

Candidiasis bucal en pacientes con tratamiento antineoplásico

Oral candidiasis in patients with antineoplastic treatment

Dra. Gladys Aída Estrada Pereira,¹ Dra. Maricel Márquez Filiu,^{1,2} Dr. José Manuel Díaz Fernández¹ y Dra. Odalis Sánchez Cuza^{1,3}

¹ Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{1,2} Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

^{1,3} Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 40 pacientes con cáncer, quienes presentaron candidiasis bucal por la aplicación de terapias antineoplásicas, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Clinicoquirúrgico Docente "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde febrero de 2013 hasta igual mes de 2015, a fin de evaluar los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico de esta afección. En la casuística predominaron el sexo masculino, el grupo etario de 60 años y más; el dolor, la ardor, así como la resequedad bucal, simultáneamente, como los síntomas clínicos más significativos y los afectados que recibieron radioterapia combinada con quimioterapia. El paladar duro y el dorso de la lengua fueron los sitios de mayor prevalencia. La candidiasis eritematosa resultó la forma clínica más usual y las seudohifas patógenas, así como las células levaduriformes, los hallazgos histopatológicos más exclusivos.

Palabras clave: candidiasis bucal, terapia antineoplásica, radioterapia, quimioterapia, seudohifa patógena, célula levaduriforme, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 40 patients with cancer who presented oral candidiasis due to the treatment with antineoplastic therapies, assisted in the estomatological department of the Specialties Polyclinic from "Saturnine Lora Torres" Teaching Provincial Clinical-Surgical Hospital in Santiago de Cuba was carried out from February, 2013 to the same month of 2015, in order to evaluate the results of the clinical and histopathological diagnosis of this disorder. The male sex, the age group 60 years and more; pain, ardour, as well as the oral dryness, simultaneously prevailed in the case material, as the most significant clinical symptoms and the affected ones who had received radiotherapy combined with chemotherapy. The hard palate and the back of the tongue were the places of higher prevalence. The erythematous candidiasis was the most usual clinical form and the pathogen pseudohifas, as well as the levaduriform cells, the most exclusive histopathological findings.

Key words: oral candidiasis, antineoplastic therapy, radiotherapy, chemotherapy, pathogen pseudohifa, levaduriform cell, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

En la bibliografía médica actual se registra información sobre las infecciones fúngicas y sus mecanismos patogénicos, de lo cual se muestra un mayor conocimiento debido a los avances tecnológicos, así como al empleo de nuevas drogas inmunosupresoras.¹ La cavidad bucal está expuesta a diversas enfermedades infecciosas (particularmente las micóticas asociadas con inmunosupresión) por el uso de terapias antineoplásicas, tales como quimioterapia y radioterapia en pacientes con diferentes tipos de tumores, esto debilita la resistencia del organismo e induce al inicio de lesiones en la mucosa de la boca.^{2,3}

Los hongos son entidades eucariotas que contienen mohos, levaduras y organismos similares. Presentan paredes celulares que les dan su forma y crecen como filamentos multicelulares (mohos, 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; solo alrededor de 0,1 % se reconocen como patógenos humanos, aunque el número capaz de producir enfermedad en el huésped inmunocomprometido continua en aumento.^{1,2}

En el siglo IV antes de Cristo, Hipócrates en su libro "Epidemias", asocia a la cándida con enfermedades más severas. Langenbeck, en 1839, descubrió el microorganismo del muguet (*Candida albicans*) y observó que se encontraba en forma de placas en las membranas mucosas de la boca y otros; posteriormente Burkhardt la denominó *Candida*, terminología utilizada actualmente.¹

La candidosis, sinónimo de candidiasis, es la infección más común de la boca con excepción de la caries y la enfermedad periodontal.¹ Se produce por un hongo del género *Candida* que pertenece a la familia *Cryptococcaceae*, siendo considerada la especie *albicans* como patógena por producir enfermedades.^{1,3-5} Este agente micótico es una levadura oval que produce un seudomicelio en cultivo, en los tejidos y exudados; puede ganar dominio, asociarse con otras afecciones y causar enfermedad general progresiva en pacientes debilitados o con inmunosupresión, principalmente en los trastornos de la inmunidad mediada por células. Produce infección en los ojos y en la sangre; causa tromboflebitis, endocarditis y contagia otros órganos cuando se introduce por vía intravenosa (agujas, catéteres y otros).^{2,4-6} Esta infección fúngica puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas (candidiasis mucocutáneas) hasta la forma sistémica diseminada.⁵

Ahora bien, la *Candida albicans* (hongo unicelular) es un contaminante obvio, que en estado saprófito se encuentra en forma de levadura y de células redondeadas u ovaladas de 2 a 4 micras. Presenta paredes finas y su reproducción es asexual (mediante blastosporas que se forman por brotes o gemación simple).^{2,5,7-9}

La infección por *Candida albicans* no es transmisible, puesto 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 submamarios, región anogenital, entre los dedos de pies y manos, donde aparecen lesiones eccematosas y en las mucosas húmedas de vagina, boca, así como tubo digestivo.^{1,2,4,8,10,11}

Por todo lo anterior, los autores de este artículo se propusieron identificar tempranamente las manifestaciones clínicas y microscópicas del tejido epitelial afectado en pacientes con infección candidásica bucal, debido al uso de terapias

antineoplásicas que provocan inmunosupresión; además de precisar 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, la calidad de vida de estos pacientes y aumentar el costo de tratamiento, así como la prolongación de hospitalizaciones.

MÉTODOS

Se hizo un estudio descriptivo y transversal de 40 pacientes con diferentes tipos de cáncer, quienes presentaron candidiasis bucal por la aplicación de terapias antineoplásicas, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Clinicoquirúrgico Docente "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde febrero de 2013 hasta igual mes de 2015, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico obtenido a través del examen exhaustivo del complejo bucal y la biopsia realizada 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 con 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 candidiasis bucal en cuanto a edad y sexo (tabla 1) se halló un predominio del grupo etario de 60 años y más (42,5 %), seguido en menor frecuencia, por los pacientes de 50-59 años (30,0 %); en tanto, los varones resultaron los más afectados (60,0 %).

Tabla 1. Pacientes con candidiasis bucal según edad y sexo

| Grupos etarios (en años) | Sexo | | Total | | | |
|-----------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| | Masculino | Femenino | | | | |
| | 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 más | 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 cánceres tuvo mayor preponderancia (35,0 %) y sobresalió la candidiasis eritematosa (50,0 %), seguida de la seudomembranosa (30,0 %).

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

| Tratamientos antineoplásicos | Formas clínicas de la candidiasis bucal | | | | | | | |
|--|---|-------------|-------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------|--------------|
| | Candidiasis seudomembranosa | | 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 más radioterapia | 4 | 10,0 | 8 | 20,0 | 2 | 5,0 | 14 | 35,0 |
| Cirugía más radioterapia | | | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2 | 5,0 |
| Cirugía más quimioterapia | 2 | 5,0 | 2 | 5,0 | 1 | 2,5 | 5 | 12,5 |
| Cirugía más quimioterapia más radioterapia | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 3 | 7,5 |
| Total | 12 | 30,0 | 20 | 50,0 | 8 | 20,0 | 40 | 100,0 |

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 por candidiasis bucal (37,5 %), de ellos, 25,0 % presentaron candidiasis eritematosa; por tanto, esta variedad fue la de mayor incidencia en la instalación del agente fúngico.

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

| Localización anatómica | Formas clínicas de la 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 más encías más labio inferior | | | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2 | 5,0 |
| - Dorso de lengua más paladar duro | 5 | 12,5 | 10 | 25,0 | | | 15 | 37,5 |
| - Mucosa de carrillos más encías más comisura labial | 2 | 5,0 | 4 | 10,0 | 2 | 5,0 | 8 | 20,0 |
| - Mucosa de carrillos más dorso de lengua más comisura labial más encías más paladar duro más labio inferior | 2 | 5,0 | 2 | 5,0 | | | 4 | 10,0 |
| Total | 12 | 30,0 | 20 | 50,0 | 8 | 20,0 | 40 | 100,0 |

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) se halló que 30,0 % de los pacientes fueron sintomáticos, pues presentaron dolor, ardentía y resequedad bucal, respectivamente; siendo la forma eritematosa la de mayor prevalencia (20,0 %).

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

| Síntomas clínicos de la infección | Formas clínicas de la candidiasis bucal | | | | | | Total | | | |
|---|---|------|-------------------------|------|-------------------|------|-------|-------|--|--|
| | Candidiasis seudomembranosa | | Candidiasis eritematosa | | Queilitis angular | | | | | |
| | 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 más resequedad bucal | 4 | 10,0 | 2 | 5,0 | 2 | 5,0 | 8 | 20,0 | | |
| Dolor más ardentía más 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 | 100,0 | | |

Teniendo en cuenta la asociación entre el tipo de alteraciones hísticas y las formas clínicas de la afección (tabla 5), en el informe histopatológico sobresalió la presencia de células levaduriformes y seudohifas patógenas, que estuvieron presentes en todas las variedades de formas clínicas, lo cual constituyó el signo patognomónico en la aparición de esta infección fúngica, reflejada en el total de los pacientes, a quienes se les realizó biopsia.

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

| Alteraciones histopatológicas | Formas clínicas de la candidiasis bucal | | | | | | Total | | | |
|---------------------------------|---|------|-------------------------|------|-------------------|------|-------|-------|--|--|
| | Candidiasis Seudomembranosa | | Candidiasis Eritematoso | | Queilitis angular | | | | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | | | | |
| Infiltrado inflamatorio crónico | 10 | 27,8 | 19 | 52,8 | 7 | 19,4 | 36 | 100,0 | | |
| Células levaduriformes | 12 | 30,0 | 20 | 50,0 | 8 | 20,0 | 40 | 100,0 | | |
| Seudohifas patógenas | 12 | 30,0 | 20 | 50,0 | 8 | 20,0 | 40 | 100,0 | | |
| Acantosis | 6 | 28,6 | 12 | 57,1 | 3 | 14,2 | 21 | 100,0 | | |

DISCUSIÓN

En esta investigación se halló una alta ocurrencia de candidiasis bucal en los hombres y predominio del grupo etario de 60 años y más; por tanto, 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 resultados obtenidos

por Velazco *et al*,¹ Blijlevens,³ Rodríguez *et al*,⁵ y Rojas *et al*,¹⁰ quienes notificaron una elevada incidencia de la *Candida albicans* en el desarrollo de diversas enfermedades, principalmente en pacientes con tumores, debido al uso de terapias antineoplásicas (radioterapia y quimioterapia) que provocan disminución de los mecanismos de defensa del huésped y permiten tanto la entrada como la exposición de este agente fúngico por diferentes vías, entre las cuales figuran: barrera mucocutánea e inmunidad general celular, lo cual agrava y perturba los parámetros del equilibrio fisiológico que mantienen la homeostasis del organismo.

Por su parte, Blijlevens³ y Rabelo *et al*⁴ refieren que los episodios de estomatitis candidiásica son comunes en pacientes con neoplasias malignas del complejo bucal, que han recibido tratamiento radiante o quimioterapia antineoplásica, fenómenos que se agravan cuando ambos procedimientos se combinan. Resulta significativo el empeoramiento de estos pacientes, sobre todo si están afectados, además, por una enfermedad crónica como la diabetes mellitus.

De hecho, en esta investigación la candidiasis eritematosa bucal fue la forma clínica más representativa, aunque se observaron áreas eritematosas difusas; resultado que concuerda con el artículo de Blijlevens,³ quien hizo un estudio detallado de las diferentes variedades de candidiasis bucal presentes en individuos con inmunosupresión, donde comprobó que la forma eritematosa fue la más significativa en pacientes con diversas afecciones neoplásicas, tratados con quimioterápicos (drogas citotóxicas) y que puede tener una apariencia sutil, por lo cual pasa desapercibida al examen clínico bucal.

Por otro lado, los sitios anatómicos de mayor susceptibilidad en la aparición de esta afección fúngica fueron el dorso de la lengua y el paladar duro, simultáneamente, donde una parte de los pacientes refirieron síntomas. Estos resultados se asemejan a lo descrito por otros autores;^{5,9-11} por tanto, las lesiones candidiásicas pueden aparecer en cualquier zona anatómica de la mucosa bucal, preferentemente en la mucosa yugal, paladar, lengua y faringe en individuos con xerostomía, daño inmunológico, administración prolongada de antibioticoterapia, causas idiopáticas y otros factores como la higiene bucal deficiente y el tabaquismo, que facilitan su desarrollo; sin embargo, Velazco *et al*¹ y Klemmelmeier *et al*,⁷ opinan que los factores más importantes en la aparición de esta infección son la intensidad de la inmunosupresión, la frecuencia y gravedad en este tipo de complicación, que cursan de forma paralela al grado de inmunodepresión.

Asimismo, Blijlevens² estudió las diferentes variedades de candidiasis bucal presentes en pacientes con inmunosupresión y comprobó que la forma eritematosa fue la más significativa en enfermos con diversas afecciones neoplásicas tratados con drogas quimioterápicas.

Actualmente, investigadores prestigiosos^{1,5,6,11} refieren, que el diagnóstico clínico de la infección candidiásica en los pacientes afectados desde el punto de vista inmunológico puede ser difícil debido a su escasa respuesta inflamatoria; además, la infección por hongos es 5 veces mayor que por bacterias. La quimioterapia induce a la neutropenia; por tanto, la colonización atribuible a hongos es considerada como el factor principal de riesgo de infección secundaria. Otros autores^{3,4,7} constatan que los pacientes con neoplasias tratados con quimioterapia presentan afecciones bucales, 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.⁹⁻¹¹

Velazco *et al*,¹ consideran que el hallazgo de Cándida albicans en algunas lesiones de la boca no es suficiente para el diagnóstico de candidiasis, por lo cual se hace necesario el examen citológico (frotis) de las formas superficiales para confirmar la presencia de seudomicelio; este diagnóstico debe acompañarse siempre de los aspectos clínicos e histopatológicos debidamente comprobados y responder a la terapéutica específica. También debe referir que la clínica, citología, histología, micología, terapéutica y eventualmente la serología, decidirán si la candidiasis es el proceso fundamental o solo está agregada de forma oportunista a otra lesión. Igualmente, Jaimes *et al*⁸ comunicaron 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 tinción de Gram.

Todos los integrantes de esta casuística presentaron al examen clínico y microscópico una alta incidencia de candidiasis bucal, causada por el tratamiento antineoplásico que recibieron por presentar cánceres. Prevaleció el sexo masculino y el grupo etario de 60 años y más; los sitios de mayor asentamiento en el inicio de esta afección fueron, a la vez, el dorso de la lengua y el paladar duro. Una parte de estos pacientes presentaron síntomas, tales como dolor, ardor y resequedad bucal. La candidiasis eritematosa resultó la forma clínica más usual y las seudohifas patógenas, así como las formas levaduriforme los hallazgos más relevantes en el informe histopatológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velasco León EC, Mendiola García A, Pizano Damasco MI. Candidiasis oral en paciente pediátrico sano. Revisión bibliográfica. Oral. 2013; 14(44): 956-64.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. Patología estructural y funcional. 8 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2010.
3. Blijlevens NM. Implications of treatment-induced mucosal barrier injury. Curr Opin Oncol. 2005; 17(6): 605-10.
4. Rabelo de Carvalho Parahym AM, Resende Bandeira De Melo L, Lins De Moraes VL, Pereira Neves R. Candidiasis in pediatric patients with cancer interned in a University Hospital. Braz J Microbiol. 2009; 40(2): 321-4.
5. Rodríguez M, Manríquez X, Rojas IG, Fernández E, Bretahuer U, Sepúlveda E. Estudio comparativo: Prevalencia de patologías bucales en pacientes pediátricos oncológicos 1997-2007. Int J Odontostomat. 2010; 4(2):149-56.
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):51-8.
7. Kemmelmeier EG, Ferreira ME, Stefano Filho LC, Svidzinsk TIE. Colonizacao da mucosa oral por leveduras em pacientes oncológicos encaminhados para quimioterapia em Maringá - PR. Cienc Cuid Saude. 2008; 7(supl 1): 69-75.
8. Jaimes Aveldaño A, Hernández Pérez F, Martínez Herrera E, Rodríguez Carreón AA, Arenas Guzmán R. Portadores de Cándida en la mucosa oral, tipificación de 35 cepas con CHRO hagar candida. Med Int Mex. 2008; 24(4):262-6.

9. Palacios CP, Gómez LM, Cardona N. Candidiasis mucocutánea: espectro clínico. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 239-44.
10. Rojas Morales T, Rubio E, Viera N, Morón Medina A, Meza L. Características clínicas y microscópicas de *Candida albicans*. MedULA. 2013; 22(1):6-10.
11. Aguado JM, Ruiz Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, 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. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011 [citado 8 Ene 2015]; 29(5).

Recibido: 23 de abril del 2015.

Aprobado: 21 de mayo del 2015.

Gladys Aída Estrada Pereira. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: mmarquez@medired.scu.sld.cu