

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

E.A.P. DE ODONTOLOGÍA

Especies de cándida implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

TESIS Para obtener el título profesional de CIRUJANO DENTISTA

AUTOR

Ynca Cahuana, Jessica

LIMA – PERÚ 2006

MIEMBROS DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN DE TESIS:

Presidente: Mg. C.D. María Castañeda Mosto.

Secretario: C.D. Marieta Petkova Gueorguieva.

Vocal: C.D. Juan José Paz Fernández.

Asesora: Mg. Blga. Hilda Moromi Nakata.

DEDICATORIA:

A mi madre, Irma ...

por su confianza y apoyo incondicional
en todas las etapas de mi vida.

A mi padre, Nicolás...

por trazar en mi, la meta del estudio
y superación a través de su
ejemplo, y su invaluable apoyo.

A mis hermanos, Verónica y Percy...

por su acompañamiento y apoyo en los
momentos más importantes de mi vida.

A San Marcos...

por ser mi segundo hogar y alma mater.

... a Uds. les dedico todo mi esfuerzo, y
el inicio de una nueva etapa en mi vida

AGRADECIMIENTOS:

A la Mg. Biologa Hilda Moromi Nakata

Por su asesoria y constante orientación,
Para la culminación del presente trabajo.

A la Mg. C.D. Lita Cáceres:

Por su atención y apoyo en la
revisión del presente trabajo.

Al Mg. C.D. Carlos Campodónico:

Por su asesoramiento en el presente trabajo.

**A los servicios de Radioterapia y Microbiología, del Instituto
Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins:**

Por las facilidades que obtuve al realizar el trabajo.

A todos los pacientes:

Por su enorme colaboración,
a pesar de los momentos difíciles.

A mis amigos:

Que de una u otra forma me brindaron
su ayuda y apoyo en la realización del trabajo.

	PAG.
RESUMEN	
SUMMARY	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEORICO	3
2.1 ANTECEDENTES.....	3
2.2 BASES TEORICAS.....	13
A. Candidiasis.....	13
A.1 Patogénesis.....	14
A.2 Etiología.....	15
A.2.1 Características del hongo.....	15
A.3 Factores predisponentes.....	17
A.4 Clasificación clínica.....	18
A.4.1 Candidiasis pseudomembranosa.....	18
A.4.2 Candidiasis eritematosa.....	18
A.4.3 Candidiasis hiperplásica.....	19
A.4.4 Queilitis angular.....	19
B. Cáncer de cabeza y cuello.....	19
B.1 Tratamiento.....	21
B.2 Radioterapia.....	22
B.2.1 Complicaciones orales a la radioterapia de cabeza y cuello.....	23

B.2.1.1 Infección oportunista y radioterapia.....	26
2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	27
2.4 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	28
2.4.1 Definición del área problema.....	28
2.4.2 Delimitación.....	29
2.4.3 Formulación del problema.....	29
2.5 OBJETIVOS.....	30
2.4.1 Objetivo general.....	30
2.4.2 Objetivos específicos.....	30
2.6 JUSTIFICACIÓN.....	32
2.7 LIMITACIONES.....	32
2.8 HIPÓTESIS.....	33
2.9 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	33
III. DISEÑO METODOLÓGICO.....	35
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	35
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	35
3.2.1 Muestra.....	36
3.3 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS.....	37
3.3.1 Exámen clínico.....	38
3.3.2 Toma de muestra.....	38
3.3.3 Transporte de la muestra.....	38
3.3.4 Estudio microbiológico.....	39
3.3.4.1 Exámen directo.....	39
3.3.4.2 Identificación de levaduras.....	40

3.3.4.2.1 Métodos bioquímicos enzimáticos.....	40
3.3.4.2.2 Crecimiento en agar harina de maíz.....	41
3.3.4.2.3 Asimilación de carbohidratos.....	42
IV. RESULTADOS.....	44
V. DISCUSIÓN.....	59
VI. CONCLUSIONES.....	64
VII. RECOMENDACIONES.....	65
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	66
ANEXOS.....	71

RESUMEN

El propósito de este estudio fue determinar la frecuencia de los agentes causantes de la infección bucal conocida como candidiasis pseudomembranosa bucal en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

Se obtuvieron 30 muestras positivas de candidiasis pseudomembranosa bucal en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello durante el tratamiento de radiación, en el Servicio de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2005.

Las muestras fueron confirmadas por el examen clínico y microbiológico, mediante examen directo KOH positivo, y cultivados en un medio cromogénico, CHROMagar *Candida*, hallando presuntivamente las especies de *Candida*, y confirmándolos con el medio de agar harina de maíz y la asimilación de carbohidratos.

En este estudio se pudo confirmar que la especie de *Candida* relacionada a candidiasis pseudomembranosa bucal más frecuente, fue *Candida albicans* (60%), seguido de *Candida tropicalis* (20%). Otras especies de *Candida no albicans* fueron aisladas en 12 muestras (40%) de candidiasis pseudomembranosa, y 11 (36,7%) de estas fueron infecciones mixtas causadas por *Candida albicans* y otra especie de *Candida no albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*). Además, la aparición de candidiasis pseudomembranosa clínica durante el tratamiento de radiación para el cáncer de cabeza y cuello, fue con una dosis mediana de radiación de 3000 cGy.

Palabras claves: candidiasis pseudomembranosa bucal, *Candida no albicans*, radioterapia, cáncer de cabeza y cuello.

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the frequency of *Candida* strain diversity which causes buccal infection known as buccal pseudomembranous candidiasis in the patients with cancer of head and neck undergoing radiotherapy.

30 positive samples of buccal pseudomembranous candidiasis in the patients with cancer of head and neck during the radiotherapy were obtained, in the Radiation Service of the National Institute of Diseases Neoplásicas and the Edgardo Rebagliati Martins Hospital during 2005.

The samples were confirmed by the clinical and microbiological examination, by means of positive direct examination with KOH, and cultivated in a medium chromogenic, CHROMagar *Candida*, finding presumptively the species of *Candida*, and confirming them with means of agar on maize and the carbohydrate assimilation.

In this study the species of *Candida* related to buccal pseudomembranous candidiasis was *Candida albicans* (60%) the most frequent, followed by *Candida tropicalis* (20%). Yeast other than *Candida albicans* were isolated in 12 episodes of infection (40%), and 11 of them (36,7%) were caused by a mix of *Candida albicans* and other species non *albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*).

In addition, the median radiation dose at the time of clinical pseudomembranous candidiasis during the treatment of radiation for the cancer of head and neck was 3000 cGy.

Key words: pseudomembranous buccal candidiasis, *Candida non albicans*, radiotherapy, head and neck cancer.

**TÍTULO: ESPECIES DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS
PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL EN PACIENTES CON CÁNCER
DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Y
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – 2005.**

I. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hubo un incremento sustancial en el número de pacientes con candidiasis oral debido al uso indiscriminado de antibióticos, corticoides y al incremento del número de pacientes inmunocomprometidos, y esto debido a muchos factores como el tratamiento antineoplásico (quimioterapia, radioterapia), trasplantes de medula ósea y órganos sólidos, el número de pacientes que requieren cuidado intensivo, y al número de pacientes con VIH / Sida. Estos pacientes inmunocomprometidos son particularmente susceptibles a la infección fúngica, como la candidiasis, criptococosis y aspergilosis, los que raramente causan enfermedad en pacientes sanos.

La colonización y/o infección por especies de *cándida* es frecuente en los pacientes que reciben radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello, y un factor importante en la formación, es el compromiso de la función salivar secundaria a la destrucción del tejido glandular por la radiación

Así mismo, *Cándida albicans* es la especie que más se asocia a las lesiones orales, y pueden causar lesiones leves a severas en pacientes inmunocomprometidos o críticamente enfermos, pero también se encuentran otras menos patógenas como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* y más recientemente *C. dubliniensis*.

El presente trabajo trata de determinar la incidencia de los agentes causantes de la infección bucal, conocida como candidiasis pseudomembranosa en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, con el fin de realizar un mejor enfoque terapéutico de los mismos, ya que cada vez es más frecuente la aparición de cepas resistentes a los antifúngicos en uso; y así mismo mejorar las condiciones de vida en dichos pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Pau HW; Straehler-Pohl HJ; Exner M ¹(1985). En un estudio de la microflora de la cavidad oral y faríngea, examinaron a 28 pacientes con cáncer del tracto digestivo superior bajo radioterapia. No encontraron correlación entre flora micótica y mucositis; la mucositis leve ocurrió entre los 10 y 20 Gy independiente de la concentración de hongos. Hubo un incremento en los valores de levaduras durante la radiación mientras que la flora normal (ejm. *streptococcus*) permaneció sin cambios. El uso de una terapia antifúngica local para la prevención de las complicaciones micóticas es aún discutida.

Rossie KM; Taylor J; Beck FM; Hodgson SE; Blozis GG ² (1987). Estudiaron el incremento de *Cándida albicans* oral en pacientes que recibieron radioterapia en cabeza y cuello, durante y después de la terapia, fueron valorados por una técnica de cultivos. El incremento fue mayor en pacientes con prótesis y directamente relacionada con el aumento de la dosis de radiación y la extensión del volumen de la glándula parótida incluida en la radiación. Un significativo número de pacientes, quienes no presentaban *Cándida albicans* previo a la radioterapia desarrollaron diferentes especies en un mes después del tratamiento. El porcentaje de pacientes que presentaban *Cándida albicans* antes de la radioterapia no difieren significativamente de los pacientes de control.

Poland JM ³ (1989). La infección oral, faríngea y esófagica, causados por especies de *Candida* ocurren muy frecuentemente cuando proviene de la radioterapia de cáncer de cabeza y cuello. La candidiasis oral clínica más frecuente, es caracterizado por pseudomembrana o eritema. La candidiasis de la boca y tracto gastrointestinal frecuentemente causan interrupción de la radiación terapéutica. El tratamiento con ketoconazol es capaz de reducir el periodo de tiempo, durante el cual el paciente no puede ser tratado por radiación. El ketoconazol oral dado diariamente en dosis de 200 mg es mucho mejor a la nistatina tópica. Hasta ahora, sin embargo, no es aun claro si los pacientes con cáncer de cabeza y cuello serian beneficiados con la aplicación profiláctica del ketoconazol.

Epstein JB; Freilich MM; Le ND ⁴ (1993). En un estudio de 27 pacientes, que recibieron radiación de cabeza y cuello fueron seguidos para valorar los factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis. Encontraron que uno de tres pacientes desarrolló candidiasis oral durante la radioterapia. La xerostomía fue demostrado al relacionarlo con el riesgo de infección orofaríngea ($p=0.033$). Se demostró la relación entre el uso de prótesis oral con la colonización de *Candida albicans*, antes de la radioterapia ($p=0.011$). El consumo de alcohol y pacientes fumadores representan factores de riesgo para la colonización oral por *Candida* durante la radioterapia ($p=0.023$ y $p=0.045$, respectivamente).

Finlay PM; Richardson MD; Robertson AG ⁵ (1996). La radioterapia aplicado al tratamiento de tumores orales y faríngeos es frecuentemente asociado con la colonización de la mucosa oral por especies de *Candida*. El tratamiento de estas

infecciones han incluido agentes tópicos y sistémicos. En el estudio, 73 pacientes con candidiasis orofaríngea, fueron tratados con Anfotericina B (tabletas de 10 mg, 4 veces diariamente, por 14 días, en 36 pacientes) y Fluconazol (50 mg. diariamente, por 7 días, 37 pacientes). Los hongos más frecuentemente aislados fueron *Cándida albicans* y *Cándida glabrata*. Los signos clínicos y síntomas mejoraron al término del tratamiento en 72% de pacientes que recibieron Anfotericina B, comparado con 92% de pacientes que recibieron Fluconazol. La mejoría al final del tratamiento fue en 31% del grupo de Anfotericina B, y 46% de pacientes que recibieron fluconazol. Para ambos, el porcentaje de mejoría fue menor en pacientes que usaban prótesis comparando con los que no lo usaban.

Mucke R; Kaben U; Libera T; Knauerhase H; Ziegler PG; Hamann; et al ⁶ (1997). Se investigó la incidencia de cándida y las interrupciones de radioterapia en 50 pacientes que sufrían de carcinoma escamoso celular de la región de cabeza y cuello, que recibieron Fluconazol (100 mg/d) en comparación al grupo de control sin profilaxis específica. 20 de los pacientes de control (40%) demostraron candidiasis, 7 de ellos (14%) requirieron interrupciones de la terapia cancerígena. El laboratorio monitorizó la presencia de especies de cándida, así como en otros 15 pacientes que recibieron Fluconazol antes y después de la radioterapia. *Cándida albicans* fue el menos frecuente en la identificación después de la radioterapia, en comparación con el pretratamiento, aunque *Cándida glabrata* y *Cándida krusei* fueron aislados en algunos de los pacientes, debido probablemente a la disminución de la susceptibilidad a la droga. Los resultados demostraron la utilidad clínica de la aplicación profiláctica de Fluconazol en

pacientes que sufren de cáncer de cabeza y cuello, con el objeto de reducir la candidiasis y evitar la interrupción de radioterapia.

Ramírez-Amador V; Silverman S J; Mayer P; Tyler M; Quivey J ⁷ (1997). En la investigación, fueron evaluados clínicamente 46 pacientes bajo radioterapia por carcinoma escamoso celular orofaríngea, y se hicieron cultivos de *Candida* antes, durante y posterior a la radiación. Todos los pacientes manifestaron una progresiva xerostomía. Hubo un significativo incremento en la prevalencia de cultivos positivos de *Candida* ($P < 0,0001$): los que iniciaron la radioterapia 43%, los que completaron la radioterapia 62%, y después de la radioterapia establecida 75%. El hábito de fumar y el uso de dentaduras postizas no arrojaron datos significativos para calificarlos como factores de riesgo para el incremento de colonias de *Candida* ($p = 0,085$ y $p = 0,420$, respectivamente). Ocho pacientes desarrollaron candidiasis (17,4%). Aunque cinco pacientes respondieron clínicamente a una medicación sistémica antifúngica, todos arrojaron cultivos positivos. *Candida albicans* fue la especie predominante en la dosis mínima de radiación y dosis completa (85% y 68% respectivamente). Por tanto, cuando las glándulas salivales están involucrados en la zona a ser irradiado, se produce xerostomía, causando así un progresivo incremento en la colonización oral de *Candidas*.

Epstein JB; Chin EA; Jacobson JJ; Rishiraj B; Le N ⁸ (1998). Se evaluó la efectividad de la aplicación de una cubeta de vinyl con gel fluor para controlar la bacteria cariogénica en un grupo que experimenta hiposalivación por causa de la radioterapia, 22 sujetos participaron en el estudio, y sirvieron como sus propios

controles. Toda la saliva estimulada fueron colectados semanalmente al comienzo, y al concluir 4 semanas después de la radioterapia. A todos los pacientes se les proporcionó estas cubetas para ser usadas diariamente con fluor gel neutro (1,1% fluoruro de sodio). La producción de saliva estimulada disminuyeron a 36,67% y 47,9% respectivamente al finalizar el tratamiento de radiación y así permanecieron los porcentajes bajos. No hubieron cambios significantes en la flora oral cariogénica durante y poco después de la radioterapia, a pesar de la xerostomía. Sin embargo, la colonización por *Cándida albicans* se incrementó durante la radioterapia de cáncer orofaríngea. En este estudio, se sugiere que los cambios en la flora cariogénica puede ser suprimido a través del uso diario de fluor gel neutro tópico.

Redding S W; Zellars R C; Kirkpatrick W R; Mcatee R K; Caceres M A; Fothergill A W; et al ⁹ (1999). La colonización bucal e infección por *Cándida* se menciona ser común en pacientes que reciben radiación para el cáncer de cabeza y cuello. La infección es marcada por dolor y/o ardor, y puede llevar a una significativa morbilidad del paciente. La infección ocurrida en un estudio fue de 27% de los pacientes (n=30) y fue predominantemente debido a *Cándida albicans*.

Nicolatou-Galitis O; Dardoufasdardoufas; Markoulatos P; Sotiropouloulontou A; Kypriano K et al ¹⁰ (2001). La candidiasis oral pseudomembranosa (OPC) fue evaluado en 61 pacientes que recibieron radioterapia de cabeza y cuello. El virus Herpes simple – 1 (HSV-1) reactivado fue evaluado en 14 pacientes. De acuerdo al protocolo, el enjuagatorio bucal GM-CSF (factor de

estimulación de colonias, macrófagos y granulocitos) fue administrado en 46 pacientes con úlceras por radiación. La candidiasis fue diagnosticado en 31 pacientes. *Cándida albicans* fue el más frecuente aislado. Múltiples especies de cándida fueron aislados de lesiones de 4 pacientes. Coincidentemente candidiasis y úlceras inducidas por radioterapia fueron observadas en 17 pacientes. Especies de virus y la Reacción de Cadena Polimerasa revelaron la presencia de HSV-1 en 5 pacientes. 20 de los 46 pacientes, con mucositis inicial grado II y grado III, completaron radioterapia con mucositis grado I, indicando un efecto beneficioso del enjuagatorio bucal GMCSF, sin embargo mas estudios controlados son necesarios para verificarlo. Por tanto la candidiasis orofaríngea (OPC) fue una importante infección en pacientes bajo radioterapia. El rol de HSV-1 en mucositis oral durante la radioterapia de cabeza y cuello necesita estudio adicional .

Redding SW; Kirkpatrick WR; Coco BJ; Sadkowski L; Fothergill A. W; Rinaldi MG et al ¹¹ (2002). Este estudio presenta la primera descripción de tres pacientes con *Cándida glabrata* OPC. El paciente 1 desarrolló *Cándida glabrata* OPC y requirió Fluconazol 800 mg/día. El test de suceptibilidad antifúngica revelo un MIC de Fluconazol mayor a 64 microgramo/ml. El paciente 2 y 3 desarrollaron *Cándida glabrata* OPC. Ellos fueron pacientes de un estudio evaluativo de infecciones OPC, y los cultivos fueron tomados inmediatamente. Las placas petri con CHROMagar cándida junto con 0, 8 y 16 microgramos de Fluconazol/ml fueron empleados para este cultivo. Colonias color lavanda, consistentes con *Cándida glabrata*, crecieron en las placas con 0 y con 8 microgramos de Fluconazol, pero no en las placas con 16 microgramos pertenecientes al paciente 2, en cuanto al paciente 3, las tres placas presentaron crecimiento de colonias.

Basados en estos datos el Fluconazol debería administrarse con una dosis de 200 mg/día para el paciente 2 y una dosis de 400 mg/día para el paciente 3, ambos por descripción médica. *Cándida glabrata* causa OPC en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia y el uso de Fluconazol impregnado con agar cromogénico podría reducir significativamente el tiempo para escoger un tratamiento adecuado si lo comparamos con el cultivo convencional y el test de susceptibilidad antifúngica .

Lefebvre J L; Domenge C ¹² (2002). Se realizó un estudio ramdomizado comparando la eficacia y seguridad de la suspensión del Fluconazol con el de la suspensión de Anfotericina B en pacientes con cáncer de cabeza y cuello quienes sufrieron de candidiasis, durante la radioterapia o quimioterapia. Un total de 123 pacientes recibieron 50 mg de Fluconazol diariamente y 120 pacientes recibieron 0,5 mg de Anfotericina B, tres veces al día por 7-14 días dependiendo de la respuesta clínica. El resultado positivo de los cultivos fueron obtenidos en 121 de 264 (46%) pacientes, *Cándida albicans* fue el más común. El índice de los hongos eliminados fue alto para el Fluconazol (48%) que la Anfotericina B (35%). La incidencia de eventos adversos fue 39% por Fluconazol y 44% para Anfotericina B. La suspensión de Fluconazol parece efectivo y saludable.

Koc M; Aktas E ¹³ (2003). Fueron randomizados 38 pacientes consecutivos en un ensayo prospectivo doble ciego de Fluconazol oral profiláctico y un tratamiento con la misma droga cuando la infección micótica aparecio. Se incluyeron, pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello quienes estuvieron bajo tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia, la cobertura radioterapia de

toda la orofarínge y la cavidad oral, al menos 3 cm anterior del triángulo retromolar y recibiendo una dosis total de 6000 cGy e Índice de Karnofsky > 70 fueron incluidos en el estudio. El grupo A recibió Fluconazol (100 mg/día) empezando en la 6ª sesión del tratamiento de radioterapia. 40 pacientes del grupo B recibieron el mismo tratamiento, pero administrándoles Fluconazol solo cuando la infección micótica apareció. Evaluaron a los 37 pacientes del grupo A y a los 37 primeros pacientes del grupo B. 3 de los pacientes del grupo A (8,1%) y 14 del grupo B (37,8%) demostraron candidiasis clínica. La radioterapia fue interrumpido en todos estos pacientes. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significantes con respecto a la candidiasis clínica (P=0,005). El tiempo medio de disconidad fue de 5 días (rango, 3-7 días) en el grupo A y 7 días (rango, 4-10 días) en el grupo B. La dosis media que resultan en candidiasis clínica fue 2800 cGy (rango, 2200-5800 cGy) en todos los grupos. En el grupo de Fluconazol fue 4200 cGy y en el grupo control fue 2800 cGy. Estos resultados indican que los pacientes bajo radioterapia de cabeza y cuello están en riesgo elevado de candidiasis y que el Fluconazol puede ser usado para reducir la frecuencia de infección micótica y para perfeccionar el plan radioterapéutico en estos pacientes.

Redding S W; Kirkpatrick W R; Saville S ¹⁴ (2003). En el estudio, se realizó el seguimiento de la resistencia de Fluconazol por *Cándida glabrata* y la evaluación previa del mecanismo genético asociado con la resistencia de uno de los tres pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, que desarrolló candidiasis orofaríngea debido a *Cándida glabrata*. En la 7ª semana de radiación desarrolló candidiasis orofaríngea el cual fue tratado con 200 mg de Fluconazol diariamente por 2 semanas, se hicieron cultivos de este y 3 veces

subsecuentes resultando *Cándida glabrata*. En conclusión, el desarrollo de la resistencia al Fluconazol por *Cándida glabrata* tiene una gran variedad de procesos que envuelve múltiples mecanismos moleculares.

Dahiya M C; Redding SW; Dahiya RS; Eng TY; Kirkpatrick WR; Coco BJ et al ¹⁵ (2003). Se evaluó el tratamiento de 37 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron radiación externa, en fracciones diarias de 2.0 Gy con un promedio total de 60,4 Gy. Ellos desarrollaron candidiasis orofaríngea, confirmadas por el examen clínico, frotis de KOH. Las mismas fueron identificadas en un medio cromogénico, para la identificación de especies de *cándida* no albicans. De los 37 pacientes, 10 desarrollaron candidiasis orofaríngea. La dosis media de radiación positiva a la aparición de candidiasis orofaríngea fue de 28,6 Gy., 3 (30%) de las 10 infecciones fueron causados por especies de *cándida* no albicans.

Redding SW; Kirkpatrick WR; Coco BJ; Sadkowski L; Fothergill AW; Rinaldi MG; et al ¹⁶ (2004). La candidiasis orofaríngea (OPC) es relativamente común en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de cabeza y cuello con una frecuencia de 25% de todos los pacientes. *Cándida albicans* fue descrito como el primer organismo infeccioso. Recientemente, otros microorganismos, particularmente *Cándida glabrata*, han surgido como agente causal de OPC entre los pacientes inmunocomprometidos. Este estudio describe las características de 6 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, a quienes se les detectó *Cándida glabrata* asociada a OPC y que respondieron al Fluconazol vía oral. Los 6 pacientes fueron tratados exitosamente con Fluconazol. Sin

embargo, la mayoría no respondió a la dosis usual de 100 mg/día necesitando dosis de 200 a 800 mg /día para lograr un éxito clínico. Los 3 pacientes que recibieron solo radiación pudieron tener un tratamiento exitoso con dosis mayores a 200 mg/día; 2 de 3 pacientes que reciben quimioradioterapia concomitante requirieron dosis de 400 a 800 mg / día.

Belazi M; Velegrak A; Koussidou-eremondi T; Andreadis D; Hini S; Arsenis G; et al ¹⁷ (2004). Se evaluó la candidiasis oral y mucositis en 39 pacientes que recibieron una dosis total de 39-70 Gy de radiación para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. La candidiasis asociado a mucositis fue diagnosticado en 30 de 39 pacientes. La etiología de la infección más frecuente fue *Cándida albicans* (n=23), seguido de *Cándida glabrata* (n=3), *Cándida krusei* (n=2), *Cándida tropicalis* (n=1) y *Cándida kefyr* (n=1).

2.2 BASES TEÓRICAS.

A. CANDIDIASIS

Desde la época de Hipócrates (460-377 a.C.), en su tratado sobre las “Epidemias” se describe a la candidiasis como aftas o muguet en los pacientes debilitados. En 1835, Verón describió los primeros casos de candidiasis esofágica. En 1844, Bennet indicó que la debilidad era el preludio más importante de la candidiasis. En 1923, Berkout propuso el género *Candida* para incluir levaduras asporógenas que tienen “pocas hifas o entre unos y otros, son pequeños e incoloros”; este nombre fue aceptado como un *numen conservadum* en el Octavo Congreso Botánico de París en 1954 .¹⁸

Después de 1940, la presencia de candidiasis oral secuela del empleo de antibióticos de amplio espectro, provocó un sorprendente aumento en la investigación; casi al mismo tiempo se hizo evidente la asociación con el tratamiento de esteroides, con fármacos inmunosupresores, con agentes citotóxicos y con defectos del sistema inmune.^{18,19}

La candidiasis depende del estado inmunitario del hospedero y de la localización de las manifestaciones clínicas, puede ser superficial o profunda. Por lo tanto se le considera como No clasificable.²⁰

A.1 PATOGÉNESIS.

La candidiasis es una enfermedad primaria o secundaria ocasionada por un miembro del género *Candida*.

Las manifestaciones clínicas pueden variar de un cuadro agudo o crónico y la afección puede localizarse en boca, garganta, piel, cuero cabelludo, vagina, dedos de la mano, uñas, bronquios, pulmones, tubo gastrointestinal o se puede volver generalizada. Los procesos patológicos son diversos y varían de irritación e inflamación, a supuración crónica y aguda o respuesta granulomatosa.^{18,21,22}

Todas las formas de candidiasis oral son consideradas oportunistas y el epíteto “enfermedad de enfermedades” ha sido bien empleado. Para entender la existencia del comensal inocuo de este hongo en un 20% a 60% de individuos sanos. La transformación de este comensal inocuo a parasitario dañino depende de múltiples factores, siendo el más importante la salud del huésped.^{19,23,24}

En años recientes, ha aumentado el interés con respecto a las infecciones producidas por los hongos del género *Candida* en sujetos inmunosuprimidos médicamente comprometidos. Esto ha traído como resultado que se hayan realizado una gran cantidad de investigaciones, dirigidas hacia la identificación de *Candida albicans* como el principal agente involucrado en candidiasis, una enfermedad infecciosa la cual

puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas hasta la forma sistémica diseminada ²³. Es la micosis más común en la cavidad bucal humana.^{25,26}.

A.2 ETIOLOGÍA

La presencia de *cándida* en la cavidad oral es frecuente y oscila entre un 20% y un 70% según diversos estudios. Si bien *Cándida albicans* es la especie aislada mas comúnmente, otras como *C. glabrata* o *C. tropicalis* se identifican hasta en un 7% de las personas, mientras que otras especies como *Cándida krusei*, *Cándida guilliermondii* o *Cándida parapsilosis* son más raras.^{25,27,28,29,30,31}

La aparición de candidiasis implica la invasión de la superficie de la mucosa por el hongo. En este caso también es *Cándida albicans* el germen aislado con más frecuencia, no obstante, otras especies como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* se han asociado a candidiasis oral. La existencia de dos o más especies de *cándida* en la misma muestra tampoco es un hecho infrecuente (un 10% de los casos).^{10,11,14,16,30,31}.

A.2.1 CARACTERÍSTICAS DEL HONGO

Cándida albicans es unicelular. En el estado saprofito se encuentra en forma de levadura, célula redondeada u ovalada de 2 a 4 micras, con paredes finas. En el estado parasitario forma

filamentos con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro, de longitud variable, ya que los brotes no se separan de la célula madre y toman así una forma cilíndrica, formando una pseudomicela.^{19,25,26.}

Las células levaduriformes o blastosporas son microorganismos eucarióticos, las cuales se reproducen asexualmente por gemación. Este proceso de división implica la producción de nuevo material celular proveniente de la superficie de la blastospora. Cuando el brote o yema ha crecido y se encuentra en su tamaño óptimo, se suscita la división celular y se forma un tabique o septo entre las dos células.²⁶

La forma filamentosa del hongo (hifa), se define como una estructura microscópica tubular, la cual contiene múltiples unidades celulares divididas por septos y puede surgir a partir de blastosporas o de hifas existentes. También refieren que la apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar, todas las levaduras son Gram positivas, pero en algunas ocasiones, la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a alongada o esférica. Además señalan que *C. albicans* presenta dimorfismo, el cual es la transformación de las levaduras a hifas.^{25,26.}

A.3 FACTORES PREDISPONENTES.

Un importante porcentaje de la población es portadora de especies de *Candida* en la cavidad bucal, aunque la proporción de aquellos que desarrollan candidiasis bucal clínica es muy reducida.

Múltiples factores predisponen la infección fúngica, factores locales y sistémicos frecuentemente permiten a la *Candida* causar enfermedades, siendo extremadamente raro encontrar un caso que no se identifique con una o más de esos factores.³²

La cavidad oral es un reservorio potencial de organismos para la enfermedad local severa, extensiva y para la enfermedad sistémica. Los factores locales inespecíficos que se deben alterar de una u otra forma incluye a la barrera epitelial, fluido salival, interacciones microbiales, constituyentes antimicrobiales de la saliva, la lisosima, la lactoferrina, el sistema lactoperóxidasa y los niveles de fierro, y las glicoproteínas salivales.¹⁹

Hay cinco estados generales en los cuales el equilibrio entre *Candida* y el huésped puede ser lo suficientemente alterado y conducir a un estado patológico: neonatalidad, cambios fisiológicos, administración prolongada de antibióticos, debilidad general y constitución inadecuada del paciente, y candidiasis iatrógena por la rotura de la barrera como traumatismos, quemaduras o heridas de bala o cuchillo que pueden provocar amplia

variedad de lesiones, los cuales conducen principalmente a alterar los sistemas de defensa del huésped.²⁵

Se ha presentado una clasificación general de los factores localizados y sistémicos que predisponen a los humanos a la candidiasis, resumiéndolos en los factores: naturales, dietéticos, mecánicos e iatrogénicos.³²

A.4 CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

Según el Centro de Colaboración de Manifestaciones Bucales de la Infección por el VIH, perteneciente a la OMS, que radica en Copenhagen, la candidiasis bucal se clasifica en 4 tipos:

A.4.1 Candidiasis pseudomembranosa es la forma clínica más conocida y se caracteriza por la presencia de placas blanco-amarillentas, de consistencia blanda o gelatinosa. Al ser raspadas se desprenden fácilmente dejando una zona eritematosa, erosionada o ulcerada, en ocasiones dolorosas. Las lesiones predominan en mucosa de carrillos, bordes laterales de lengua y orofaringe.

A.4.2 Candidiasis eritematosa: mal llamada atrófica, se presenta como un área rojiza de bordes mal definidos sin la presencia de placas blancas. Representa en la actualidad la forma clínica más

común tanto en los pacientes inmunocompetentes como en los inmunosuprimidos.

Es más frecuente identificarla en el dorso de lengua y en el paladar, en una imagen doble en espejo. Puede ser asintomática o producir un ligero picor.

A.4.3 Candidiasis hiperplásica: también llamada leucoplásica, se define como una lesión en placas o pápulas blancas, que no pueden ser desprendidos por raspado. De frecuente aparición en mucosa de carrillos cerca de las áreas retrocomisurales y en lengua.

A.4.4 Queilitis angular: se caracteriza por un enrojecimiento intenso de las comisuras labiales, generalmente bilateral, con aparición de grietas o fisuras y formación de costras. Puede estar relacionada con factores como anomalías del envejecimiento y arrugas, disminución de la dimensión vertical, defectos protésicos dentales, xerostomía, deficiencias nutricionales de vitaminas o hierro.

B. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

El cáncer de Cabeza y cuello, en Estados Unidos constituye alrededor del 4% de todas las neoplasias malignas.

El registro de cáncer de cabeza y cuello en Lima Metropolitana muestra la prevalencia de 3,86%. En cuanto a la presentación por sexos, predomina en el masculino a razón de 3:1, sin embargo en las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de cánceres escamosos de las vías respiratorias-digestivas altas en la mujer, debido al aumento del consumo de tabaco y alcohol. Habitualmente los tumores aparecen en esta región entre la quinta y sexta década de vida.

Las neoplasias malignas de cabeza y cuello incluyen las originadas en la vía respiratoria digestiva alta, los senos paranasales, las glándulas salivales mayores y menores, y tejidos blandos, sin olvidar los tumores del espacio parafaríngeo. Por lo general en esta clasificación para efectos del tratamiento se excluyen los tumores del sistema nervioso central, neoplasias oculares, piel y tejido óseo así como las neoplasias de glándula tiroides y paratiroides. Más del 90% de todas los cánceres de cabeza y cuello corresponde a la variedad del carcinoma epidermoide, y el resto puede ser adenocarcinoma, melanomas y sarcomas.³³

Entre los factores etiológicos relacionados con el cáncer en el área de cabeza y cuello, destacan el tabaquismo, el alcoholismo, la sensibilidad a cada uno de los factores, así como la presencia de virus y otros tipos de infecciones.³³

Generalmente, las neoplásias de cabeza y cuello se inician a nivel de las células escamosas, estas se encuentran formando parte de las estructuras de la cabeza y cuello. Es por esta razón que las neoplásias de cabeza y cuello muchas

veces son referidas como carcinomas de células escamosas o carcinoma epidermoide.

Otras neoplasias de cabeza y cuello tienen origen en las diferentes tipos de células, este es el caso de los adenocarcinomas, linfomas, melanomas y sarcomas.

B.1 TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento curativo son eliminar el cáncer con preservación de la función y resultados estéticos aceptables para el paciente, prevenir su posible recurrencia y evitar en lo posible la aparición de nuevas neoplasias.³²

Las modalidades para el tratamiento de malignidades humanas son: la cirugía, radiación y quimioterapia, solos o en combinación. La quimioterapia se usa adicionalmente, en algunos casos para ayudar el proceso de destrucción de células de los tumores. La opción de tratamiento depende:

- El tipo de malignidad.
- El tamaño del tumor.
- La situación de tumor y
- La salud y edad del paciente.^{34,35}

Por otra parte, hay otros tipos de tratamientos que continúan aun en fase de investigación, estos son la Inmunoterapia y la Genoterapia.

B.2 RADIOTERAPIA

El tipo de radiación empleado para los tratamientos de radioterapia son las radiaciones ionizantes, estas son propagaciones de energía capaces de producir ionizaciones en el medio biológico.

La radiación actúa sobre la célula tumoral impidiendo su crecimiento, su reproducción y provocando finalmente su muerte.

Las radiaciones ionizantes producen interacciones con los átomos y las moléculas del organismo, la cual origina una ionización y excitación en el medio, esto se traduce en efectos biológicos. Estas radiaciones son producidas por fuentes de energías de gran voltaje y concentración de la dosis. El efecto biológico de la aplicación de estas radiaciones esta relacionado con la energía absorbida. La absorción energética desencadena una serie de acontecimientos que ocurren progresivamente a nivel molecular, celular y tisular.

Las células normales también son afectadas, pero la mayoría de ellas tienen la capacidad de recuperarse del daño provocado por las radiaciones vuelven a crecer y a reproducirse cubriendo las áreas de las células tumorales muertas.^{32,36}

Las modalidades de radioterapia más utilizadas son terapia externa con haces de fotones o de electrones de alta energía y braquiterapia con fotones, combinadas o no. Actualmente, los fotones de alta energía para uso clínico son producidos mayoritariamente con aceleradores lineales y con equipos isotópicos de cobalto 60.

El acelerador lineal de uso médico es un equipo que usa ondas electromagnéticas de alta frecuencia (microondas de aproximadamente 3000 MHz) para acelerar electrones a través de una estructura aceleradora lineal, a valores de energía elevados (unidades y decenas de MeV). Estos electrones pueden ser utilizados para conformar un haz terapéutico o pueden ser forzados a impactar en un blanco para producir rayos X de alta energía por frenado.

B.2.1 COMPLICACIONES ORALES A LA RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO.

La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radiación ionizante ^{37,38}. Este riesgo se debe a una multitud de factores, entre ellos las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa, y trauma a los tejidos orales durante la función oral normal. ³⁹

La radiación a la cabeza y el cuello puede también provocar lesiones que dan como resultado la disfunción permanente de la

vasculatura, el tejido conjuntivo, las glándulas salivales, los músculos y los huesos. La pérdida de la vitalidad ósea ocurre tanto como consecuencia de la lesión de los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos como por una hipoxia relativa a causa de la reducción del abastecimiento vascular. Estas variaciones pueden provocar necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis que, a su vez, producen exposición de los huesos, infección secundaria y dolores severos.³⁹

Las complicaciones orales de la radiación en la cabeza y el cuello pueden dividirse en 2 grupos según el momento usual de su incidencia: las complicaciones agudas que ocurren durante la terapia o las complicaciones tardías que se presentan a la finalización de la radioterapia. Las complicaciones agudas incluyen mucositis orofaríngea, sialodentitis, xerostomía, infecciones (candidiasis principalmente) y disfunción del gusto; ocasionalmente se observa la necrosis de los tejidos ya avanzada la terapia, pero esto es relativamente inusual. Las complicaciones crónicas incluyen fibrosis y atrofia de la mucosa, xerostomía, caries por xerostomía, infecciones (candidiasis principalmente), necrosis de los tejidos (necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis), disfunción del gusto (disgeusia/ageusia) y fibrosis muscular y cutánea.²¹

La lesión por irradiación es específica al sitio anatómico; la toxicidad está localizada en los volúmenes de tejidos irradiados. El

grado de lesión depende de los factores relacionados con el régimen de tratamiento, incluso del tipo de radiación utilizada, la dosis total administrada, y el tamaño y fraccionamiento del campo de irradiación. Las lesiones provocadas por la irradiación, tiende a manifestar lesiones permanentes que ponen al paciente en riesgo continuo de padecer secuelas orales. Los tejidos orales entonces se dañan más fácilmente en el futuro por fármacos tóxicos y exposición a la radiación, y los mecanismos de reparación fisiológica normales se ven afectados como resultado del daño celular permanente.²¹

B.2.1.1 INFECCIÓN OPORTUNISTA Y RADIOTERAPIA.

Sin duda, el microorganismo más estudiado y combatido, asociado a la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, es la *Cándida albicans*. La candidiasis puede afectar a individuos inmunocompetentes, pero es encontrada con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos.⁸

La candidiasis es la infección clínica más común de la orofaringe en los pacientes que reciben radiación a la cabeza y el cuello, frecuentemente presentan una colonia de *cándida*, como lo muestra el aumento en el número y las tasas de infección clínica⁶. La candidiasis puede exacerbar los síntomas de la mucositis orofaríngea.

Con la interrupción del equilibrio en el ecosistema bucal en pacientes irradiados en la región cervico-facial, hay una evidente alteración en la microbiota bucal normal del individuo, así como el aumento en la población de *Staphylococcus aureus*, además de *Cándida albicans* en la cavidad bucal.³⁵

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS.

Son aquellas enfermedades que aparecen cuando el sistema inmunológico se encuentre deteriorado o deficiente como para no poder hacer frente a agresiones que en condiciones normales son combatidas fácilmente.

RADIOTERAPIA.

Terapéutica del cáncer por medio de la radiación ionizante de alta energía. Ésta deposita energía que lesiona o destruye a las células en el área de tratamiento (el tejido blanco u objetivo) al dañar el material genético (DNA) de células individuales, imposibilitándoles el seguir creciendo.

CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA.

Enfermedad caracterizada por la semiadherencia blanco amarillento, blanda, cremosa, y áreas de pseudo membranas que confluyen, y puede ser removida dejando una superficie roja sangrante

ESPECIES DE CÁNDIDA.

Especies de importancia clínica encontrados en infecciones clínicas, tales como: *Cándida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida krusei*, *Cándida tropicalis* y *Cándida guilliermondi*.

2.4 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

2.4.1 DEFINICIÓN DEL ÁREA PROBLEMA

En los últimos años, la incidencia de pacientes con tumores de cabeza y cuello se ha incrementado, un gran porcentaje de estos pacientes es tratado con radioterapia, el cual conlleva a una serie de manifestaciones estomatológicas, como xerostomía, disgeusia, colonización o la infección por especies de *cándida* (candidiasis), principalmente por *Cándida albicans*.

Este sobrecrecimiento micótico, además de otras especies de *cándida* no albicans se asocian a candidiasis bucal durante el tratamiento de radiación, provocando malestar en estos pacientes, es por ello que el reconocimiento clínico y microbiológico debe ser conocido, para su posterior tratamiento específico, causando un impacto positivo en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos no se da la debida importancia y el tratamiento para el control de esta condición oral se generaliza en dichos pacientes, teniendo como consecuencia fracasos con el uso de los antimicóticos, que no solo se presentan a nivel hospitalario sino también en la práctica privada.

De esto nació la inquietud por determinar las diversas especies de *cándida* que están implicados en candidiasis pseudomembranosa bucal,

así como su frecuencia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

2.4.2 DELIMITACIÓN.

El trabajo tuvo como objetivo identificar las especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

2.4.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿ Cuáles son las especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - 2005?

2.5 OBJETIVOS

2.5.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar las especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

2.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar la frecuencia del sexo y edad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia que presentan candidiasis pseudomembranosa bucal, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

- Identificar las cepas de *cándida*, según indicadores bioquímicos, implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

- Establecer la frecuencia de las especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

- Establecer la frecuencia y relación de las especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, según edad, sexo y dosis de radiación, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

- Identificar la dosis mediana de radiación que reciben los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en el cual aparece la candidiasis pseudomembranosa bucal, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005.

2.6 JUSTIFICACIÓN

Esta investigación se proyectó por la necesidad de tener información de consulta en el cual estén consignadas las diferentes especies de *cándida* implicadas en candidiasis pseudomembranosa, así como la frecuencia de estas, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, ya que existen pocos estudios sobre ello en nuestro medio.

Este trabajo es de mucha utilidad en la práctica de nuestra profesión y para dichos pacientes, no sólo para conocer y relacionar las diferentes especies de *cándida* implicados en candidiasis pseudomembranosa, sino para poder evaluar y establecer pautas terapéuticas correctas en dichos pacientes sometidos a radioterapia y evitar la resistencia a los antimicóticos, así como aplicar medidas preventivas de acompañamiento de salud bucal del paciente irradiado, vitales para un mejor estilo de vida y una rehabilitación exitosa.

2.7 LIMITACIONES

El elevado costo económico de otros medios, para la identificación de otras especies de *cándida*.

2.8 HIPÓTESIS

La candidiasis pseudomembranosa bucal, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – 2005, presentan diferentes especies de *cándida* , predominantemente *Cándida albicans*.

2.9 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
Variable Independiente	Radioterapia	Dosis acumulada de radiación por Cobalto 60 (Co60) o acelerador lineal (AL).	Historia Clínica.	Nominal 1.- 200-3599 cGy. 2.- 3600-7000 cGy.
Variable Dependiente	Candidiasis pseudomembranosa bucal	Estudio microbiológico (resultado del Sistema bioquímico de Identificación CHROM-agar cándida, y asimilación de carbohidratos)	1. <i>Cándida albicans</i> 2. <i>Cándida tropicalis</i> 3. <i>Cándida krusei</i> 4. <i>Cándida glabrata</i> 5. <i>Cándida guillermondi</i>	Nominal: 1.- Presente 2.- Ausente

VARIABLES INTERVINIENTES

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
EDAD	Edad cronológica del paciente	Años vividos	Nominal: 20 – 60 61 o más.
SEXO	Clínico	Características fenotípicas	Nominal: Femenino Masculino

VARIABLE DE CONTROL

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	Área anatómica del cáncer de cabeza y cuello	Historia Clínica (cavidad bucal, orofaringe, fosas nasales y senos paranasales, hipofaringe, nasofaringe, glándulas salivales, laringe, y tiroides.)	Nominal 1. Presente 2. Ausente

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se considera al presente estudio como un trabajo clínico microbiológico descriptivo, prospectivo y transversal.

El trabajo es considerado de tipo descriptivo, según el alcance de los resultados, ya que pretende determinar las especies de cándida implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal presentes en los pacientes de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

Se considera de tipo prospectivo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.

Por otro lado se considera de tipo transversal, de acuerdo al periodo y secuencia del estudio.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.

La población estuvo constituida por todos aquellos pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, que en el año 2005 recibieron tratamiento de radiación en el INEN y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

3.2.1 MUESTRA.

Según el Centro de Investigación en Cáncer “Maes Heller”, en el año 1990-91 existieron 137 casos de cáncer de cabeza y cuello en el INEN.

Para la presente investigación el número mínimo de la muestra representativa se halló mediante la siguiente formula:

$$n = \frac{Z^2 P Q N}{d^2 (N-1) + Z^2 P Q}$$

N = aprox. 68.5 pacientes que ingresaron al INEN-2005, y aprox. el 49,512% recibió tratamiento de radioterapia.

P = aprox. 25% de estos pacientes con probabilidad de presentar candidiasis clínica, según S. W. Redding.¹⁴

Q = 75% de probabilidad de que no ocurra la lesión.

Z = 95% de confianza.

d = 0.05 de nivel de precisión.

Por tanto:

$$n = \frac{(1,96)^2 (0.25) (0.75) 33.75}{(0.05)^2 (33.75 - 1) + (1,96)^2 (0.25) (0.75)}$$

$$n = 30$$

Y la selección fue mediante muestreo no probabilístico hasta obtener el número mínimo de muestras, los que cumplieron los siguientes requisitos:

Criterio de inclusión:

- Pacientes con candidiasis pseudomembranosa bucal.
- Pacientes sometidos a radioterapia mediante irradiación de Cobalto 60 y Acelerador Lineal para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.
- Pacientes sometidos a radioterapia con dosis totales de 200 a 7000 cGy, como tratamiento único o combinado a cirugía.
- Pacientes sin terapia antimicótica.

Criterio de exclusión:

- Pacientes sometidos a quimioterapia concomitante a radioterapia.

3.3 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS.

La recolección de datos se realizó mediante una ficha de registro, a cada uno de los pacientes considerados en el estudio, y se llevó a cabo por el

investigador (a), quien se encargó de la toma de muestras. En la ficha de registro (**anexo 1**), se anotó el nombre del paciente, edad, sexo, dosis de radiación total (según tratamiento), dosis de radiación acumulada en la aparición de candidiasis, enfermedad actual y fecha del examen.

3.3.1 EXAMEN CLÍNICO

Se realizó un examen clínico periódico de la cavidad bucal durante el tratamiento de radioterapia, para evaluar los signos de la enfermedad (candidiasis pseudomembranosa) en la mucosa bucal. Se realizó con la ayuda de un baja lengua.

3.3.2 TOMA DE LA MUESTRA.

A cada uno de los pacientes con candidiasis bucal se le realizó la toma de muestra, mediante un frotis con un hisopo estéril sobre la lesión, colocando las muestras en tubos de ensayo con solución salina al 0,9%.

3.3.3 TRANSPORTE DE LA MUESTRA.

El transporte lo realizó la responsable del trabajo dentro de los 15 minutos después de la toma de cada muestra al Laboratorio de Micología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati y del INEN, a temperatura ambiente. Cada muestra fue rotulado con el número de ficha del paciente.

3.3.4 ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Inmediatamente recibida la muestra en el laboratorio de Microbiología, se procedió a corroborar la infección candidiasica, según el siguiente procedimiento:

3.3.4.1 EXAMEN DIRECTO

Provee información presuntiva acerca de la presencia de levaduras, según las características morfológicas del organismo, tal como la presencia de blastoconidias (levaduras gemantes), pseudohifas e hifas. Se pueden utilizar la tinción de Gram, coloración con hidróxido de potasio, azul de lactofenol, azul de metileno o la coloración PAS (ácido peryódico de SHIF). Al observar hifas nos asegura un diagnóstico presuntivo rápido de candidiasis.

Procedimiento: Con la ayuda de una pipeta Pasteur estéril, se colocó sobre una lamina portaobjeto una pequeña cantidad de la muestra recolectada, se añadió una gota de hidróxido de potasio al 10%, se cubrió con una lamina cubreobjeto, y se observó al microscopio (10X y 40X), determinándose elementos fúngicos pertenecientes al género cándida y hacer el diagnóstico de candidiasis por la presencia de blastosporas y pseudohifas y/o hifas. Luego de confirmar la enfermedad, se procedió a la identificación de las especies de cándida, siguiendo el procedimiento siguiente:

3.3.4.2 IDENTIFICACIÓN DE LEVADURAS

3.3.4.2.1 Métodos bioquímicos enzimáticos.

Muchos investigadores han demostrado que *Cándida albicans* y otras especies pueden ser identificados rápida y eficazmente usando sustratos enzimáticos fluorogénicos o cromogénicos. Estos sustratos enzimáticos pueden ser utilizados directamente sobre el organismo o introducidos en el medio de aislamiento.

Los medios de cultivo enzimáticos contienen sustratos fluorogénicos o cromogénicos que al hidrolizar la enzima específica de especie, logran identificarla. Esos medios tienen la ventaja de permitir la identificación de especies de *Cándida* directamente sobre el medio de aislamiento primario, según el color de las colonias, textura y morfología y facilita la identificación de colonias de especies de *Cándida* en poblaciones de levaduras mixtas, de mucha utilidad en el procesamiento de muestras clínicas para el diagnóstico rápido de infecciones micóticas.

El medio cromogénico diferencial CHROM-agar *Cándida* permite la identificación de especies como: *Cándida tropicalis*, *Cándida krusei* y *Cándida albicans* y *Cándida glabrata*; diferenciándolas por el color de las colonias (**anexo 2**), producto de la reacción entre la enzima de especie y el sustrato cromogénico

contenido en el medio. Este medio contiene sustratos cromógenos o fluorógenos, que interactúa con β -N-acetylgalactosaminidasa de *Candida albicans*, y otras enzimas inespecíficas de *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*, los cuales descomponen el sustrato para dar colonias verdes para *C. albicans*, colonias azul-rosa para *C. tropicalis*, colonias lila-mate para *C. glabrata* y colonias rosa claro para *C. krusei*.

Procedimiento: Las muestras se sembraron por estrías y agotamiento en una placa con CHROM agar cándida (CMA). En el medio de cultivo diferencial CHROM agar cándida se identificó las especies de cándida según el color y las características morfológicas que desarrollarán las colonias.

3.3.4.2.2 Crecimiento en agar harina de arroz.

Cándida albicans también puede ser identificado por la producción de Clamidosporas (esporas de disposición lateral o terminal, redondas u ovales y de paredes gruesas) en el agar arroz o en el agar harina de maíz. En estos medios, otras especies de cándida presenta características morfológicas propias (**anexo 3**).

Procedimiento: Se sembraron las cepas y luego se colocó una laminilla sobre el inóculo, incubándose en cámara húmeda a temperatura ambiente por 2 días. Se observaron al microscopio (10X) sin retirar la laminilla.

3.3.4.2.3 Asimilación de Carbohidratos .

Esta prueba se utiliza para la identificación definitiva de levaduras clínicamente importantes. La prueba determina la habilidad de una levadura aislada para utilizar un sustrato de carbohidrato particular como única fuente de carbono en un medio químicamente definido.

Procedimiento: Se sembró en 5 medios conteniendo carbohidratos (glucosa, lactosa, sacarosa, maltosa y galactosa), y caldo Sabouraud, incubándolos a temperatura ambiente por 2 a 3 días. La reacción se considerará positiva al observar un viraje a color amarillo, mientras que el caldo Sabouraud se observó un residuo o sedimento (**anexo 4**).

FLUXOGRAMA DE PROCESAMIENTO

MUESTRA

(en suero fisiológico)



EXAMEN DIRECTO

(hidróxido de potasio)



IDENTIFICACIÓN PRESUNTIVA DE ESPECIES DE CÁNDIDA

(CHROM-agar cándida
incubación a 37°c por 48 h)



AGAR HARINA DE ARROZ



ASIMILACIÓN DE CARBOHIDRATOS Y CALDO SABOURAUD

IV. RESULTADOS

El presente trabajo se realizó durante un periodo de 5 meses (abril - agosto, 2005).

Se evaluó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, durante dicho periodo, que recibieron radiación externa en el servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y en el Instituto Nacional Especializado de Enfermedades Neoplásicas (INEN), a los cuales se le realizaba controles clínicos durante dicho tratamiento.

Los pacientes fueron seleccionados por presentar clínicamente candidiasis pseudomembranosa bucal, durante el tratamiento de radiación.

CUADRO 1 : DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN SEXO, DEL INEN Y HNERM - 2005 .

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	14	46.7%
MASCULINO	16	53,3%
TOTAL	30	100%

Se observa que el 46,7% de los pacientes (14 casos) incluidos en el estudio fueron del sexo femenino, y el 53.3% (16 casos) del sexo masculino **(cuadro 1)**.

CUADRO 2: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN EDAD, DEL INEN Y HNERM - 2005.

GRUPO ETAREO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
20 - 60 años	12	40%
61 – 82 años	18	60%
TOTAL	30	100%

$X_{med} = 62.20 \quad \pm S = 13.845$

La edad promedio de los pacientes fue de 62.20 ± 13.845 fluctuando dicho rango entre los 28 y 82 años.

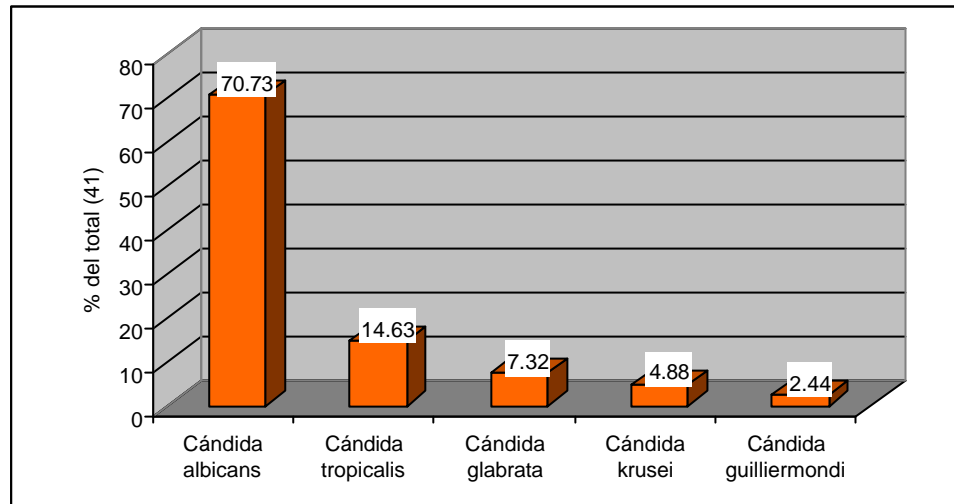
Según la distribución por grupo etáreo, se encuentra que el mayor número de pacientes estuvo en el grupo de 61-82 años con un 60%.

CUADRO 3 : FRECUENCIA DE CEPAS DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.

Especie	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cándida albicans</i>	29	70,73 %
<i>Cándida tropicalis</i>	6	14,63 %
<i>Cándida glabrata</i>	3	7,32 %
<i>Cándida krusei</i>	2	4,88 %
<i>Cándida guilliermondi</i>	1	2,44 %
Total	41	100 %

N=30 pacientes

GRÁFICO 1 : DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE CEPAS DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA , DEL INEN Y HNERM - 2005.

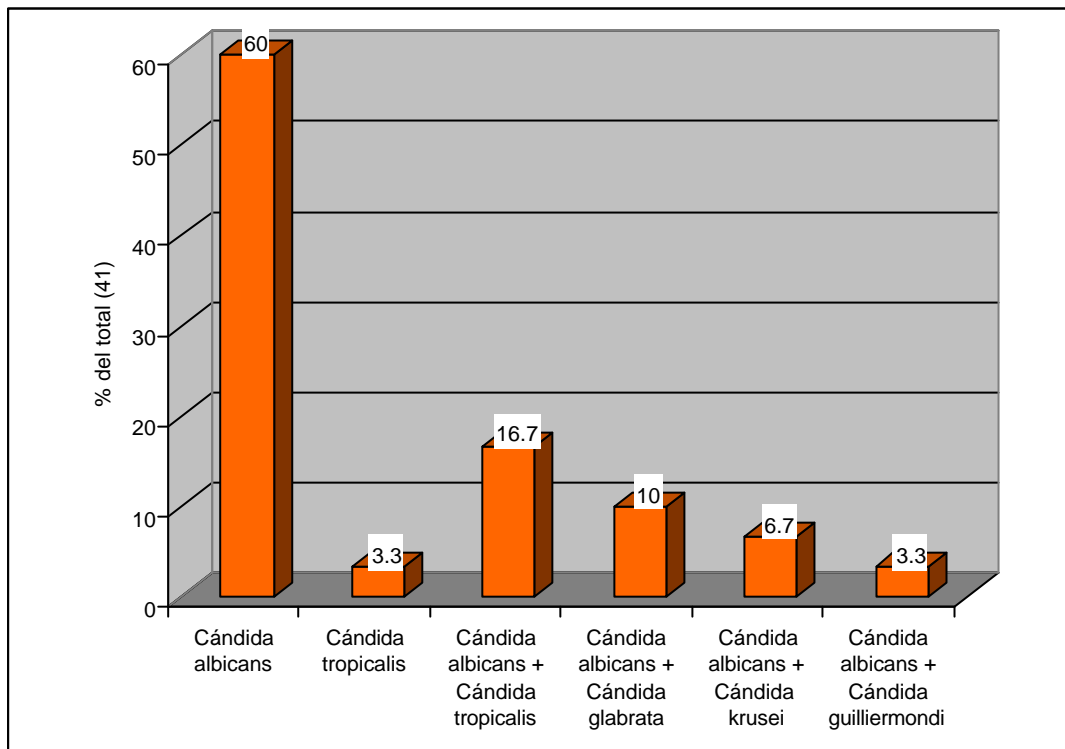


En el cuadro 3 y gráfico 1, observamos que de las 30 muestras clínicas de candidiasis pseudomembranosa, se aislaron 41 cepas de cándida, y se identificaron 29 (70,7%) colonias lisas de color verde identificados como *Cándida albicans*, 6 (14,6%) dieron colonias lisas de color azul con halo púrpura reconocida como *Cándida tropicalis*, 3 (7,3%)dieron colonias lisas de color lila identificados como *Cándida glabrata*, 2 (4,8%) dieron colonias grandes, rugosas y de color rosado pálido identificados como *Cándida krusei*, y 1 (2,4%) colonia lisa de color rosado claro identificado como *Cándida guilliermondi*.

CUADRO 4 : FRECUENCIA DE ESPECIES DE CANDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, POR PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDO A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005..

Tipo de infección	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cándida albicans</i>	18	60
<i>Cándida tropicalis</i>	1	3,3
<i>Cándida albicans + Cándida tropicalis</i>	5	16,7
<i>Cándida albicans + Cándida glabrata</i>	3	10
<i>Cándida albicans + Cándida krusei</i>	2	6,7
<i>Cándida albicans + Cándida guilliermondi</i>	1	3,3
Total	30	100

GRÁFICO 2 : PORCENTAJE DE ESPECIES DE CANDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, POR PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDO A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.



En el cuadro 4 y gráfico 2, podemos observar que del total de pacientes, un 63,3% presentó infecciones únicas de *Cándida albicans* (60%) y *Cándida tropicalis* (3,3%), y un 36,7% de infecciones mixtas de 2 especies como: *Cándida albicans* y *Cándida tropicalis* (16,7%), *Cándida albicans* y *Cándida glabrata* (10%), *Cándida albicans* y *Cándida krusei* (6,7%), y *Cándida albicans* y *Cándida guilliermondii* (3,3%).

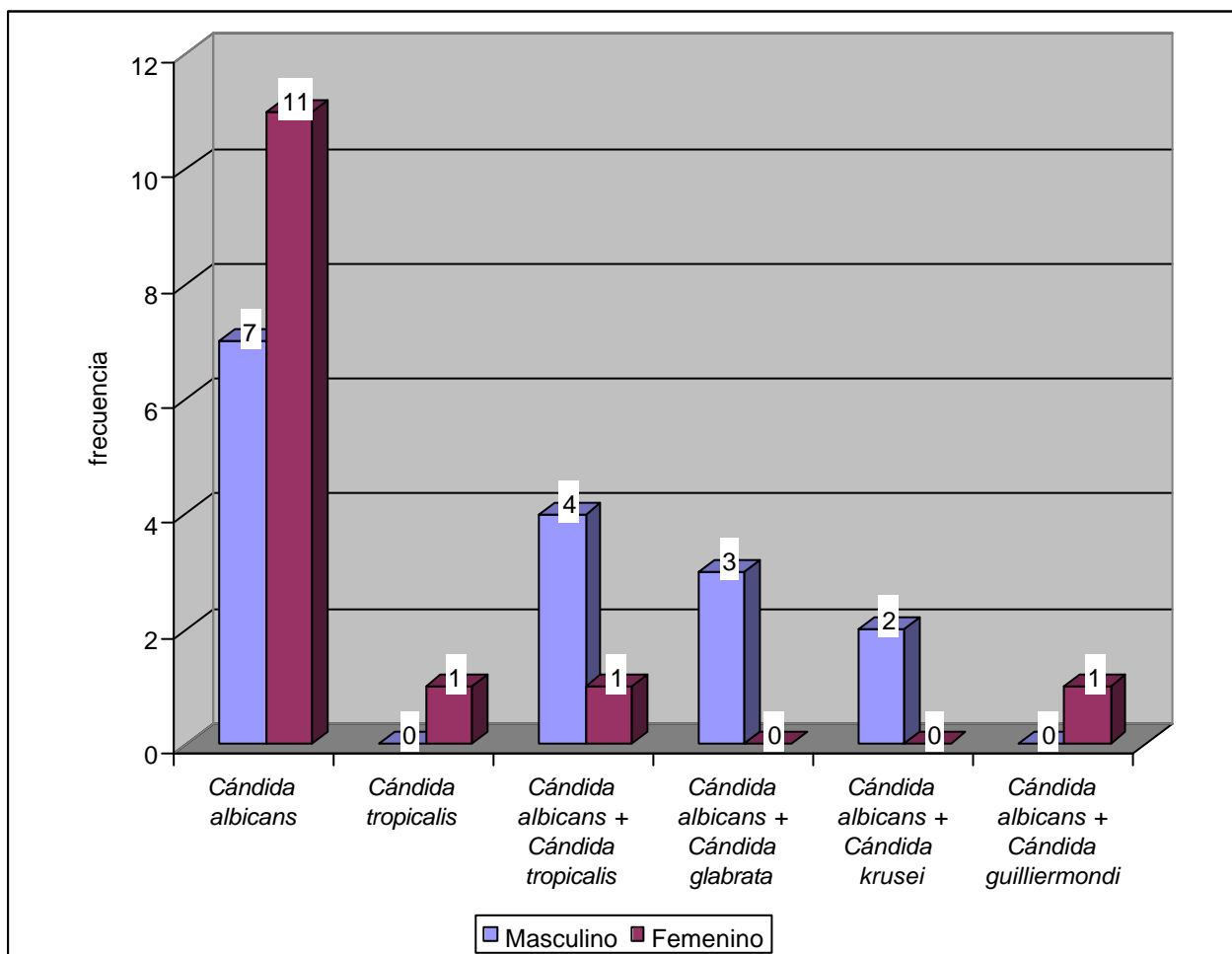
CUADRO 5:

FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.

Especies de cándida	sexo del paciente		Total
	masculino	femenino	
<i>Cándida albicans</i>	7	11	18
<i>Cándida tropicalis</i>	0	1	1
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida tropicalis</i>	4	1	5
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida glabrata</i>	3	0	3
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida krusei</i>	2	0	2
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida guilliermondi</i>	0	1	1
Total	16	14	30

GRÁFICO 3

FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.



En el cuadro 5 y gráfico 3, se observa que del total de muestras, en el sexo femenino hay mayor frecuencia de *Cándida albicans* (11) comparado con el de los hombres (7), mientras que en el sexo masculino hay mayor frecuencia de *Cándida albicans* y otra especie de *cándida* (9) comparado con la frecuencia en el de mujeres (3).

CUADRO 6: PRESENCIA DE ESPECIE DE CANDIDA IMPLICADA EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL EN RELACIÓN AL SEXO.

Especies de Cándida	Presencia	Sexo del paciente	
		Masculino	Femenino
<i>Cándida albicans</i>	Si	16	13
	No	0	1
Prueba de fisher		1.18	
P		0.46*	
		Masculino	Femenino
<i>Cándida tropicalis</i>	Si	4	2
	No	12	12
Prueba de fisher		0.54	
P		0.28*	
		Masculino	Femenino
<i>Cándida glabrata</i>	Si	3	0
	No	13	14
Prueba de fisher		2.92	
P		0.14*	
		Masculino	Femenino
<i>Cándida krusei</i>	Si	2	0
	No	14	14
Prueba de fisher		1.88	
P		0.28*	
		Masculino	Femenino
<i>Cándida guilliermondi</i>	Si	0	1
	No	16	13
Prueba de fisher		1.18	
P		0.47*	

?? No se encontró significancia estadística

Al evaluar la variable sexo y las especies de cándida, se encontraron que la de mayor frecuencia corresponde a los 29 pacientes afectados por *Cándida albicans*, de los cuales 16 eran masculinos y 13 eran femeninos. De los 6

pacientes que presentaron *Cándida tropicalis*, 4 eran masculinos y 2 femeninos.

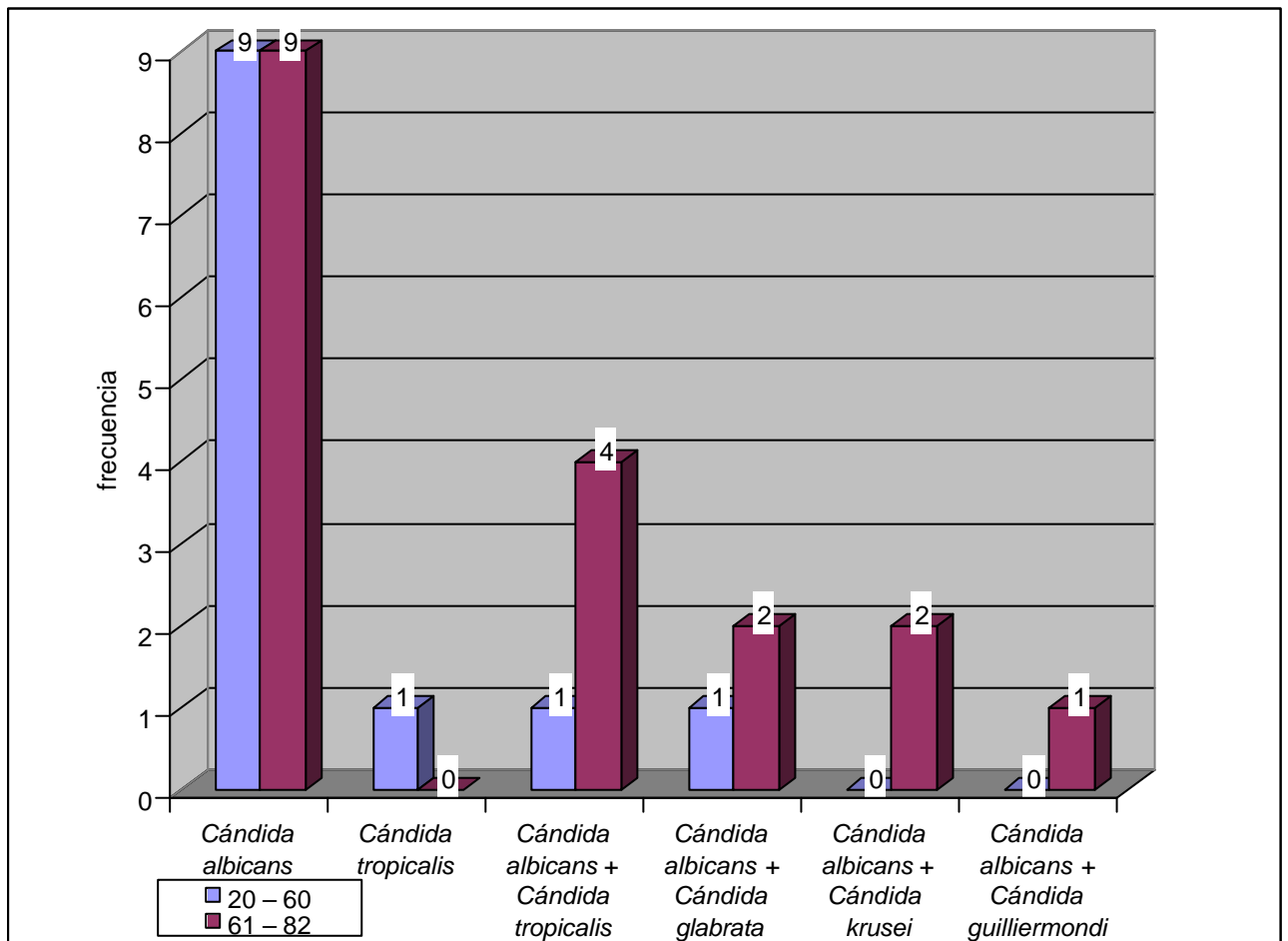
La prueba estadística de Fisher, para estas dos variables indican que no hay relación significativas entre ellas, pues $P > 0.05$ en relación a ninguna especie.

CUADRO 7 : FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN EDAD DE LOS PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.

Especies de Cándida	Edad		Total
	20 – 60	61 – 82	
<i>Cándida albicans</i>	9	9	18
<i>Cándida tropicalis</i>	1	0	1
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida tropicalis</i>	1	4	5
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida glabrata</i>	1	2	3
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida krusei</i>	0	2	2
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida guilliermondi</i>	0	1	1
Total	12	18	30

GRÁFICO 4

FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA IMPLICADAS EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN EDAD DE LOS PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO SOMETIDOS A RADIOTERAPIA, DEL INEN Y HNERM - 2005.



En el cuadro 7 y gráfico 4, se observa que del total de las muestras, no hay diferencia en cuanto a la frecuencia de *Cándida albicans* en ambos grupos (9), pero hubo una mayor frecuencia de *Cándida albicans* asociada a otra especie de cándida en la categoría de 61-82 (9), en comparación con la categoría de 20-60 (3).

CUADRO 8 : PRESENCIA DE ESPECIE DE CANDIDA IMPLICADA EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL EN RELACIÓN A LA EDAD.

Especies de cándida	Presencia	Edad	
		=<60	>60
<i>Cándida albicans</i>	Si	11	18
	No	1	0
Prueba de fisher		1.55	
P		0.40*	
		<61	>61
<i>Cándida tropicalis</i>	Si	2	4
	No	10	14
Prueba de fisher		0.14	
P		0.34*	
		<61	>61
<i>Cándida glabrata</i>	Si	1	2
	No	11	16
Prueba de fisher		0.06	
P		0.45*	
		<61	>61
<i>Cándida krusei</i>	Si	0	2
	No	12	16
Prueba de fisher		1.43	
P		0.35*	
		<61	>61
<i>Cándida guilliermondii</i>	Si	0	1
	No	12	17
Prueba de fisher		12.41	
P		0.6*	

* No se encontró significancia estadística

Según la prueba estadística de Fisher no hay relación significativa entre las variables de edad y cada especie de cándida, pues $p > 0.05$ en relación a ninguna de las especies.

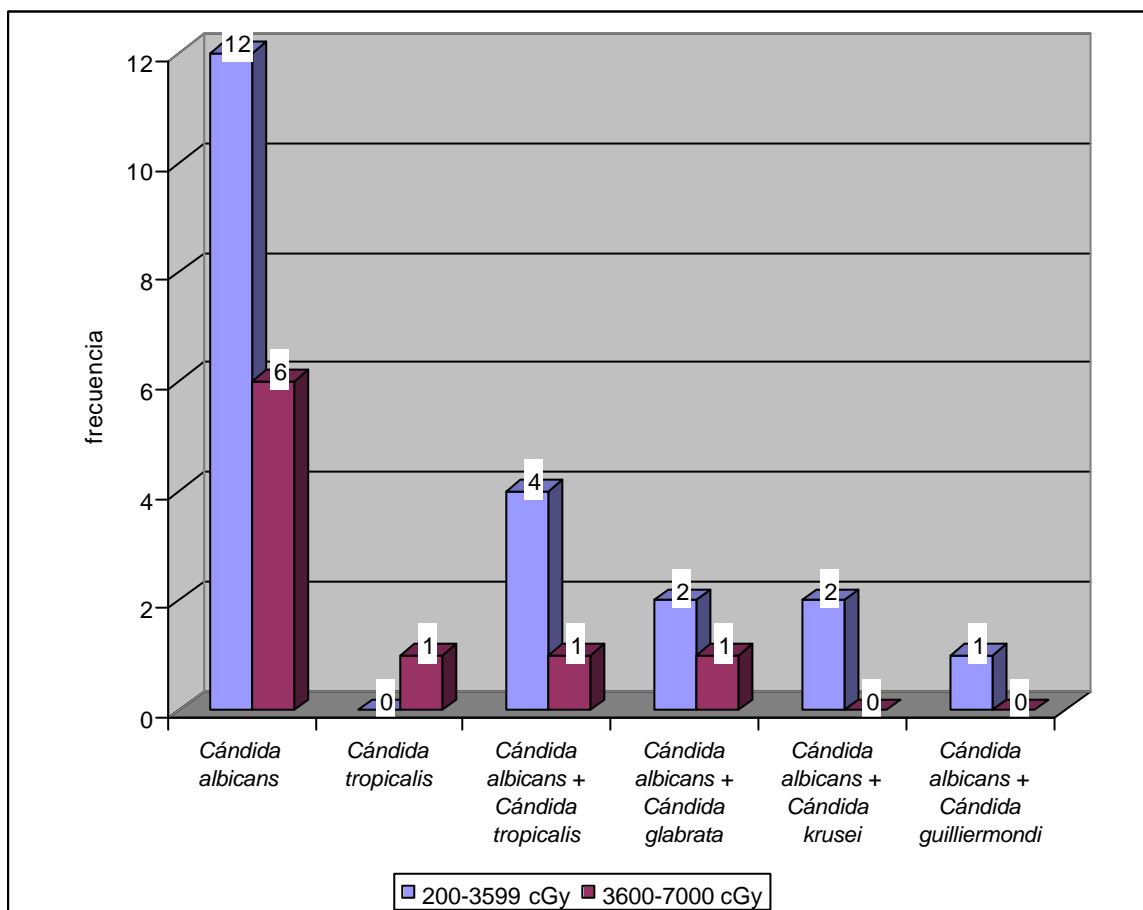
CUADRO 9 : FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA SEGÚN DOSIS DE RADIACIÓN DE LA APARICIÓN DE CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, DEL INEN Y HNERM - 2005.

Especies de Cándida	Radiación		Total
	200-3599 cGy	3600-7000 cGy	
<i>Cándida albicans</i>	12	6	18
<i>Cándida tropicalis</i>	0	1	1
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida tropicalis</i>	4	1	5
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida glabrata</i>	2	1	3
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida krusei</i>	2	0	2
<i>Cándida albicans</i> + <i>Cándida guilliermondii</i>	1	0	1
Total	21	9	30

Media = 3044.67 cGy \pm S = 1106.78 cGy Mediana= 3000 cGy

GRÁFICO 5

FRECUENCIA DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA BUCAL SEGÚN DOSIS DE RADIACIÓN DE LA APARICIÓN DE CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL, DEL INEN Y HNERM - 2005.



La dosis de radiación media de aparición de candidiasis pseudomembranosa bucal en dichos pacientes fue de 3044.67 ± 1106.78 , mientras que la dosis mediana fue de 3000 cGy, fluctuando la dosis de aparición de candidiasis entre los 1200 y 4800 cGy.

Según la distribución por dosis de radiación, se encuentra que el mayor número de pacientes en que apareció la candidiasis pseudomembranosa bucal estuvo en el grupo de 200-3599 cGy en un 70 %.

CUADRO N° 10 : PRESENCIA DE ESPECIE DE CANDIDA IMPLICADA EN CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL EN RELACIÓN A LA DOSIS DE RADIACIÓN.

Especies de cándida	Presencia	Radiación	
		200-3599 cGy	3600-7000 cGy
<i>Cándida albicans</i>	Si	21	8
	No	0	1
Prueba de fisher		2.41	
P		0.3*	
		<61	>61
<i>Cándida tropicalis</i>	Si	4	2
	No	17	7
Prueba de fisher		0.22	
P		0.36*	
		<61	>61
<i>Cándida glabrata</i>	Si	2	1
	No	19	8
Prueba de fisher		0.02	
P		0.051*	
		<61	>61
<i>Cándida krusei</i>	Si	2	0
	No	19	9
Prueba de fisher		0.92	
P		0.48*	
		<61	>61
<i>Cándida guilliermondii</i>	Si	1	0
	No	21	9
Prueba de fisher		0.41	
P		22*	

La prueba estadística de Fisher, para estas dos variables indican que no hay relación significativas entre ellas, pues $P > 0.05$ en relación a ninguna especie.

CUADRO 11: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA BUCAL SEGÚN ÁREA ANATÓMICA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO, DEL INEN Y HNERM - 2005.

ÁREA ANATÓMICA	Frecuencia	Porcentaje
Cavidad bucal	16	53.3%
Nasofaringe	2	6.7%
Glándulas salivales	6	20.0%
Orofaringe	4	13.3%
Fosa nasal y senos paranasales	2	6.7%
Hipofaringe	0	0
Laringe	0	0
Tiroides	0	0
Total	30	100 %

El mayor número de candidiasis pseudomembranosa se encontró asociado al cáncer de cavidad bucal (53.3%), seguido de cáncer de glándulas salivales (20%).

V. DISCUSIÓN

Por las particularidades anatómicas, la boca constituye un ambiente favorable para la colonización y proliferación de microorganismos, los cuales en condiciones normales, se mantiene en equilibrio debido a una actividad competitiva por nutrientes y por la acción de factores físico-químicos propios del medio bucal. En los pacientes con neoplasias malignas, ese equilibrio ecológico microbiano, generalmente se altera por el compromiso del sistema inmunológico del paciente por el curso de patogénico de la dolencia, y agravándose la situación con la acción de los agentes antineoplásicos.

Con el sistema de defensa inmunológico del hospedador comprometido, la microbiota que permanecía en perfecto comensalismo, prolifera desordenadamente, ocurriendo también la entrada de una microbiota oportunista capaz de promover infecciones cuya severidad va a depender, además del estatus inmunológico, de factores como la condición higiene oral y la presencia de otras complicaciones, como la xerostomía y la mucositis.

Es reconocido que el número y diversidad de infección fúngica se incrementa en pacientes irradiados para lesiones malignas de cabeza y cuello ¹⁰, y en pacientes que reciben quimioterapia

Aunque las lesiones de candidiasis, generalmente sean asintomáticas , los cuidados inmediatos deben ser dados para el tratamiento de esta infección, con el intento de evitar mayores complicaciones como infecciones generalizadas que coloquen en riesgo la vida de los pacientes. Por ello, el aislamiento de levaduras

de interés médico de la cavidad oral de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento de radiación, la identificación de éstas hasta el nivel de especie, adquiere cada día mayor importancia clínica y epidemiológica.

Durante el periodo de esta investigación 5 especies de *Cándida spp.* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. glabrata*) fueron aislados de la candidiasis pseudomembranosa bucal durante el tratamiento con radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, los cuales fueron relativamente variados.

Según los datos obtenidos en el cuadro 4, *Cándida albicans* fue la especie más predominante asociado a candidiasis pseudomembranosa resultando 60,0%, corroborando los estudios por M Koc¹³ quien lo halló en un 58,8% de las muestras, mientras que M Belazi¹⁷ refiere un 76,6% de *Cándida albicans* como agente etiológico, S W Redding⁹ lo halló en un 75% y M C Dahiya¹⁵ en un 70,0%.

Con respecto a otras especies de *cándida* no *albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*) aisladas en esta lesión se halló en 40% de las muestras, dato similar a investigaciones de M Koc¹³, quien menciona un 41,2% de las muestras es causada por especies de *cándida* no *albicans*, mientras que M Dahiya¹⁵ menciona en un 30% de las muestras, M Belazi¹⁷ refiere un 23,3%, así como S Redding⁹ quien haya un 25% de especies de *cándida* no *albicans* como etiología de dichas infecciones, lo que indica una tendencia al incremento de otras especies de *cándida* no *albicans*. Asimismo, esta diferencia de porcentajes sea probablemente a otros factores asociados a la inmunosupresión, como la debilidad del hospedero que debe ser muy marcada

para permitir que estos microorganismos menos virulentos lo invadan ¹⁸. Estos datos, nos llama a un mayor interés en la identificación de las especies de *Cándida* ya que la presencia de dos o más especies de *Cándida* en un mismo paciente, puede predisponer a una recurrencia de candidiasis.

En M Belazi¹⁷, el 10% de las infección candidiásica fue originada por *Cándida glabrata* y el 6.66% por *Cándida krusei*, así mismo se señalan los mismos resultados en el presente trabajo ya que el 10% (3 pacientes) y 6,6% (2 pacientes), fueron causados por asociaciones de *Cándida albicans* con *Cándida glabrata* y *Cándida krusei*, respectivamente. Así también, *Cándida glabrata* fue aislada en investigaciones de M Koc¹³, como agente causal único de candidiasis orofaríngea en un 17,6%, y S W Redding⁹, lo refiere en 3 casos clínicos.

Con respecto al aislamiento de *Cándida tropicalis*, esta estuvo presente en solo 3,33% según investigación de M Belazi¹⁷, dato muy bajo con respecto al nuestro, pues este representó un 16,7 % del total de las muestras, los cuales estaban asociados a *Cándida albicans*, y como agente etiológico único se halló en una de las muestras (3,3%), así como lo refiere M Koc¹³ que indica como agente único a *Cándida tropicalis* en un 17,6%, y M Dahiya¹⁵ menciona un 10% de las muestras como agente único de candidiasis pseudomembranosa bucal. Esto probablemente a la virulencia de esta especie, ya que es reconocida su adherencia moderada a las células epiteliales bucales.

Esto nos indica un incremento relativamente alto de especies de *Cándida* no *albicans* que están emergiendo como causa de candidiasis

pseudomembranosa bucal en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, por tanto se debe evaluar tanto clínica y microbiológicamente dichas especies para elegir su posterior tratamiento efectivo, y lograr un confort en dichos pacientes.

En relación a cada de especie de cándida implicada en candidiasis pseudomembranosa, con respecto a la edad, sexo, y dosis de radiación en dichos pacientes, no hubieron resultados significativos ($p > 0.05$). Aunque cabe resaltar que hubo un porcentaje mayor de candidiasis pseudomembranosa bucal, en pacientes de 61 a 82 años, esto probablemente debido a que este tipo de cáncer predomina en personas de la tercera edad.

Según los resultados, permite conocer que la aparición de candidiasis pseudomembranosa bucal en este grupo de pacientes se produjo a partir de los 1200 cGy de dosis de radiación, el cual se le proporciona a partir de la segunda semana de tratamiento de radiación, pues generalmente el tratamiento es diario con una dosis promedio diario de 200 cGy, así mismo S W Redding mencionó que los pacientes que desarrollaron la lesión después de recibir al menos 1000 cGy. Así mismo, el promedio mediano de la dosis de radiación positiva en la aparición de candidiasis pseudomembranosa bucal en dichos pacientes es de 3000 cGy, parecido al promedio que resultó en el trabajo de M Dahiya¹⁵ que fue de 2860 cGy, así como el promedio de 2800 cG en las investigaciones de M Koc¹³.

Otro aspecto no considerado en los objetivos, pero observado es la presencia de candidiasis pseudomembranosa según zona anatómica que compromete el cáncer, y por ende el área que compromete la radiación. Es

conocido que la presencia de candidiasis bucal es directamente relacionada con el compromiso de glándulas salivales, es por ello que no se observó candidiasis bucal en cáncer de laringe, tiroides, ni hipofaringe; datos semejantes en la investigación de Redding⁹, aunque puede variar según la radioterapéutica del cáncer.

Cabe mencionar que debe evaluarse la posibilidad de prevenir esta lesión, a fin de que estos pacientes puedan sobrellevar todo el tratamiento de radiación, pues durante el estudio se observó una alta frecuencia de mucositis asociada, lo cual conllevó a dolor y/o ardor en la mucosa bucal. La prevención de dicha lesión bucal usando una profilaxis antimicótica puede influir y mejorar su calidad de vida.

VI. CONCLUSIONES

La frecuencia de candidiasis pseudomembranosa bucal en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, fue de 46,7% del sexo femenino, mientras que el 53,7% fue del sexo masculino.

La candidiasis pseudomembranosa bucal fue más frecuente en el grupo 61-82 años con un 60%, comparado con el grupo 20-60 con un 40%.

Existe una alta frecuencia de *Cándida albicans* (60%) seguida de *Cándida tropicalis* (20%), implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal.

Existe una frecuencia alta de especies de *cándida* no albicans implicadas en candidiasis pseudomembranosa bucal, asociada a *Cándida albicans* en un 36,7% (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*) y como agente único en un 3,3% (*C. tropicalis*).

No existe relación significativa de cada especie de *cándida* implicada de candidiasis pseudomembranosa bucal con respecto a la edad, sexo ni dosis de radiación.

La dosis mediana de radiación en la aparición de candidiasis pseudomembranosa bucal fue de 3000 cGy, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

VII. RECOMENDACIONES

Realizar estudios con una mayor cantidad de muestras, y usar otras pruebas de detección para poder recuperar mayor cantidad de cepas de *Candida* presentes en las lesiones candidiásicas.

Realizar estudios periódicos para determinar la variaciones de especies de *Candida* involucradas en este tipo de lesión, durante y posteriormente al tratamiento de radiación.

Complementar estudios similares con trabajos de sensibilidad antimicótico *in vitro* e *in vivo* para determinar el antimicótico de elección.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. PAU HW, STRAEHLER-POHL HJ, EXNER M. Yeast fungus flora in tumor irradiation of the upper aerodigestive tract. HNO 1985;33:485-8.
2. ROSSIE K M, TAYLOR J, BECK F M et al. Influence of radiation therapy on oral *Candida albicans* colonizations: a quantitative assessment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64(6): 698-701.
3. POLAND JM. The role of *Candida* infections as an adverse effect upon head and neck cancer patients undergoing therapeutic radiation and the effect of antimycotic treatment. Mycoses 1989; 2:39-41.
4. EPSTEIN JB, FREILICH MM, LEND. Risk factors for oropharyngeal Candidiasis in patients who receive radiation in therapy for malignant conditions of the head and neck. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1993;76: 169-72.
5. FINLAY P M, RICHARDSON M D, ROBERTSON A G. A comparative study of the efficacy of fluconazol and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. Br J Oral Maxillofac Surg 1996;34(1):23-5.
6. MUCKE R, KABEN U, LIBERA T, KNAUERHASE H, ZIEGLER PG, HAMANN D et al. *Use of fluconazole as antimycotic prophylaxis in radiotherapy of patients with head and neck tumors.* Mycoses 40 Suppl 1997;1:53-5.
7. RAMIREZ-AMADOR V, SILVERMAN J, MAYER P et al. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 149-53.

8. EPSTEIN J B, CHIN EA, JACOBSON JJ, RISHIRAJ B, LE N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora and salivary flow rate among radiation therapy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1998;86 (3) : 286-92.
9. REDDING SW, ZELLARS RC, KIRKPATRICK WR, MCATEE RK, CACERES MA, FOTHERGILL AW et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J. Clin. Microbiol* 1999, 37:3896-3900.
10. NICOLATOU-GALITIS O, DARDOUFAS K, MARKOULATOS P, SOTIROPOULOU-LONTOU A, KYPRIANO K et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Gm-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(8):471-80.
11. REDDING SW, KIRKPATRICK WR, COCO BJ, SADKOWSKI L, FOTHERGILL AW, RINALDI MG et al. *Candida glabrata* oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation treatment for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1879-81.
12. LEFEBVRE JL, DOMENGE C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol* 2002;38(4):337-42.
13. KOC M, AKTAS E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(2):57-60.
14. REDDING SW, KIRKPATRICK WR, SAVILLE S. Multiple pattern of resistance to Fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal

- candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (2):619-22.
15. DAHIYA MC, REDDING SW, DAHIYA RS, ENG TY, KIRKPATRICK WR, COCO BJ et al. Oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *Intl. J. Rad. Onc., Bio., Physics* 2003, 57(1):79-83.
 16. REDDING SW, KIRKPATRICK WR, COCO BJ, SADKOWSKI L, FOTHERGILL AW, RINALDI MG et al. *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation treatment for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 97(1):47-52.
 17. BELAZI M, VELEGRAK A, KOUSSIDOU-EREMONDI T, ANDREADIS D, HINI S, ARSENIS G et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol* 2004, Dec;19(6):347-51.
 18. RIPPON J. *Tratado de Micología Médica. Tercera Edición. Editorial Interamericana-Mc Craw Hill. México, 1990.*
 19. SAMSON J. *Candidiosis buccales: Epidémiologie, diagnostic et traitement. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 100: 548-559, 1990*
 20. MATA S. *Micosis. Clasificación. Micosis Superficiales. En NUÑEZ MJ, GOMEZ MJ, CARMONA O. Microbiología Médica. Publicaciones U.C.V. 3ra Edición 1997: 579-611.*
 21. BAILEY S. *Diagnostico Microbiológico. Editorial Médica Panamericana. Mexico. 1983.*

- 22.DAVIS B, RICHARDS OW. Tratado de Microbiología. Segunda Edición. Editorial Salvat S.A. Barcelona, 1983.
- 23.SAMARANAYAKE L, LAMAY P. Oral Candidosis: 1 Clinico-Pathological Aspects. Dental Update 1988, July-August. 227-31.
- 24.SAMARANAYAKE L, HOLMSTRUP P. Oral Candidiasis and human immunodeficiency virus infection. J Oral Pathol Med 1989;18:154-64.
- 25.SAMARANAYAKE L. Oral Mycoses in HIV infection. Oral Surgery Oral Med Oral Pathol 1992, 73: 171-80.
- 26.WEBB BC, THOMAS CJ, WILLCOX MDP, HARRY DWS, KNOX KW. Candida-associated denture stomatitis. Aetiology and management: A review. Part 1. Factors influencing distribution of Candida species in the oral cavity. Aust Dent J. 1998; 43: 45-50.
- 27.EPSTEIN J, TRUELOVE E, IZUTSU T. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. J Infect Dis 1984; 6 (1): 96-106.
- 28.STENDERUP A. Oral Micology. Acta Odontol Scand 1990, 48: 3-10.
- 29.TOTTI MAG, JORGE AOC, DOS SANTOS EB, DE ALMEIDA OP, SCULLY C. Implantation of Candida albicans and other Candida species in the oral cavity of rats. J Oral Pathol Med 1996; 25: 308-310.
- 30.SAMARANAYAKE LP, MACFARLANE TW. Oral Candidiasis. London, Butterworth & Co 1990.
- 31.AGUIRRE JM, BAGÁN JV, CEBALLOS A. Infecciones micóticas orales. En: Liebana J, Bagán J V. Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología. Madrid, Beecham 1996.
- 32.OKSALA E. Factors predisposing to oral yeast infections. Acta Odontol Scand 1990, 48:71-74.

33. SOKES EE, WEICHSELBAUM RR, LIPPMAN SM. Head and neck cancer. New English journal of Medicine 1993, 328:184.
34. CANCER GOV. Tipos de Cáncer "NATIONAL CANCER INSTITUTE". Pub N° 00-1566, 2002. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>
35. SARK NH, PAVAN-LANGSTON D, DE CLERCQ E. Complicaciones orales durante el tratamiento de Cáncer. UCLA School of Dentistry (2000). Disponible en URL: <http://www.dent.ucla.edu>
36. ZUNINO S. Quality control and Radiotherapy techniques. Instituto Privado de Radioterapia-Fundación Marie Curie Publicaciones, 2002. Disponible en URL: <http://www.latin-cancer.com/site/instituto.htm>
37. MYERS RA, MARX RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. NCI Monogr (9): 151-7, 1990. [[PUBMED Abstract](#)]
38. SCHUBERT SCHUBERT MM, EPSTEIN JB, PETERSON DE. Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc 1998: 644-655.
39. SONIS ST, PETERSON DE, MCGUIRE DB. Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; (29): 1-54.
40. SWEENEY MP, BAGG J, BAXTER WP et al. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomía. Oral Oncol 1998; 34(2):123-6.

ANEXO 1

FICHA DE DATOS

N° DE FICHA: _____

FECHA: _____

1. NOMBRE DEL PACIENTE: _____

2. EDAD: _____ 3. SEXO: _____ 4. HC: _____

5. DIAGNOSTICO: _____

6. OTRAS ENFERMEDADES: _____

7. DOSIS TOTAL DE RADIACIÓN: _____

8. DOSIS ACTUAL RECIBIDA: _____

9. RESULTADO DEL ANALISIS BIOQUIMICO (ESPECIES DE CÁNDIDA)

<i>Cándida albicans</i>	
<i>Cándida tropicalis</i>	
<i>Cándida glabrata</i>	
<i>Cándida krusei</i>	
<i>Cándida guilliermondi</i>	

10. ASIMILACION DE CARBOHIDRATOS:

GLU	SAC	MAL	LAC	RAF	GAL	C. SAB

ANEXO 2

MORFOTIPO DE ESPECIES DE CÁNDIDA EN MEDIO CROMOGENICO (CHROMagar Cándida)

GÉNERO/ESPECIE	REACCIÓN DE COLOR	MORFOLOGÍA DE LA COLONIA	
		Superficie	Borde
<i>Cándida albicans</i>	Verde esmeralda.	Lisa-brillante	Liso
<i>Cándida tropicalis</i>	Azul-rosa, mate, halo lila.	Lisa-brillante	Liso
<i>Cándida glabrata</i>	Lila, mate.	Lisa-brillante	Liso
<i>Cándida krusei</i>	Rosa claro.	Rugosa	Ancho

ANEXO 3

MORFOLOGIA MICROSCOPICA DE ESPECIES DE CANDIDA DE IMPORTANCIA CLINICA EN AGAR ARROZ

ESPECIE	MORFOLOGIA MICROSCÓPICA
<i>Cándida albicans</i>	Presenta clamidosporas numerosas, abundantes pseudohifas. Los blastoconidios suelen ser numerosos, se agregan en cúmulos densos a lo largo de las pseudohifas.
<i>Cándida tropicalis</i>	Presentan escasos blastoconidios, distribuidos espaciadamente a lo largo de las pseudohifas. Ausencia de clamidos puros
<i>Cándida glabrata</i>	No presenta hifas ni pseudohifas, solo células levaduriformes.
<i>Cándida krusei</i>	Pseudomicelio en racimo con cadenas de células elongadas, dando apariencia de árbol. Blastoconidios a lo largo de pseudohifas.
<i>Cándida parapsilosis</i>	Blastoconidios escasos, nacen individualmente o en cadenas cortas. Presencia de hifas gigantes.
<i>Cándida pseudotropicalis</i>	Blstoconidios elongados que se disocian con rapidez de las pseudohifas, teniendo a disponerse en paralelo a modo de tronco en una corriente.

ANEXO 4

**TABLA DE ASIMILACIÓN DE CARBOHIDRATOS PARA
IDENTIFICAR ESPECIES DE CÁNDIDA DE IMPORTANCIA CLÍNICA**

ESPECIE DE CÁNDIDA	ASIMILACIÓN					CALDO SABOURAUD
	GLU	SAC	MAL	LAC	GAL	
<i>Cándida albicans</i>	+	+	+	-	+	-
<i>Cándida krusei</i>	+	-	-	-	-	+
<i>Cándida tropicalis</i>	+	+	+	-	+	+
<i>Cándida glabrata</i>	+	-	-	-	-	-
<i>Cándida parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-
<i>Cándida guilliermondi</i>	+	+	+	-	+	-
<i>Cándida pseudotropicalis</i>	+	+	-	+	+	-

(-): NEGATIVO

(+): POSITIVO

ANEXO 5



FIGURA 1: Candidiasis pseudomembranosa en el reborde lateral de la lengua.



FIGURA 2: Candidiasis pseudomembranosa en el dorso de la lengua.

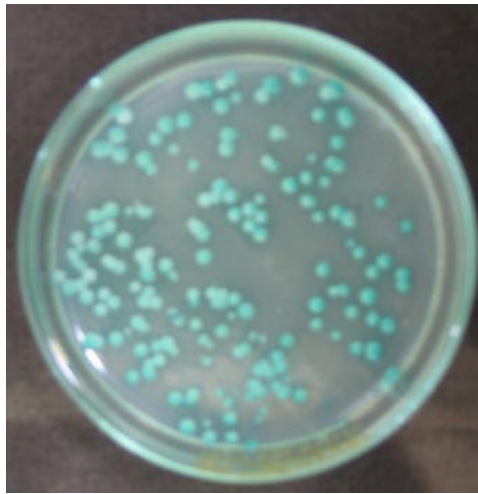


FIGURA 3: Crecimiento de cepas de *Cándida* sobre Cromo agar *Cándida*.

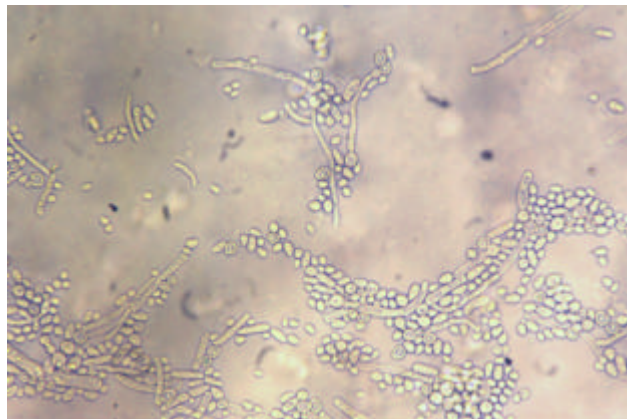


FIGURA4: Vista microscópica del crecimiento de *Cándida albicans* sobre agar harina de arroz.



FIGURA 5: Vista microscópica del crecimiento de *Cándida tropicalis* sobre agar harina de arroz.

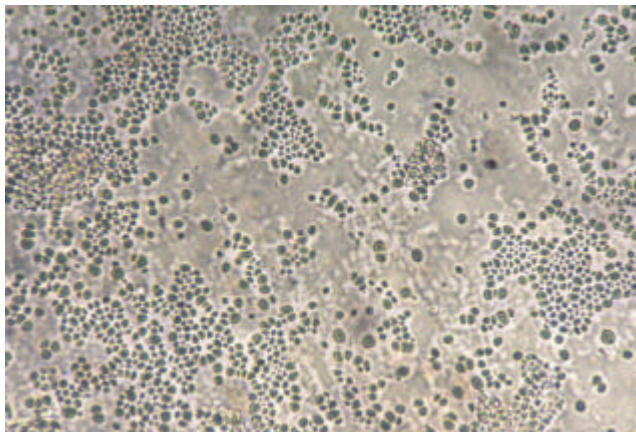


FIGURA6: Vista microscópica del crecimiento de *Cándida glabrata* sobre agar harina de arroz.

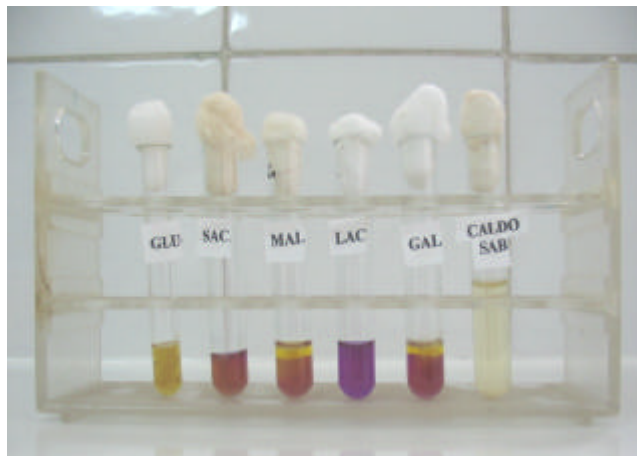


FIGURA 8: Asimilación de Carbohidratos.