

Prevalencia de lesiones orales por *Candida* en una población con sida sometida a terapia antirretroviral altamente activa

Alejandro Ceballos Salobreña¹, Luis A. Gaitán Cepeda², María Teresa Ruesga³, Laura Ceballos García¹ y Guillermo Quindós³

¹Cátedra de Medicina Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, España, ²Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., y ³Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.

Summary

El objetivo de este trabajo ha sido conocer la prevalencia de la candidosis oral, y de portadores orales de *Candida* en una población con sida sometida a tratamiento antirretroviral altamente activo. Se estudiaron 86 pacientes con sida tratados con una combinación antirretroviral (indinavir o ritonavir o saquinavir + zidovudina [AZT] + lamivudina [3TC]). Los pacientes fueron agrupados según los factores predisponentes o facilitadores de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en: usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), heterosexuales, homosexuales, por uso de productos hematológicos o con factor desconocido. A todos los sujetos se les examinó la cavidad bucal y tomó una muestra oral que fue sembrada en un medio de cultivo cromógeno (Albicans ID, bioMérieux, Francia). La prevalencia de lesiones orales candidósicas fue del 30,2% y se aisló *Candida* de un 54,7% de los pacientes, con un predominio de *C. albicans* del serotipo A en todos los grupos de pacientes con excepción de los pacientes homosexuales donde predominaba el serotipo B de esta especie. El grupo de UDVP fue el que mostró una mayor prevalencia de lesiones candidósicas y colonización oral por levaduras mayor, seguido del grupo de heterosexuales y homosexuales. Se halló una relación entre lesiones candidósicas y/o presencia de *Candida* spp. y el grado clínico o la carga viral. La especie *Candida dubliniensis* se aisló en las muestras orales de dos pacientes con candidosis y en dos personas sin candidosis oral, añadiéndose la presencia de esta especie en pacientes españoles a los datos obtenidos en estudios epidemiológicos realizados en otros países.

Key words

Sida, Candidosis, Antirretrovirales, Inhibidores de la proteasa, *Candida dubliniensis*

Prevalence of oral lesions by *Candida* sp: Their varieties and serotypes in a population of patients with AIDS under a highly active antiretroviral therapy

Resumen

The aim of this study has been to determine the prevalence of oral candidiasis and oral *Candida* carriers in an AIDS population under highly active antiretroviral therapy. Eighty-six AIDS patients treated with an antiretroviral combination (indinavir or ritonavir or saquinavir + zidovudine [AZT] + lamivudine [3TC]). Patients were grouped attending the predisposing factors for HIV infection in: intravenous drug users (IDU), heterosexuals, homosexuals, patients using hematological products or having unknown factors. Oral cavity was examined and an oral specimen was inoculated in a chromogenic culture medium (Albicans ID, bioMérieux, France). The prevalence of oral *Candida* lesions was 30.2% and *Candida* was isolated from 54.7% of patients. The predominant species was *C. albicans* serotype A in all the groups with the exception of homosexual patients, where *C. albicans* serotype B was the predominant. The IDU group showed the higher prevalence of *Candida* lesions and oral yeasts colonization, followed by the group of heterosexuals and homosexuals. An association was found between the presence of lesions and/or *Candida* spp. and the clinical stage or the viral concentration. The species *Candida dubliniensis* was isolated in the oral samples of two patients with candidosis and in two individuals without oral candidosis. The finding of this species in Spanish patients can be added to the data obtained in epidemiological studies in other countries.

AIDS, Candidosis, Antirretroviral agents, Protease inhibitors, *Candida dubliniensis*

Dirección para correspondencia:
Dr. Alejandro Ceballos Salobreña
C/ Emperatriz Eugenia 19 1ºE,
E-18003 Granada, España
E-mail: ceballos@platon.ugr.es

Aceptado para publicación el 31 de julio de 1998

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH) se caracteriza por provocar una reducción paulatina y progresiva del número de linfocitos T CD4⁺ (CD4), hasta llegar a su total depleción. Esta depleción tiene como consecuencia una alteración y disminución de la inmunidad celular que se acompaña de un incremento de las infecciones oportunistas en estos pacientes, altera gravemente su calidad de vida y posee elevada mortalidad. Sin embargo, en los últimos años se han incorporado los fármacos inhibidores de la proteasa del VIH al arsenal terapéutico frente al sida y su posterior introducción al tratamiento combinado con inhibidores de la transcriptasa inversa (tratamiento antirretroviral altamente activo, TARAA) [1]. El TARAA ha modificado substancialmente la historia natural de la infección por el VIH y ha inducido un cambio drástico en el curso y pronóstico de la enfermedad. La terapia combinada con saquinavir (un inhibidor de la proteasa) disminuye el riesgo de contraer alguna de las enfermedades consideradas como definitivas de sida hasta en un 53%, decrece en un 72% la mortalidad directamente atribuible a sida y a su vez, se asocia una disminución del requerimiento hospitalario (disminución en la incidencia de procesos oportunistas por citomegalovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* [MAI] y el sarcoma de Kaposi) [2,3]. Desde las descripciones iniciales de sida, las infecciones orales oportunistas han estado en un lugar preponderante y tenido un importante valor diagnóstico y pronóstico: hasta el 90% de sujetos con sida presentaban lesiones orales, siendo las candidosis las infecciones más frecuentes [4,5]. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura estudios sobre la influencia de la TARAA sobre la presencia de lesiones orales asociadas a sida. El objetivo de este trabajo es establecer la prevalencia de candidosis oral en pacientes tratados con TARAA, conocer sus características clínico-micológicas, con especial interés en las especies de *Candida* y los serotipos de *C. albicans* implicados en la colonización e infección de estos pacientes.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se estudiaron 86 pacientes infectados por el VIH, elegidos aleatoriamente, sin límites en cuanto a sexo o edad, que acudieron a las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH del Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional "Carlos Haya" de Málaga, durante el período comprendido entre septiembre y diciembre de 1997. Los requisitos que debían cumplir los pacientes para entrar en el estudio eran tener un diagnóstico de sida establecido y recibir una triple medicación que incluyera dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa del VIH (indinavir o ritonavir o saquinavir + zidovudina [AZT] + lamivudina [3TC]) durante los seis meses anteriores. El protocolo del estudio cumplió con las normas del Comité de Ética y Estudios Clínicos del Hospital y los pacientes fueron informados de forma adecuada de los métodos y objetivos del estudio y dieron su consentimiento a la realización del mismo. De los 86 pacientes que se estudiaron, 62 eran varones y 24 mujeres, con una edad media de 36,2 años ($\pm 7,7$ años), teniendo un rango de edad entre 23 y 66 años. La distribución según los actividades de riesgo fue la siguiente: 37 (43%) eran UDPV, 28 (32,6%) habían adquirido la infección por vía heterosexual, 18 (20,9%) por vía homosexual, uno (1,2%) por vía hematológica y en dos pacientes (2,3%) se desconocía. Según la carga

viral, 54 pacientes (62,8%) presentaron una carga < 10000 copias virales, mientras que 32 sujetos presentaron carga \geq 10000 copias virales. Según el grado clínico los pacientes se agruparon de la manera siguiente, 16 se encontraban en el grado 1 (18,6%), 34 en el grado 2 (39,6%) y 36 en el grado 3 (41,9%).

Los datos de cada paciente se recogieron de acuerdo a un protocolo diseñado a tal efecto siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud [6]. Las lesiones orales por *Candida* fueron clasificadas siguiendo la propuesta de Holmstrup y Axell [7]. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a los siguientes criterios: a) vía de contagio (uso drogas por vía parenteral-UDVP, heterosexual, homosexual, hemofílicos/transfundidos y de contagio desconocido) b) cifra de linfocitos CD4/ μ l en sangre periférica (clasificación en tres categorías 1, 2 y 3, no valorando las categorías clínicas A, B, C, de la clasificación de la CDC de 1993) [12]; c) según su carga viral en dos grupos (enfermos con <10000 copias y con \geq 10000 copias virales). Todos los pacientes fueron explorados estomatológicamente buscando las posibles lesiones orales por *Candida* y su localización.

Estudio microbiológico. A todos los pacientes se les tomaron muestras orales con torunda estéril que fueron sembradas en el medio cromógeno Albicans ID (bioMérieux, Francia) e incubada a 37 °C. La identificación de los aislamientos se realizó en el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Universidad del País Vasco, estando las muestras codificadas y desconociéndose en todo momento su procedencia y los datos clínicos del paciente del que se había tomado. Se realizó la identificación de los aislamientos por métodos micológicos convencionales para levaduras de interés clínico (producción de tubo germinal en suero y de clamidosporas en agar harina de maíz-Tween 80 y asimilación de fuentes de carbono con el método semiautomatizado ATB ID32C, bioMérieux). La identificación de *Candida dubliniensis* se realizó en base a los criterios propuestos por Sullivan et al. [8] y con la técnica de inmunofluorescencia indirecta descrita por Bikandi et al. [9]. La serotipificación de los aislamientos de *C. albicans* se realizó por inmunofluorescencia indirecta con el anticuerpo monoclonal B9E [10,11].

Estudio estadístico. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos diseñada para estudios epidemiológicos con el programa Epi Info versión 6.0, de dominio público para Epidemiología y Vigilancia, del Programa Global sobre el sida de la OMS y de los CDC de Atlanta (EE.UU.). Se calculó la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas que fueron comparadas cuando fue necesario por el método de la t de Student. Los resultados fueron sometidos a la comprobación estadística utilizando la prueba no paramétrica de Chi cuadrado, con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Resultados clínicos. Se diagnosticaron 26 pacientes con alguna variedad de candidosis oral (30,2% del total). De las 44 lesiones observadas en estos 26 enfermos, 35 eran formas eritematosas (79,5%), seis pseudomembranosas (13,6%) y tres queilitis comisurales (6,2%) y no se encontraron lesiones hipertróficas. Se observó candidosis en 15 UDVP (40,5%, $p < 0,05$), siete heterosexuales (25%), tres homosexuales (16%) y uno de los infectados por vía desconocida. De acuerdo con la carga viral se observó candidosis oral en 11 pacientes con carga

< 10,000 copias (20,4%) y en 15 con carga viral \geq 10,000 copias (46,9%, $p = 0,00167$). Tres pacientes en grado 1 tuvieron candidosis (18,8% de los pacientes en este grado), 10 del grado 2 (29,4%) y 13 del grado 3 (36,1%) (Tabla 1). La prevalencia de candidosis aumentaba en relación al grado clínico del sujeto, pero esta tendencia no tenía significación estadística.

Resultados microbiológicos. Se aisló *Candida* en 47 pacientes (54,7%), en 24 UDVP (66%), 14 heterosexuales (50%), siete homosexuales (38%) y en los dos del grupo de factores desconocidos. Según la carga viral, la colonización o infección por *Candida* fue la siguiente: 40,7% (22 pacientes) en el grupo con carga < 10000 copias y 68,8% (22 pacientes) en el grupo con \geq 10000 copias. En relación al grado clínico, se aisló *Candida* de cuatro pacientes en grado 1 (25%), 18 en grado 2 (52,9%) y 22 del grado 3 (62,9%) (Tabla 1). Los 50 aislamientos orales de *Candida* spp. se distribuyeron de la siguiente

Tabla 1. Distribución de los pacientes con lesiones orales candidósicas y de portadores de *Candida* spp. de acuerdo a su grupo.

Grupo	Nº	Lesiones orales candidósicas	Pacientes con cultivos positivos
Vía de contagio			
UDVP	37	15 (40,5%) ⁺	24 (64,5%) ⁺
Heterosexual	28	7 (25%)	14 (50%)
Homosexual	18	3 (16,7%)	7 (4%)
Desconocido	2	1 (50%)	2 (100%)
Hematológico	1	0	0
Carga viral			
<10000 copias	54	11 (20,4%) ⁺⁺	22 (40,7%) ⁺⁺
\geq 10000 copias	32	15 (46,9%) ⁺	22 (68,8%) ⁺
Grado clínico			
Grado 1	16	3 (18,5%)	4 (25%)
Grado 2	34	10 (29,4%)	18 (52,9%)
Grado 3	36	13 (36,1%)	22 (62,9%)

⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$

manera: 44 aislamientos de *C. albicans*, cuatro de *Candida dubliniensis*, uno de *Candida krusei* y otro de *Candida tropicalis*. Tres pacientes tuvieron infección mixta por los serotipos A (rugosa) y B (liso) de *C. albicans*, por *C. albicans* (serotipo B) y *C. tropicalis* o por *C. albicans* (serotipo A) y *C. krusei*. *Candida dubliniensis* se aisló de la boca de pacientes (dos de ellos con candidosis oral) cuya vía de contagio de la infección por VIH fue sexual: tres heterosexuales y un homosexual. De los 44 aislamientos de *C. albicans*, 31 (70,5%) fueron del serotipo A y 13 del B. La mayor prevalencia del serotipo A se observó en el grupo UDVP donde el 80% de los aislamientos fueron del serotipo A ($p = 0,004$). Por otro lado, la mayor prevalencia del serotipo B se observó en el grupo de pacientes homosexuales, con el 66% de los aislamientos ($p < 0,05$). Con respecto a la carga viral, el serotipo A fue el más prevalente en ambos grupos (68,2% y 73,9%, respectivamente, $p < 0,01$). El serotipo A fue el más prevalente en todos los grados, en el 75% de los pacientes en grado 1, en el 63% de los del grado 2 y en el 77% del grado 3. Los datos desglosados se muestran en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Desde el comienzo de la denominada epidemia de sida se han logrado espectaculares avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y aunque aun no se ha obtenido una vacuna adecuada, se han registrado logros tan importantes en el campo de los antiviricos que permiten albergar grandes esperanzas. Al menos cinco medicamentos inhibidores de la proteasa aspártica del VIH han demostrado actividad antirretroviral en el ser

Tabla 2. Distribución de sujetos con aislamiento de *Candida albicans* de acuerdo al serotipo encontrado y a su grupo.

Grupo	Serotipo A	Serotipo B	Total
Vía de contagio			
UDVP	20 (80%) ⁺⁺	5 (20%)	25
Heterosexual	7 (63,6%) ⁺⁺	4 (36%)	11
Homosexual	2 (33%)	4 (66%)	6
Desconocido	2 (100%)	0	2
Carga viral			
<10000 copias	15 (68,8%)	7 (31,18%)	22
\geq 10000 copias	17 (73,9%)	6 (26,08%)	23
Grado clínico			
Grado 1	3 (75%)	1 (25%)	4
Grado 2	12 (63,5%)	7 (36,8%)	19
Grado 3	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22

⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺ $p < 0,01$

humano: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y 141W94 (aun no comercializado) [12,13]. Los inhibidores de la proteasa poseen varias ventajas teóricas como la actividad sobre todas las células infectadas, la acción intracelular directa y su especificidad de diana. La combinación de antiviricos (TARAA) está modificando la historia natural de la infección por el VIH retrasando su curso y mejorando la calidad de vida del paciente y el pronóstico de la enfermedad.

El aumento de las candidiasis orales en los años 1980 y primeros de la década de 1990 ha estado asociado con el continuo incremento en el número de pacientes infectados por el VIH o con sida. Las medidas de control, educativas y profilácticas, junto con los avances terapéuticos (utilización del TARAA en algunas instituciones sanitarias) han conseguido disminuir e incluso detener parcialmente este incremento en los países industrializados. Durante los años 1980 se observó un incremento en más de 22 veces en la prevalencia de candidosis orofaríngea entre los pacientes con sida, así como un incremento en candidosis diseminada de 11 veces [14]. En España, a principios de los 1990, la prevalencia de lesiones orales en pacientes infectados por el VIH en fases avanzadas de inmunosupresión, llegó al 99,5% [15] pero de forma llamativa se redujo en 1997 [16], al 59,3% en la misma población de pacientes. En el caso concreto de las candidosis orales, la tabla 3 nos muestra como esta tendencia descendente se ha mantenido de una manera constante,

Tabla 3. Prevalencia de lesiones orales, candidosis oral y portadores de *Candida* spp. en la población española con sida durante la década de los 1990.

Año del estudio	Nº	Prevalencia de lesiones orales	Prevalencia de candidosis	Prevalencia de <i>Candida</i> en los cultivos
1993-94 [15]	396	99,5%	65,7%	
1993-96 [18]	510		60,4%	
1994-95 [20]	309		40,5%	59,9%
1996 [17]	126		54,8%	54,8%
1997 [16]	86	59,3%	30,2%	
1997*	86		30,2%	54,7%

*Presente estudio

desde el 65,7% en 1993 [15] al 30,2% en 1997 [16]. Esta tendencia se hace más evidente en el grupo de pacientes con prácticas homosexuales, con una reducción desde el 77,6% al 16% en el presente trabajo, y en el grado clínico 3, desde el 92,7% a 36,1%. Se ha argumentado que la disparidad entre la prevalencia de las distintas lesiones asociadas a sida puede deberse a diferencias de la población (étnicas, geográficas, hábitos sociales, etc.) en los diferentes grupos estudiados. Sin embargo, en el trabajo presente se puede establecer con certeza una disminución real de la prevalencia de la candidosis no relacionada con estos factores, ya que las condiciones de la población evaluada son

similares a las de estudios previos [15-20]. La disminución de la prevalencia de lesiones orales candidósicas en el grupo de pacientes homosexuales puede ser debida a una mejor conciencia de higiene y salud bucal entre estos pacientes que no se observa en el grupo de UDVP, donde muchos pacientes siguen padeciendo candidosis oral (40,5%).

La carga viral es un predictor importante para la evolución de la enfermedad y en nuestro estudio existe una correlación positiva ($p < 0,05$) entre carga viral, grado clínico y el porcentaje de sujetos con candidosis. La candidosis oral está fuertemente asociada a cifras menores de 200 linfocitos CD4/ μ l (grado 3) [21] y con una carga viral más elevada. Ambos conceptos parecen confirmarse con los datos obtenidos en este estudio ya que en general los grupos de mayor prevalencia de colonización por *Candida* spp. siguen a los grupos de mayor prevalencia de lesiones orales: UDVP, carga viral ≥ 10000 y grado clínico 3.

La prevalencia casi absoluta de *C. albicans* (88% de los aislamientos), con un mayor número de aislamientos del serotipo A, concuerda con lo anteriormente publicado [22-24]. Sin embargo, el 30% de los aislamientos eran del serotipo B, que predominaba entre los aislamientos de *C. albicans* procedentes de pacientes homosexuales ($p < 0,05$). Se ha descrito que en personas inmunocompetentes, tanto hospitalizadas como de la población general, hay una proporción mas o menos estable entre los serotipos A y B, con predominio del primero. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos se ha observado un incremento del serotipo B [24,25]. En nuestro estudio, la asociación del serotipo B de *C. albicans* era más evidente con el grupo de pacientes del que provenía la muestra (homosexuales) que con el grado de inmunosupresión de éstos, siendo difícil de determinar la explicación de este hecho.

Las asociaciones entre especies diferentes de *Candida* no son infrecuentes, aunque se observan más comúnmente en muestras orales de personas sanas sin candidosis. En nuestro estudio, únicamente tres de los 47 pacientes colonizados o infectados por levaduras (6,4%), lo estaban por dos especies diferentes de *Candida* o por serotipos diferentes de *C. albicans*. El aislamiento de especies diferentes a *C. albicans* en las muestra orales puede ser consecuencia de la selección impuesta por la terapia antifúngica empleada, habitualmente con el uso de antifúngicos azólicos como el fluconazol. Las especies menos sensibles al fluconazol como *Candida glabrata* o *C. krusei* se seleccionarían por esta presión antifúngica [26-28]. Sin embargo, la presencia de especies potencialmente resistentes al fluconazol se redujo en nuestro estudio a un aislamiento de *C. krusei*, aislado en cultivo mixto con *C. albicans*, a pesar de que muchos de los pacientes estudiados habían sido tratados con antifúngicos por episodios previos de candidiasis.

En los últimos años se han descrito aislamientos atípicos de *C. albicans* en pacientes infectados por el VIH [27,29]. Sullivan *et al.* [30] han observado que muchos de estos aislamientos muestran una serie de características fenotípicas (hiperproducción de clamidosporas, serotipo A, crecimiento a 42°C, etc.) y genotípicas comunes, con las suficientes diferencias del resto de los aislamientos clínicos típicos de *C. albicans* como para formar una especie distinta que han denominado *C. dubliniensis*. Esta especie se ha descrito principalmente en aislamientos orales de personas infectadas por el VIH y con candidosis oral, pero también se ha observado, aunque en menor medida, en aislamientos orales de personas sanas y en ais-

lamientos de otras procedencias corporales [30,31]. Se ha sugerido que *C. dubliniensis* forma parte de la microbiota oral humana pero que posee potencial suficiente para causar candidosis oral [31]. Esta especie ha demostrado una gran facilidad para adquirir resistencia al fluconazol cuando está expuesta de forma repetida a este antifúngico y se han conseguido *in vitro* subcultivos estables resistentes a este antifúngico [32]. Este hecho puede tener gran importancia clínica y ayudar a explicar el elevado número de fracasos terapéuticos con fluconazol en la candidosis oral y de la resistencia micológica a este triazol que se observa en pacientes infectados por el VIH con episodios repetidos de candidosis.

C. dubliniensis se ha aislado en diferentes estudios de un 19 a un 32% de las muestras de la cavidad oral de personas infectadas por el VIH o con sida [29-32]. Nuestros resultados muestran una incidencia mucho menor (4,5% de los pacientes estudiados), representando *C. dubliniensis* el 8% del total de los aislamientos obtenidos. De los cuatro pacientes con aislamiento oral de *C. dubliniensis*, dos padecían candidosis oral sin aislarse ninguna otra especie de *Candida* que pudiera ser responsable del cuadro clínico, dato que sirve para corroborar la capacidad patógena de esta especie. El aislamiento de *C. dubliniensis* en cultivo puro, no asociada a otros aislamientos fúngicos, contrasta con la tendencia habitual de que esta especie forme parte de cultivos mixtos con otras especies [30,31].

C. dubliniensis ha sido aislada de pacientes de diferentes localizaciones geográficas como Irlanda, Suiza, Australia y Argentina. En España, los aislamientos obtenidos en este estudio junto con los de Bikandi *et al.* [9] son los primeros descritos, aunque hay en marcha un estudio multicéntrico empleando la técnica de inmunofluorescencia publicada por éstos últimos [9], con el objetivo de intentar conocer cual es la importancia real de *C. dubliniensis* dentro de los aislamientos clínicos identificados en España hasta ahora como *C. albicans*. Un dato llamativo observado en nuestro estudio es que *C. dubliniensis* solo se aislaba en pacientes del grupo de transmisión sexual como posible factor asociado a la adquisición de la infección por el VIH. La relación de *C. dubliniensis* con este grupo de pacientes y los mecanismos de transmisión que puedan estar implicados deben ser dilucidados. La prevalencia de colonización por *Candida* spp. fue importante ya que 21 pacientes (24%) presentan *Candida* spp. en su microbiota bucal sin evidencias clínicas de lesión candidósica. Esta prevalencia de portadores sanos está dentro de los límites del 2 al 37% descritos por otros autores [5,7,17,23,28].

La variable más importante del presente estudio es la TARAA, que fue introducida a principios de 1997 en el hospital "Carlos Haya". Los pacientes estudiados habían sido tratados durante seis meses con este régimen terapéutico y parece que la terapia combinada con inhibidores de proteasa ha jugado un papel preponderante en la disminución de las lesiones orales, aunque esta sugerencia deberá ser corroborada por futuros estudios. Independientemente de los datos cuantitativos y aun siendo difícil de realizar un estudio objetivo, pudimos observar que las lesiones candidósicas eran menos agresivas en los pacientes estudiados y se manifestaban principalmente como pequeñas lesiones muy localizadas, principalmente eritematosas. Las lesiones eritematosas están asociadas a una menor alteración inmunológica que las formas pseudomembranosas en pacientes homosexuales infectados por el VIH [33]. Es nuestra impresión que las condiciones orales de estos pacientes bajo tratamiento con TARAA son mejores

que las observadas en pacientes infectados por el VIH antes de la implantación de esta terapia.

Otro factor que probablemente haya influido en la mejora de las condiciones orales es la conciencia adquirida por los pacientes de la necesidad de conservar su salud, así como la implantación de terapéuticas profilácticas. Es de esperar y desear que esta tendencia se mantenga y durante la próxima década, ya dentro del siguiente milenio,

la tasa de incidencia clínica de infecciones orales fúngicas en este grupo de pacientes se acerque cada vez más al de la población seronegativa.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos 97/2052 del Ministerio de Sanidad y Consumo / Fondo de Investigación Sanitaria -Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico, modalidad C para 1997 y UPV 093.327-EC233/97 de la Universidad del País Vasco. María Teresa Ruesga Alonso es becaria de Investigación del Ministerio Español de Educación y Cultura.

Bibliografía

- Mallolas J, Arrizabalaga J, Loncá M, *et al.* Cytomegalovirus disease in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 1997; 11:1784-1786
- Gatell JM, Mensa J, Zamora L. Indicaciones del saquinavir. Resumen de los principales estudios y ensayos clínicos. En Saquinavir: El primer inhibidor de la proteasa del VIH. Barcelona, Doyma, 1997: 133-145.
- Mars ME, Loi S, Suzan V, Gallais H. Protease inhibitors lead to a change of infection disease unit activity. Fourth conference on retroviruses and opportunistic Infections. Washington DC, 1977 (Abstract 203).
- Flaitz CM, Jin YT, Hicks MJ, Nichols CM, Wang YW, Su IJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:259-264.
- Erridge PL, Hodgson T, Lewis D, McLaren A, Zakrzewska JM. Aetiological factors for oral manifestations of HIV. *Oral Dis* 1996; 2:193-197.
- EEC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:289-291.
- Holmstrup P, Axell T. Classification and clinical manifestation of oral yeasts infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:57-61.
- Sullivan DJ, Henman MC, Moran GP, *et al.* Molecular genetic approaches to identification, epidemiology and taxonomy of non-albicans *Candida* species. *J Med Microbiol* 1996; 44:399-408.
- Bikandi J, San Millán R, Moragues MD, *et al.* Rapid identification of *Candida dubliniensis* by indirect immunofluorescence. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2428-2433
- Barturen B, Bikandi J, San Millán R, *et al.* Variability in expression of antigens responsible for serotype specificity in *Candida albicans*. *Microbiology* 1995; 141: 1535-1543.
- Quindós G, San Millán R, Burgos A, *et al.* Evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de los serotipos A y B de *Candida albicans* mediante el método ATB Fungus®. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1995; 13: 209-212.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de terapéutica antimicrobiana (8ª ed). Barcelona, Masson, 1998.
- Roca B, Simón E. Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc.)* 1998; 110: 375-377.
- Fisher-Hoch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 897-904
- Ceballos-Salobreña A, Aguirre-Urizar JM, Bagán Sebastián JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:523-526.
- Ceballos Salobreña A, Ceballos García L. Influencia de los inhibidores de la proteasa del VIH, asociados a otros antirretrovirales, en la aparición de las lesiones orales asociadas al Sida: Evolución de las mismas. *Arch Odontostomatol* 1998; *en prensa.*
- Ceballos Salobreña A, Aguirre JM, Echebarria MA, Ceballos L. Prevalencia y distribución de las candidosis orales en pacientes con SIDA establecido. *Med Oral* 1996; 1: 6-10.
- Ceballos Salobreña A, Antúnez Gálvez JM, Bagán Sebastián JV, Aguirre Urizar JM, Ceballos García L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. *Med Oral* 1998; *en prensa.*
- Ceballos Salobreña A, Quindós Andrés G, Ceballos García L. Influencia de las diferentes prácticas de riesgo en la aparición de candidosis oral en enfermos de Sida. *Med Oral* 1998; *en prensa.*
- Ceballos Salobreña A, Olea Barrionuevo D, Aguirre Urizar JM, *et al.* Candidiasis bucal en pacientes infectados por VIH. Aspectos clínicos y microbiológicos. *Actual Obstet Ginecol* 1998; X: 85-90.
- Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papanayotou P. Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:41-46
- Rinaldi MG. Biology and pathogenicity of *Candida* species. En Bodey GP (Ed.) *Candidosis: pathogenesis, diagnosis and treatment.* New York, Raven Press, 1993: 1-20.
- Odds FC. *Candida* and candidosis. London, Baillière Tindall, 1988.
- Barturen B, Quindós G, San Millán R, *et al.* Distribución de los serotipos de *Candida albicans* en aislamientos clínicos de personas inmunocompetentes e inmunosuprimidas. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13: 10-13.
- Brawner DL, Cutler JE, Yuen KY. Serotype prevalence of *Candida albicans* from blood culture isolates. *J Clin Microbiol* 1992; 30:149-153.
- Coleman DC, Bennet DE, Sullivan DJ, *et al.* Oral *Candida* in HIV infection and AIDS: New perspectives/ new approaches. *Crit Rev Microbiol* 1993; 19: 61-82.
- McCullough M, Ross B, Reade P. Characterization of genetically distinct subgroup of *Candida albicans* strains isolated from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 696-700.
- Wade JC. Epidemiology of *Candida* Infections. En Bodey GP (Ed) *Candidosis: Pathogenesis, diagnosis and treatment.* New York, Raven Press, 1993: 85-107
- Coleman DC, Sullivan DJ, Bennet DE, Moran GP, Barry HJ, Shanley DB. Candidosis: the emergence of a novel species. *Candida dubliniensis*. *AIDS* 1997; 11: 557-567.
- Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995; 141: 1507-1521.
- Sullivan D, Haynes K, Bille J, *et al.* Widespread geographic distribution of oral *Candida dubliniensis* in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 960-964.
- Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, *et al.* Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 617-623.
- Robinson PG, Challacombe SJ, Sheiham A, Zakrzewska JM. Is erythematous candidiasis associated with advanced HIV disease? *Oral Dis* 1997; 3 (Suppl. 1): S116-S118.