parámetros del equilibrio fisiológico que mantienen la homeostasia del organismo. Blijlevens<sup>3</sup> y Parahym, et al,<sup>4</sup> refieren que los episodios de estomatitis candidiásica son muy común en pacientes con neoplasias malignas del complejo bucal, sometidos a tratamiento radiante o a quimioterapia antineoplásica, fenómenos que se agravan cuando se combinan ambos procedimientos y es significativo el empeoramiento de

estos enfermos, sobre todo si están afectados, además, por una enfermedad crónica como la diabetes.

Esta investigación demostró que la candidiasis eritematosa bucal resultó la forma clínica más representativa, apreciándose áreas eritematosas difusas; coincidiendo nuestro trabajo con Blijlevens,<sup>3</sup> quien hizo un estudio detallado de las diferentes variedades de candidiasis oral presentes en sujetos con inmunosupresión, comprobando que la forma eritematosa fue la más significativa en pacientes con diversas patologías neoplásicas sometidos a tratamiento quimioterápicos (drogas citotóxicas); y que la misma puede tener una apariencia sutil y pasar desapercibida al examen clínico bucal. En nuestro estudio los sitios anatómicos de mayor susceptibilidad en la aparición de esta afección fúngica fueron el dorso de la lengua y el paladar duro, simultáneamente, cursando sintomáticos una parte de estos pacientes, refiriendo sensación de dolor, ardencia y resequeza bucal. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Rodríguez, et al<sup>5</sup> Palacios et al,<sup>9</sup> Rojas, et al,<sup>10</sup> y Aguado et al,<sup>11</sup> quienes presentaron datos parecidos evidenciando que las lesiones candidiásicas pueden aparecer en cualquier zona anatómica de la mucosa bucal, preferentemente en la mucosa yugal, paladar, lengua y faringe; refiriéndolas a individuos con xerostomía, compromiso inmunológico, administración prolongada de antibióticoterapia, causas idiopáticas y otros factores como la mala higiene bucal y el tabaquismo, facilitando su desarrollo; sin embargo Velazco, et al,<sup>1</sup> Kemmelmeier, et al,<sup>7</sup> opinan que el factor más importante en la aparición de esta infección es la intensidad de la inmunosupresión, la frecuencia y gravedad en este tipo de complicación cursando en forma paralela al grado de inmunodepresión. Blijlevens<sup>2</sup> estudió las diferentes variedades de candidiasis oral presentes en pacientes con inmunosupresión, comprobando que la forma eritematosa fue la más significativa en enfermos con diversas patologías neoplásicas sometidos a drogas quimioterápicos

En la actualidad investigadores prestigiosos como Velazco, et al,<sup>1</sup> Rodríguez, et al,<sup>5</sup> Medina, et al,<sup>6</sup> y Aguado, et al,<sup>11</sup> reportaron que el diagnóstico clínico de la infección candidiásica en los pacientes inmunocomprometidos puede ser difícil debido a su escasa respuesta inflamatoria y que la infección por hongos es cinco veces mayor que por bacterias. La quimioterapia induce a la neutropenia, por lo que la colonización por

hongos es considerada como el principal factor de riesgo de infección secundaria; mientras que Blijlevens, et al,<sup>3</sup> Parahym, et al,<sup>4</sup> Kemmelmeier, et al,<sup>7</sup> constatan que los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia, presentan patologías orales, debido a su enfermedad de base, a la potencialidad inmunosupresora de las terapias utilizadas y/o al efecto citotóxico directo que ellas tienen sobre la mucosa bucal.<sup>9-11</sup>

Velazco, et al,<sup>1</sup> consideran que el hallazgo de Cándida en algunas lesiones de la boca no es suficiente para el diagnóstico de candidiasis, siendo necesario el examen citológico (frotis) de las formas superficiales para confirmar la presencia de seudomicelio, que este diagnóstico debe acompañarse siempre de los aspectos clínicos e histológicos debidamente comprobados y que responda a la terapéutica específica, refiriendo además que la clínica, la citología, la histología, la micología, la terapéutica y eventualmente la serología, decidirán si la candidiasis es el proceso fundamental o sólo está agregada de forma oportunista a otra lesión. Jaimes, et al,<sup>8</sup> comunicaron, también, que la candidiasis de la mucosa bucal debe diagnosticarse una vez que se valora el aspecto clínico con la demostración de hifas patógenas en exudados teñidos con hidróxido de potasio, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Gram.

Todos los integrantes de esta casuística presentaron al examen clínico y microscópico una alta incidencia de la infección por candidiasis bucal causada por el tratamiento antineoplásico que reciben estos pacientes con patologías oncológicas, prevaleciendo el sexo masculino y el grupo etáreo de 60 y más años; los sitios de mayor asentamiento en el inicio de esta afección fueron, a la vez, el dorso de la lengua y el paladar duro, cursando sintomáticos una parte de estos pacientes refiriendo dolor, ardentía y resequedad bucal. La candidiasis eritematosa resultó la forma clínica más usual; siendo las pseudohifas patógenas y las formas levaduriforme los hallazgos más relevantes en el informe histopatológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velasco, L.E.C, Mendiola, G.A., Pizano, D.M.I. Candidiasis oral en paciente pediátrico sano. Revisión bibliográfica. Oral 2013; 14 (44).
2. Robbins, Cotran et al. Patología Estructural y Funcional. 8va. Edición 2010.
3. Blijlevens NHA. Implications of treatment-induced mucosal barrier injury. CurrOpinOncol. 2005; 17: 605-10.
4. Parahym A.M.R.C, De Melo L.R.B, De Morais V.L.L, Neves R.P. Candidiasis in pediatric patients with cancer interned in a University Hospital. J Microbiol. 2009; 40:

- 321-324. <http://www.scielo.br/pdf/bjm/v40n2a20.pdf>.
5. Rodríguez, M.; Manríquez, X.; Rojas, I.G.; Fernández, E.; Bretahuer, U.; Sepúlveda, E. Estudio comparativo: Prevalencia de Patologías Bucales en pacientes Pediátricos Oncológicos 1997-2007. *Int. J. Odontostomat*; 2010, 4 (2):149-156.
  6. Medina NE, Brett MM; Betancourt R, Patiño JC. Frecuencia de lesiones en cavidad oral de pacientes con VIH/sida en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, Colombia (2005-2010). *Univ Odontol*.2012; 31 (66):51-58. ISSN 0120-4319.
  7. Kimmelmeier EG, Ferreira ME, Stefano-Filho LC, Svidzinsk TIE. Colonizacão da mucosa oral por levedura em pacientes oncológicos. *CiencCuidSaude* 2008; 7 (1): 69-75.
  8. Jaimes AA, Hernández PF, Martínez HE et al. Portadores de Candida en la mucosa oral, tipificación de 35 cepas con CHRO hagar candida. *MedIntMex*. 2008; 24:262-266.
  9. Palacios C.P., Gómez, L.M., Cardona, N. Candidiasis Mucocutánea: Espectro clínico. *RevAsocColombDermatol*; 2011: 19: 239-244.
  10. Rojas-Morales et al. Características clínicas y microscópicas de candida albicans. *MedULA* 2013; 22 (1):6-10.
  11. Aguado JM et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2011. Dor:10.1016/j.eimc.2011.01.008.