



Factores predisponentes sistémicos de la candidiasis oral

R. BEIRO FUENTES*, I. VIDAL GARCÍA**, M.C. VIDAL GARCÍA***, J. ORGEIRA PADÍN****

**Doctora en Odontología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidade de Santiago de Compostela.*

***Licenciado en Medicina. Universidade de Santiago de Compostela. Licenciado en Odontología. UNIBE.*

****Licenciada en Medicina. Universidade de Santiago de Compostela. Licenciada en Odontología. UTECI.*

*****Diplomado en Fisioterapia. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidade da Coruña.*

INTRODUCCIÓN

La candidosis o candidiasis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de las colonias de *Candida* y la penetración de las mismas en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran debilitadas.

Las levaduras del género *Candida* son comensales habituales de la cavidad oral. La transición de este estado de comensalismo a un estado parásito se ha asociado a los factores de virulencia propios del germen. Sin embargo, se cree que los factores dependientes del huésped tienen suma importancia en el desarrollo de la enfermedad y que las especies de *Candida* constituyen patógenos oportunistas estrictos, que causan la enfermedad cuando las defensas del huésped se encuentran debilitadas (1). Hasta tal punto es esto cierto, que se ha comprobado, experimentalmente, la imposibilidad de provocar infecciones por *Candida* en mucosa oral intacta (2). Y cuando a sujetos sanos voluntarios se les inoculan organismos de *Candida*, no desarrollan candidosis (3). Es decir, debe existir una serie de factores, locales o sistémicos, que provoquen que el microorganismo se vuelva infectivo. Podemos hablar así de unos factores predisponentes o favorecedores de la candidosis, factores que, tradicionalmente, se han clasificado en locales y sistémicos.

FACTORES PREDISPONENTES SISTÉMICOS

Son aquellos que actuando por vía sistémica

propician el desarrollo de la candidosis oral (Tabla I).

Alteraciones del sistema inmunitario asociadas a la edad

Infancia

El sistema inmunitario -todavía inmaduro- del recién nacido, junto a la ausencia de una microflora oral madura, parecen ser los factores etiológicos más importantes en la patogénesis del muguet (4). De hecho, la infección por *Candida* habitualmente se resuelve espontáneamente, sin necesidad de tratamiento, cuando se establece la flora bacteriana comensal (5). Sin embargo, existen otros factores de no menos importancia, como la terapia antibiótica, las alteraciones congénitas y las infecciones cruzadas a partir de la madre (canal del parto) y del personal auxiliar en los cuidados (4).

Senectud

La candidosis oral, especialmente la estomatitis por prótesis y la queilitis angular por *Candida*, es una de las enfermedades orales más frecuentes en este grupo de población, con una prevalencia del 38% y el 26%, respectivamente (6). Sin embargo, la tercera edad no se puede considerar como un factor predisponente en sí. Con frecuencia este factor lleva ligado otros, tales como enfermedades sistémicas, tratamientos farmacológicos (antibióticos, corticosteroides), presencia de prótesis mucosoportadas y, en ocasiones,



■ TABLA I

Factores facilitadores de la candidosis oral (Samaranayake, 1990) (4)

Factores sistémicos

Alteraciones en los estados fisiológicos:

- Infancia
- Senectud

Alteraciones endocrinas:

- Diabetes
- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal

Alteraciones nutricionales:

- Deficiencia de vitaminas
- Deficiencia de hierro
- Malnutrición

Alteraciones en el sistema inmune:

- Disminución del número de fagocitos
- Defectos intrínsecos en las células inmunológicas
- Defectos en la inmunidad mediada por células
- Defectos por procesos infecciosos

estados de desnutrición o hipoavitaminosis, factores que sí son favorecedores de la candidosis oral (4).

Alteraciones endocrinas

Diabetes

Comúnmente se acepta que la Diabetes Mellitus es una condición predisponente a infecciones odontogénicas, en particular a la candidosis oral (1). De ahí que la patología oral más común en los sujetos diabéticos tipo I sea precisamente la candidosis oral. Otros autores, sin embargo, consideran que la infección por *Candida*, sintomática o asintomática, no es significativamente superior en la población diabética respecto a la población sana (4).

En cuanto al estado de portador, tampoco existe acuerdo: para unos se halla aumentado; para otros no hay diferencia en los índices de prevalencia oral de *Candida* entre ambos grupos de población.

Parece existir una mayor densidad del germen en los portadores diabéticos frente a los no diabéticos (7); pero, de nuevo, el desacuerdo: ¿la densidad oral está o no en relación con el tipo de diabetes, la glucemia y el grado de control de la diabetes? Para unos existe una relación positiva; para otros, en cambio, no existe relación alguna (7).

El mecanismo por el cual la diabetes predispone

a una mayor prevalencia oral de *Candida* no está claro. La saliva enriquecida con glucosa favorece el crecimiento de las levaduras; también, una mayor adhesión de las células de *Candida* a las células epiteliales de sujetos diabéticos, lo cual implica la existencia de cambios cualitativos intrínsecos en los receptores celulares de superficie que regulan la adhesión de las levaduras (8). Factores locales añadidos, como el tabaco y la presencia de prótesis interaccionan con la Diabetes Mellitus y favorecen la colonización por *Candida* (7). A ello habría que sumar la intervención de un mecanismo sistémico favorecedor, la supresión de la actividad de los neutrófilos.

En definitiva, parece que junto a factores sistémicos actúa una serie de factores locales, como el tabaco, la presencia de prótesis y la concentración salival de glucosa; y, juntos, determinan la presencia y la densidad de *Candida* en la cavidad oral de los sujetos diabéticos.

Otras alteraciones endocrinas

Otras alteraciones endocrinas asociadas a la candidosis oral incluyen el hiperparatiroidismo idiopático y la insuficiencia suprarrenal; ambos suelen tener una incidencia familiar y son más frecuentes en niños y jóvenes, especialmente del sexo femenino. Pero sólo cuando existe algún defecto inmune se desarrolla la candidosis. También el hiper y el hipotiroidismo, así como el embarazo, favorecen el desarrollo de la enfermedad. En este último caso, los cambios hormonales que acontecen favorecen el desarrollo de estos microorganismos (9).

Alteraciones nutricionales

En la patogénesis de la candidosis oral se ha implicado una gran variedad de factores nutricionales, incluyendo las dietas ricas en carbohidratos (que actúa como un factor predisponente local, razón por la cual no lo desarrollamos aquí) y las deficiencias de hierro, ácido fólico y vitaminas (4).

Deficiencia de hierro

El primero en describir la aparente relación entre la candidosis oral y la deficiencia de hierro fue Cawson en 1963 (10). Desde entonces se han descrito numerosos casos de candidosis mucocutánea crónica, candidosis atrófica crónica recalcitrante, glositis atrófica y queilitis angular, en relación con la anemia ferro-

pénica, así como una relación positiva entre los niveles séricos de hierro y la prevalencia oral de *Candida* (4). De hecho, se ha propuesto que la deficiencia de hierro puede ser una de las causas por las que la prevalencia oral de *Candida* es mayor en las mujeres que en los hombres. Existe dificultad para erradicar la candidosis oral sin eliminar el factor predisponente, aunque no siempre la restitución de los niveles séricos de hierro evita la recidiva de la candidosis oral (11).

La deficiencia de hierro trastorna todo el sistema enzimático hierro-dependiente, y secundariamente afecta al metabolismo y a la cinética de replicación de las células epiteliales. La superficie epitelial se torna más susceptible a la adhesión, crecimiento e invasión por parte de la *Candida* (4). Entre las alteraciones epiteliales descritas por deficiencia de hierro se incluyen la hiperqueratosis y la atrofia. El aumento de queratina en las lesiones de hiperqueratosis favorece el crecimiento de *Candida*.

Además, se ha observado una alteración de la inmunidad mediada por células cuando los niveles séricos de hierro se encuentran disminuidos, así como una deficiente actividad fagocítica y producción de anticuerpos (12).

Por otro lado, y en aparente contradicción con lo anteriormente expuesto, se ha demostrado que el hierro como elemento químico estimula la proliferación *in vitro* de la *Candida*.

En definitiva, lo que sí parece evidente es que los niveles séricos de hierro afectan al crecimiento *in vitro* de la *C. albicans* (13).

Déficit de vitaminas

La deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 se ha relacionado con una mayor prevalencia oral de *Candida* (4). Se ha encontrado una relación entre la candidosis atrófica crónica y la deficiencia de ácido fólico (11); sin embargo, la restauración de los niveles normales de ácido fólico no supone la remisión de la enfermedad. Por tanto, este factor por sí solo no predispone a candidosis oral crónica. No obstante, ya que la deficiencia de ácido fólico se acompaña de cambios degenerativos en la mucosa oral, puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad al generar una superficie menos hostil a la colonización por *Candida* (4).

La deficiencia de zinc y la hipovitaminosis A también se han relacionado con candidosis superficiales y sistémicas (4). Y se ha observado una mayor resistencia frente a la candidosis diseminada cuando se administra una dieta enriquecida con vitamina C.

Alteraciones en el Sistema Inmunitario

La inmunoincompetencia y la inmunodeficiencia en general (14) constituyen importantes factores predisponentes a candidosis oral, lo que sugiere que es el sistema inmune del huésped el determinante de las invasiones por *Candida*. Entre las causas más comunes de inmunoincompetencia hay que destacar, por la relevancia adquirida en los últimos años, la infección por VIH.

Infección por VIH

Las infecciones fúngicas son muy comunes en los pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Adquirida Humana (VIH); en concreto, la candidosis oral es la infección oportunista más frecuente en estos pacientes, ya que entre el 11 y el 96% la presentan durante el desarrollo de la infección (15).

Según los estudios se observa un mayor o igual número de portadores orales de *Candida* con respecto al resto de la población (6), y la densidad oral de ésta es mayor. Conforme avanza la infección los aislamientos son cada vez más frecuentes y van haciendo aparición los signos clínicos de candidosis oral (15). Existe una clara relación entre la presencia de candidosis oral y la situación inmunológica de los pacientes: la caída en el recuento de linfocitos CD4 se asocia invariablemente con la aparición de candidosis orofaríngea, en especial cuando las cifras son inferiores a 200 CD4 por milímetro cúbico (16).

Otras alteraciones inmunitarias

La candidosis oral constituye un hallazgo habitual en determinados síndromes graves de inmunodeficiencia (síndrome de DiGeorge, síndrome de Glanzmann-Riniker) (1). Los cuadros de candidosis mucocutánea crónica también se relacionan con trastornos inmunológicos y/o endocrinos.

Enfermedades sanguíneas

Anemia

Como ya se ha citado anteriormente, la anemia ferropénica se asocia en numerosas ocasiones a candidosis oral en sus distintas presentaciones clínicas (candidosis mucocutánea crónica, candidosis atrófica crónica recalcitrante, glositis atrófica y queilitis angular) (2).



Enfermedades malignas

Las candidosis sistémicas se han relacionado con frecuencia con las enfermedades malignas, sobre todo con los linfomas (17). Menor atención se le ha prestado a las candidosis orales, aunque, en general, se acepta que son más prevalentes en este grupo de población.

Las formas agudas de micosis orales son frecuentes en los pacientes con síndromes mieloproliferativos. Se ha observado una mayor densidad oral de *Candida* en los pacientes con leucemia y la candidosis oral constituye una complicación corriente, aunque a menudo es consecuencia del tratamiento quimioterápico. Su frecuencia en dichos pacientes se estima en un 16% (18).

Los mecanismos de defensa, alterados por el proceso maligno en sí o por el tratamiento administrado (quimioterapia), producen una alteración en el número y la función de los fagocitos polimorfonucleares y mononucleares y, secundariamente, aparece la candidosis oral. De todos modos, es difícil discernir si la candidosis es secundaria a la quimioterapia, resultado de la sobreinfección de las ulceraciones por mucositis (19), o consecuencia de la xerostomía provocada y el tratamiento antibiótico instaurado en estos casos.

Se ha descrito candidosis oral asociada a mieloma múltiple. Se trata de un caso excepcional, ya que las infecciones fúngicas no se suelen asociar a neoplasias de células B, sino a disfunciones de la estirpe celular T. No obstante, parece que los pacientes con mieloma múltiple poseen disfunciones en las fracciones T4 y T8, con una disminución absoluta o relativa de los linfocitos T4, y, ocasionalmente, un aumento

de los linfocitos T8 y un índice T4/T8 alterado (20,21). Tales cambios justifican la presencia de una infección por *Candida*. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que la candidosis oral sea una manifestación primaria del mieloma múltiple y que la disfunción de las células T sea un factor contribuyente.

Grupos sanguíneos y estado secretor

Es conocida la relación existente entre los grupos sanguíneos y la vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas, incluidas las infecciones micóticas. Los antígenos de los grupos sanguíneos se encuentran presentes en las células epiteliales mucosas y en las secreciones corporales (saliva, secreciones gástricas) (22). En ausencia de antígenos de los grupos sanguíneos ABO, parece existir una mayor susceptibilidad a infecciones orales por *C. albicans*. También se ha descrito un mayor número de portadores orales sanos de *C. albicans* entre los sujetos no secretores (23).

El antígeno H funciona como un receptor para la *C. albicans*; por ello, las personas del grupo sanguíneo O (que poseen grandes cantidades del antígeno H en sus superficies celulares) son más susceptibles a la colonización y posterior infección por *Candida* (23). También el antígeno sanguíneo Lewis, encontrado sobre todo en las células de los no secretores, puede actuar como receptor para las especies de *Candida* (22).

El estado secretor puede ser un factor muy importante en el desarrollo de candidosis hiperplásica crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreizen S. Oral candidiasis. Am J Med 1984; 77: 28-33
2. Higgs JM, Wells RS. Chronic mucocutaneous candidiasis: associated abnormalities of iron metabolism. Br J Dermatol 1972; 86, suppl 8: 88-102.
3. Challacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 202-10.
4. Samaranayake LP. Introduction and historical aspects. En: Samaranayake LP, MacFarlane TW, eds. Oral candidosis. London: Wright, 1990: 1-9.
5. Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand 1990; 48: 61-9.
6. Samaranayake LP. Superficial oral fungal infections. Curr Opin Dent 1991; 1: 415-22.
7. Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker DM, Hayes TM. Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics. J Clin Pathol 1981; 34: 706-11.
8. Darwazeh AM, Lamey PJ, Samaranayake LP, et al. The relationship between colonization, secretor status and in vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. J Med Microbiol 1990; 33: 43-9.
9. Ceballos Salobreña A, Rodríguez Archilla A. Micosis. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarrocha Diago M. Medicina Oral. Barcelona: Masson SA, 1995: 151-6.
10. Cawson RA. Denture sore mouth and angular cheilitis. Br Dent J 1963; 15: 441-9.

11. Fletcher J, Mather J, Lewis MJ, Whiting G. Mouth lesions in iron-deficient anaemia: Relationship to *Candida albicans* in saliva and to impairment of lymphocyte transformation. *J Infect Dis* 1975; 131: 44-50.
12. Rennie JS, MacDonald DG, Dagg JH. Iron and the oral epithelium: A review. *J Roy Soc Med* 1984; 77: 602-7.
13. Elin RJ, Wolff SM. Effect of pH and iron concentrations on growth of *Candida albicans* in human serum. *J Infect Dis* 1973; 127: 705-8.
14. Scully C. Oral infections in the immunocompromised patient. *Br Dent J* 1992; 172: 401-7.
15. Samaranayake LP. Oral mycose in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 171-80.
16. Ceballos A, Aguirre JM, Echebarria MA, Ceballos L. Prevalencia y distribución de las candidosis orales en pacientes con SIDA establecido. *Medicina Oral* 1996; 1: 6-10.
17. Odds FC. *Candida* and candidosis: a review and bibliography, 2ª ed. London: Baillière Tindall, 1988.
18. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. *Postgrad Med* 1982; 71: 133-46.
19. Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984; 77: 13-9.
20. Platsoucas CD, Hensen HJ, Redman JR, Besenson R, Lee BJ, Clarkson BD. T cell imbalances in patients with multiple myeloma: an analysis by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 1983; 3: 277-84.
21. Redoglia J, Boccadoro M, Battaglio S, Dianzani J, Massaia M, Pileri A. Multiple myeloma: altered CD4/CD8 ratio in bone marrow. *Haematologica* 1990; 75: 129-31.
22. Scully C, El-Kabir M, Samaranayake LP. *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 125-57.
23. Mason APP, Weber JCP, Willoughby JMT. Oral carriage of *Candida albicans*, ABO blood groups and secretor status in healthy subjects. *J Med Vet Mycol* 1988; 26: 49-56.