

VOL.15, No.2, JULIO-DICIEMBRE 2020

RECIBIDO: 05/07/2020, ACEPTADO: 22/09/2020. págs. 82-91

ESPECIES DE CANDIDA EN LESIONES DIAGNOSTICADAS CLÍNICAMENTE COMO CANDIDIASIS BUCAL

en pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Candida species in lesions clinically diagnosed as oral candidiasis in patients carriers of the Human Immunodeficiency Virus (HIV)

POR

ANGELLIS PAOLA SÁNCHEZ GUERRERO1

ELAYSA SALAS-OSORIO^{2,3}

CELINA PÉREZ DE SALAZAR⁴

CARLOS MARTÍNEZ-AMAYA^{3,6}

YASMIN YINEC VARELA-RANGEL²

JOSÉ MANUEL JIMÉNEZ-MEDINA⁴

- 1 Odontólogo. Facultad de Odontología.
- 2 Cátedra de Microbiología. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología.
- 3 Grupo de Investigaciones Biopatológicas (GIBFO). Facultad de Odontología.
- 4 Laboratorio de Diagnostico e Investigaciones Microbiológicas "Prof. Celina Araujo de Pérez", Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis.
- 5 Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti" Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis.
- 6 Cátedra de Patología Clínica y Terapéutica Estomatológica. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Elaysa Salas Osorio. Calle 23 entre avenidas 2 y 3, Edificio La Casona, Facultad de Odontología, Departamento de Biopatología, Cátedra de Microbiología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Teléfono: 0274-2402381, fax: 0274-2402383, 0414-0757272 elaysalas72@gmail.com

Resumen

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pertenece a la familia Retroviridae que infecta a las células CD4 y CD8, afectando la respuesta inmune, desencadenando complicaciones asociadas a neoplasias o infecciones causadas por microorganismos patógenos, oportunistas o comensales y cuyo resultado final es el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA). Las infecciones fúngicas son procesos patológicos comúnmente asociados al VIH/SIDA, siendo la Candidiasis, la más frecuente en cavidad bucal. Partiendo de la premisa de investigaciones que reportan fracasos en el tratamiento de la Candidiasis, así como el aislamiento de especies no albicans como agentes causales, el objetivo de esta investigación es identificar las especies de Candida en lesiones diagnosticadas clínicamente como candidiasis bucal en 46 pacientes VIH/SIDA, mediante un estudio descriptivo, experimental, con diseño de campo y transversal. Previo consentimiento del paciente y el aval de la Directiva del Hospital, se levantó la ficha clínica estomatológica y se recolectó la muestra mediante raspado de la lesión con paletas de madera. En el laboratorio se inocularon por duplicado placas de CHROMagarTM Candida e incubaron en aerobiosis a 37 °C durante 24 a 48 horas. Se seleccionaron colonias y se realizaron pruebas confirmatorias. Se observó un predominio del género masculino (80,4%), siendo Candidiasis pseudomembranosa la más frecuente. Se confirmó la presencia de Candida en el 67% de las muestras, siendo C. albicans la especie con mayor incidencia (86.6%); también, se identificaron especies no albicans de gran interés epidemiológico por presentar resistencias intrínsecas y secundarias a los antifúngicos.

PALABRAS CLAVE (DeCs): VIH, SIDA, boca, Candida albicans, Candida no albicans, candidiasis.

Abstract

The human immunodeficiency virus (HIV) belongs to the Retroviridae family that infects CD4 and CD8 cells, affecting the immune response, which triggers complications associated with neoplasms or infections caused by pathogenic, opportunistic or commensal microorganisms and whose final result is Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Fungal infections are pathological processes commonly associated with HIV/AIDS, with Candidiasis being the most frequent in the oral cavity. Starting from the premise of investigations that report failures in the treatment of Candidiasis, as well as the isolation of non-albicans species as causative agents, the objective of this investigation is to identify the Candida species in lesions clinically diagnosed as oral candidiasis in 46 HIV patients/AIDS, through a qualitative, descriptive, experimental, non-probabilistic and cross-sectional study. With the consent of the patient and the endorsement of the Hospital Board, the stomatological clinical record was drawn up and the sample was collected by scraping the lesion with wooden pallets. In the laboratory, CHROMagarTM Candida plates were inoculated in duplicate and incubated aerobically at 37 °C for 24 to 48 hours. Colonies were selected and confirmatory tests were performed. A predominance of the male gender (80.4%) was observed, with pseudomembranous candidiasis being the most frequent. The presence of Candida was confirmed in 67% of the samples, being C. albicans the species with the highest incidence (86.6%) however; Non-albicans species of great epidemiological interest were identified as they present intrinsic and secondary resistance to antifungal agents.

KEY WORDS (MeSH): HIV, AIDS, mouth, Candida albicans, Candida no albicans, candidiasis.

Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus perteneciente a la familia de los *Lentivirus*, que afecta las células de defensa del organismo alterando de manera negativa su función y en consecuencia produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia"^{1,2}. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es un término que se aplica al estadio más avanzado de la infección por VIH y se encuentra caracterizado por la presencia de diversas infecciones oportunistas o de procesos neoplásicos relacionados con el VIH. Durante su evolución se presentan una serie de complicaciones agudas asociadas a microorganismos patógenos, oportunistas y en algunos casos, microorganismos comensales, que complican el cuadro clínico del paciente. Si la infección por este virus no es tratada y controlada a tiempo, podría conllevar a la muerte^{3,4}.

En los pacientes portadores VIH, la candidiasis constituye un proceso infección frecuente, la cual es asociada a recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de 200cel/µL; la transición de comensal a patógeno oportunista de las levaduras pertenecientes al género *Candida* le permite penetrar los tejidos de la cavidad bucal del hospedero susceptible y diseminarse a los sistemas y órganos del paciente^{5,6}.

Existen más de 150 especies de *Candida*, pero sólo pocas son consideradas patógenas para el hombre. *Candida albicans* es la especie más virulenta y constituye el principal agente etiológico de las infecciones micóticas en el humano. Sin embargo, otras especies de *Candida no albicas* como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* también han sido involucradas en procesos infecciosos de pacientes inmunosuprimidos; lo que ha conllevado a un incremento paulatino de infecciones micóticas en los últimos años^{7,8,9}.

Hasta la fecha se cuenta con pocos estudios microbiológicos realizados a pacientes VIH/SIDA de la población de Mérida. En tal sentido, el objetivo de este trabajo fue identificar las especies de *Candida* involucradas en lesiones diagnosticadas clínicamente como candidiasis bucal en pacientes portadores de VIH que acudieron al Programa Regional de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y VIH/SIDA del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) del Estado Mérida a fin de generar el punto de partida para el desarrollo de investigaciones orientadas a evaluar los perfiles de susceptibilidad a los antimicóticos y el establecimiento de nuevas opciones terapéuticas que le proporcionen una mejor calidad de vida a los pacientes portadores de VIH.

Metodología

Se desarrolló una investigación descriptiva, con un diseño de campo, transeccional y experimental. Se examinó la cavidad bucal de 85 pacientes seropositivos en diferentes estadios de la infección, que acudieron al Programa

Regional de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y VIH/SIDA del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del Estado Mérida durante el primer trimestre de 2017. Solo se excluyeron mujeres embarazadas, quedando la muestra definitiva conformada por 46 pacientes portadores de VIH que presentaban lesiones clínicamente diagnosticadas como Candidiasis bucal. El promedio de edad fue de 32,46 años; de los cuales el 74,11% correspondieron a pacientes del género masculino y el 25,88% a pacientes de género femenino; la mayoría de los pacientes eran procedentes del estado Mérida (76%) ubicándose en segundo lugar los pacientes procedentes del estado Zulia (18%), particularmente de la zona sur del Lago de Maracaibo.

Los datos fueron recolectados mediante la exploración clínica, la entrevista y la observación asistida y plasmados en un instrumento de recolección de datos diseñado para el estudio, tomando como punto de partida las fichas clínicas de las Cátedras de Estomatología y Microbiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes y validado por tres expertos. Esta investigación fue avalada por el Comité de Bioética del IAHULA.

Previo a cualquier procedimiento clínico, se informó al paciente los objetivos, alcances y riesgos del estudio y se procedió a la firma del consentimiento informado. Se realizó el examen clínico estomatológico utilizando el instrumental de diagnóstico (espejo No 5, explorador y pinza algodonera), tanto por observación indirecta como directa de las mucosas del paciente donde se observaron: mucosas en relación al labio inferior y frenillo, mucosas en relación al labio superior y frenillos, reborde alveolar y encías, comisuras derecha e izquierda y zona retrocomisural, dorso y bordes laterales de lengua, cara ventral de lengua, piso de boca y paladar; tomando en cuenta los criterios descritos en la literatura para la clasificación de las diferentes formas clínicas de candidiasis bucal¹º. Paralelamente se realizó el levantamiento de la ficha clínica.

Con una paleta de madera estéril, se recolectó por raspado, una muestra por cada lesión identificada en la cavidad bucal de cada paciente seleccionado, la cual fue colocada dentro de tubos de ensayo estériles y transportados a temperatura ambiente hasta el laboratorio.

En el laboratorio se inocularon las muestras en placas de BBL CHROMagar® Candida, por duplicado y se incubaron en aerobiosis a 37 °C por 48 horas. Transcurrido el tiempo de incubación, se procedió a registrar la identificación preliminar que proporciona el agar cromogénico para cada una de las especies de Candida, de acuerdo con la coloración de las colonias, a saber: C. albicans color verde claro y C. glabrata rosado o malva de claro a oscuro, C. krusei rosado claro a rosa, con un borde blancuzco, C. tropicalis azul grisáceo a azul verdoso o azul metálico. Se seleccionaron no menos de 5 colonias por placa y se sometieron a la prueba de filamentización en agar Harina de Maíz

siguiendo la técnica de Dalmau ⁸, examinándose al microscopio con ayuda de los objetivos de 10X y 40X y registrando la morfología observada.

Todos los aislados obtenidos fueron conservados en agar Sabouraud dextrosa en bisel y forman parte del proyecto de CANDIDIASIS BUCAL EN PACIENTES COMPROMETIDOS SISTÉMICAMENTE adscrito a la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes.

Resultados

Del total de pacientes evaluados estomatológicamente, solo 46 (54,11%) presentaron lesiones bucales clínicas sugestivas de candidiasis, observándose un predominio del género masculino (80,43%), siendo la candidiasis pseudomembranosa el tipo de lesión más frecuente (71,74%) y la lengua el área anatómica más afectada (55%).

Para el estudio microbiológico, se recolectaron un total 62 muestras de la cavidad bucal de los pacientes, una muestra por cada lesión y se procesaron microbiológicamente. Se obtuvo crecimiento de colonias características del género *Cándida* en el 67% de las muestras, siendo importante resaltar que 15 cultivos fueron negativos. La identificación bioquímica suministrada por el CHROMagar® *Candida* y confirmada con la prueba morfológica de filamentización de Dalmaud demostró la presencia 97 aislados fúngicos, 84 identificados como *C. albicans* (86,60%), *C. tropicalis* 8 (8,25%), *C. glabratta* 3 (3,09%), *C. parasilopsis* 1 (1,03%) y *C. krusei* 1 (1,03%).

Discusión

Según ONUSIDA para el año 2017, un total de 36.9 millones de personas que viven con VIH, con una prevalencia del 0,8% y 940 mil de defunciones. Entre las regiones con mayor número de casos se mencionan: África Subsahariana; Asia y el Pacifico; Europa occidental y central junto a América del Norte y América Latina, ocupando el cuarto lugar. Esta última reporta 1.7 millones de casos, con una prevalencia de 0,4% y 41.000 defunciones¹¹.

En Venezuela, la carencia de información estadística actualizada y confiable, limita la posibilidad de realizar un análisis epidemiológico sobre VIH/SIDA, lo que dificulta el manejo de datos reales a efectos de orientar una planificación estratégica para dar respuestas a este problema de salud pública, tal situación ha sido reconocida por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) y la Asociación Venezolana para una Educación Sexual Alternativa (AVESA)¹². Para la fecha solo se cuenta con los datos aportados por ONUSIDA, quienes estimaron que para el año 2012, 110.000 personas de todas las edades vivían con VIH (estimación inferior 74.000 –estimación superior 160.000), cifras que vienen incrementándose de forma significativa desde que se registró el primer caso de VIH/SIDA en 1982 y por otra parte, el Anua-

rio de Mortalidad (2012), afirma que la infección por VIH ocupa el lugar 13 dentro de las 25 primeras causas de mortalidad en el país¹³. En esta investigación se observó una mayor prevalencia de infección en el género masculino, resultados similares fueron encontrados en Cartagena, Colombia, donde de 141 pacientes portadores de VIH un 66,7% pertenecían al género masculino, con un promedio de edad de 36 años¹⁴ y en Chile donde predominó el género masculino en un 78,5% con un promedio de edad fue de 40 años¹⁵. Así mismo en el ámbito nacional, estudios realizados en la ciudad de Valencia estado Carabobo encontraron que de 60 pacientes, un 80% pertenecían al género masculino y 20% al género femenino, con edades comprendidas entre 20 y 60 años con un promedio de 40 años¹⁶, por su parte (AVESA) Acción Ciudadana contra el SIDA ACCSI Aliadas en Cadena, reportan más casos para el género masculino con una tasa de 61,2 por cada 100.000 habitantes¹⁷. Esto permite inferir que el virus de VIH afecta, en mayor proporción, al género masculino, lo que pudiera estar relacionado a las condiciones de vida, ocupación y actividad social, así como los posibles factores de riesgo a los que se encuentran expuestos. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes eran habitantes de la ciudad de Mérida, ciudad ampliamente reconocida como turística y estudiantil, con una población flotante considerable que podría favorecer en gran medida la propagación del virus, a través de sus diferentes vías.

Las manifestaciones bucales en pacientes que viven con el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden ser el primer signo de la enfermedad y hablar del deterioro del sistema inmune. A nivel mundial, se observan en el 70-90 % de los pacientes VIH positivo durante las diferentes etapas de la enfermedad siendo la Candidiasis la lesión más frecuente¹⁸. Desde el punto de vista clínico estomatológico 46 pacientes presentaron lesiones bucales sugestivas de candidiasis, siendo la candidiasis pseudomembranosa el tipo de lesión más frecuente (71,74%) seguida de candidiasis eritematosa (13,04%) y candidiasis multifocal (10,87%). Solo se observó un paciente con candidiasis hiperplásica y uno con queilitis angular. Al evaluar el área anatómica el mayor porcentaje correspondió a la lengua (55%), seguida por la región sublingual (10%); los carrillos y el paladar blando ocuparon el tercer lugar en orden de frecuencia (9%). Es importante destacar que para el momento del examen clínico el 75,76% de los pacientes presentaron una lesión única sugestiva de candidiasis, mientras que un 12,12% presentaron entre 2 lesiones y tres lesiones y sólo 4 pacientes presentaron más de 4 lesiones simultáneas, condición que puede ser debida al estado de inmunosupresión en que se encontraba el paciente; sin embargo, en esta investigación no se tomaron en cuenta análisis que determinaran el estado inmunológico del paciente. Resultados similares encontraron Chorley-Sánchez y Nájera-Ortiz¹⁸ al determinar la frecuencia de lesiones de la cavidad oral en personas portadoras de VIH atendidas en

la unidad médica de la ciudad de Tuxtla (México), en quienes las patologías bucales con mayor frecuencia encontrada fueron las micóticas (89,7%), seguida de las bacterianas (72,4%) y virales (65,5%); las lesiones más frecuentes fueron la candidiasis pseudomembranosa (98,1%), la leucoplasia vellosa (60,3%) y el eritema gingival (56,9%). De la misma manera, Jiménez *et al.*¹⁴, en Colombia reportaron en su grupo de estudio una prevalencia de candidiasis pseudomembranosa del 31,3%. Así como en Chile en 2012 al examinar 29 pacientes, donde de un total de 51 lesiones observadas, 24 correspondieron a candidiasis pseudomembranosa, 23 a candidiasis eritematosa y 4 lesiones asociadas a candidiasis (Quelitis angular) siendo las zonas más afectadas son el área del carrillo, paladar y la lengua^{19,20}.

Generalmente el diagnóstico de cualquiera de las formas de candidiasis bucal se realiza de manera clínica, sin embargo, ha sido documentado que no todas las lesiones diagnosticadas clínicamente como candidiasis, microbiológicamente lo son⁹. Consideración que se hace mucho más importante al analizar la condición de los pacientes VIH/SIDA quienes reciben tratamientos farmacológicos antirretrovirales y profilácticos y por ende se encuentran expuestos a los efectos colaterales propios de cada medicamento. En este estudio solo se logró obtener cultivos positivos en el 67% de las muestras recolectadas luego del diagnóstico clínico, lo que indica que aún existe una sobreestimación del diagnóstico clínico estomatológico de las lesiones al observar un 33% de cultivos negativos. Torrealba et al.9, reportaron resultados similares al obtener un 72% de cultivos negativos en un estudio desarrollado sobre pacientes diabéticos tipo 2 en Mérida Venezuela. De allí que el apoyo del diagnóstico microbiológico evitaría la prescripción de tratamientos antifúngicos innecesarios, reduciendo los efectos colaterales sobre un paciente inmunosuprimido y polimedicado como es el caso del paciente VIH.

A pesar de que *C. albicans* es la especie bucal más prevalente y ampliamente relacionada con infecciones oportunistas, se han logrado aislar en el ser humano cerca de 20 géneros y casi 90 especies de levaduras, muchas de ellas al género *Cándida*, aunque en la boca ocasionalmente se encuentran otras especies de hongos como *Rhodotorula glutinis*y y *Saccharomyces cerevisae*, de las que se desconoce que causen infecciones¹⁰.

Partiendo de 31 cultivos positivos (67%), se seleccionaron 97 aislados fúngicos, con una prevalencia del 86,60% para *C. albicans* lo que ratifica la conclusión ofrecida por numerosas investigaciones al afirmar que *C. albicans* es la especie bucal más prevalente y ampliamente relacionada con infecciones oportunistas con porcentajes de aislamiento que oscilan entre 60% y 90%^{6,9,15}.

Con respecto a las especies no *albicans*, los estudios realizados reportan aislamientos pero no muestran homogeneidad en el orden de prevalencia. En este estudio se identificaron 8 (8,25%) cepas de *C. tropicalis*, 3 (3,09%) ce-

pas de *C. glabratta*, 1 (1,03%) cepa de *C. parasilopsis* y 1 (1,03%) cepa de *C. krusei*. En concordancia con los resultados obtenidos en Carabobo (Venezuela) quienes identificaron 40 (66,66%) cepas de *C. albicans*, 8 (13,33%) cepas de *C. tropicalis*, *C. glabrata* 7 (11,66%) 4 (6,66%) cepas de *C. parapsilosis* y 1 (1,66%) cepas de *C. krusei* En Cali (Colombia) *C. albicans* fue la especie más frecuente, seguida por *C. dubliniensis* y *C. glabrata* 6.

Existe un incremento en la incidencia y severidad de las infecciones oportunistas en especial en pacientes inmunocomprometidos, particularmente las producidas por C. albicans, y otras especies no albicans, ya que la habilidad de estas especies en causar enfermedades infecciosas a los humanos se relaciona enormemente con el estatus inmunológico del hospedero, más que con los factores de virulencia del hongo, relacionados con su dimorfismo, secreción enzimática, cambio de fenotipo, expresión diferencial de genes en respuesta al ambiente, síntesis de adhesinas y su capacidad para formar biopelícula^{21,22}. Por lo tanto, los aislamientos de levaduras en la cavidad oral de pacientes VIH/SIDA y su identificación hasta el nivel de especie, adquiere cada día mayor importancia clínica y epidemiológica, además de permitir el establecimiento formal de programas de vigilancia. La identificación de especies de Candida no albicans como C. tropicalis, C. glabratta, C. parasilopsis y C. krusei debe ser de gran interés epidemiológico debido a que presentan resistencias intrínsecas y secundarias a los antifúngicos utilizados en los tratamientos profilácticos de los pacientes inmunocomprometidos²³.

Conclusiones

Los resultados originados representan una pequeña contribución al estado actual del tema tratado, por lo que se hace indispensable ampliar la muestra poblacional a fin de obtener una visión más cercana al comportamiento global de la población portadora de VIH. Se ratifica la necesidad del fortalecimiento del trabajo transdisciplinario clínico-microbiológico que permitan confirmar la presencia de *Candida* spp. y establecer el tratamiento antifúngico adecuado.

Referencias

- Organización Mundial de la salud (OMS). VIH/SIDA. 2014. Recuperado a partir de: http://www. who.int/topics/hiv_aids/es/
- Chávez-Rodríguez E, Castillo-Moreno R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. MULTIMED [revista en Internet]. 2017; 17(4): [aprox 0 p.]. Disponible en: http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340.
- 3. Bascones A, Serrano C, Campo J. Manifestaciones de virus de la inmunodeficiencia humana en la cavidad bucal. Oral manifestations of HIV Infection. 2003; 120(11): 426-434. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73726-9.
- Abraham Iglesias R, Casanova Sales K, Reyes Desdin NY, Panizo Bruzón SE, Sayas Sánchez E. Modificación del estado de salud bucal en pacientes con VIH/SIDA de un área de salud. Rev.

- electron. Zoilo [Internet]. 2016; 41(2): [aprox. O p.]. Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/652.
- Palacios C, Gómez L, Cardona N. Candidiasis mucocutánea: espectro clínico. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 239-244. Disponible en: https://revistasocolderma.org/articulorevista/candidiasis-mucocutanea-espectro-clinico.
- Castro-Alegría LA, Álvarez-Valle MI, Martínez-Buitrago E. Candida en la cavidad oral de pacientes con VIH en Cali, Colombia: determinación de especies y sensibilidad al fluconazol. latreia [Internet]. 22 de septiembre de 2015; 28(4): 368-377. Disponible en: https://revistas. udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/20573.
- Ugalde C. Prevalencia de especies de Candida oral en pacientes Diabéticos tipo 2. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Granada, España; 2008.
- Guilarte C, Pardi G. Pruebas para identificar especies de Candida en cavidad bucal. Acta Odontológica Venezolana. 2009, 47(3): Obtenible en: https://www.actaodontologica.com/ ediciones/2009/3/art-27/.
- Torrealba Camacho BN, Vielma Rojas ET, Salas Osorio EJ, Carrero Sulbarán S del C, Martínez Amaya CA, Moreno Mercado JA, Varela Rangel YY, Jiménez Medina M. Especies de Candida asociadas a lesiones bucales en pacientes con diabetes tipo 2. Rev. Soc. Ven. Microbiol. [Internet]. 2016; 36(2): 58-62. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_ arttext&pid=S1315-25562016000200006&Ing=es.
- Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. Av Odontoestomatol [Internet]. 2015; 31(3): 135-148. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300004&lng=es. http://dx.doi.org/10.4321/S0213-128520150003000044.
- ONUSIDA. Estadísticas Globales. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.unaids.org/ es/resources/fact-sheet. Consultado: 10 de enero de 2019.
- Barrera Espina RR, Pérez Navarro S, Guevara M. Infección por virus de inmunodeficiencia humana. Estado Táchira, Venezuela. Periodo 2011-2015. Comunidad y Salud [Internet]. 2017; 15 (2): 68-77. Recuperado de: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375754623009.
- 13. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuarios de Mortalidad 2011 2012. República Bolivariana de Venezuela. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index. php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuariosde-mortalidad&Itemid=915. Consultado: 20 de Febrero de 2016.
- 14. Jiménez Malagón MC, Harris Ricardo J, Palomino Rossi W, Díaz Caballero AJ, Puello del Río E. Manifestaciones orales en pacientes VIH/SIDA asociadas a tratamiento antirretroviral y el estado inmunológico en dos fundaciones de la ciudad de Cartagena. Av Odontoestomatol [Internet]. 2012; 28(4):181-189.Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852012000400003&Ing=es.
- Gallardo-Rosales R, Castillo-Torres K, Alegría-Conejeros P, Blackburn-Tapia E. Manifestaciones Orales en pacientes VIH/SIDA del Hospital Base de Valdivia en Chile. Rev. CES Odont 2016; 29(2): 12-19. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v29n2/v29n2aO3.pdf.
- Castrillo S, Castrillo M, Álvarez M, Castrillo N. Especies de Candida en pacientes VIH/SIDA con Candidiasis Orofaringea. Acta Odontológica Venezolana. 2012;50(3):1-6. Obtenible en: https://www.actaodontologica.com/ediciones/2012/3/art-5/.
- 17. AVESA-ACCSI-aliadas en cadena. Estudio sobre las condiciones legislativas, institucionales y sociales para el reconocimiento, protección y ejercicio de Los Derechos y la Salud Sexual y Reproductiva en Venezuela. Marzo 2015 [Documento en línea]. Disponible en: http://aliadasencadena.org/wp-content/uploads/2012/09/DSSR-en-Venezuela-_Tomo-1.-Reconocimiento-de-los-Derechos-Sexuales-y-Derechos-Reproductivos.pdf. Consultado: 11 de enero de 2019.
- Chorley-Sánchez J, Nájera-Ortiz J. Lesiones en cavidad oral en pacientes con VIH en un estado del sur de México Odontol. Sanmarquina 2019; 22(1): 13-18. Disponible en: http://dx.doi. org/10.15381/os.v22i1.15857

- Brevis P, Coronad C, Cantín M, Abaca P. Distribución de lesiones bucales producidas por Candida albicans en pacientes VIH/SIDA. Boletín Micológico 2012; 27(1): 24-28. DOI: 10.22370/ bolmicol.2012.271.892.
- Rodríguez M, Fernández Ortega L, García García B. Manifestaciones orales en los pacientes con VIH-SIDA. Revista europea de estomatología. Publicado el: 08/01/2015 10:34:30. Disponible en: http://www.redoe.com/ver.php?id=164.
- 21. Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarennes C. Factores de virulencia en *Candida* sp. Dermatología Rev Mex 2005; 49: 12-27. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2005/rmd051c.pdf.
- 22. Palacio A, Alhambra A, Cuetara S. Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación. Rev Iberoam Micol 2006; 23(1): 29-31. Disponible en: http://www.reviberoammicol.com/2006-23/029031.pdf.
- 23. Varela Rangel YY. Colonización de especies de Candida en pacientes pediátricos oncológicos recluidos en el IAHULA [Trabajo Especial de grado para optar al título de Licenciado en Bioanálisis]. Universidad de Los Andes. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Mérida, Venezuela 2010.