

Recuento de linfocitos CD4, carga viral y colonización oral por *Candida* en personas viviendo con VIH/SIDA

CD4 lymphocyte count, viral load and oral *Candida* colonization in people living with HIV/AIDS

Esperanza Gissela Vargas-Díaz^{1,2,a}, Graciela Albino-Cornejo^{1,b}, Hans Ramón Quiroz-Ruiz^{1,2,c}

Resumen

Objetivos: determinar la correlación entre el recuento de CD4, carga viral y la colonización oral por *Candida* en personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) que reciben terapia antirretroviral (TAR). **Métodos:** se realizó un estudio transversal correlacional con 35 participantes que recibían tratamiento antirretroviral. Mediante citometría de flujo se determinó el recuento de CD4; la carga viral se determinó mediante RT-PCRq y la confirmación de colonización oral se realizó mediante aislamiento de *Candida* spp. **Resultados:** el recuento de CD4 se correlacionó significativamente de manera inversa con la carga viral (rho de Spearman = -0,457, p=0,006; Kendall Tau-b= -0,306, p=0,012) y con la colonización oral por *Candida* (rho de Spearman = -0,442, p=0,008; Kendall Tau-b= -0,366, p=0,010), no se encontró significancia estadística entre la carga viral y colonización (p>0,05). **Conclusiones:** En las PVVS que reciben TAR, los recuentos bajos de CD4 se relacionan con mayor colonización oral por *Candida*, no se encontró asociación de dicha colonización con la carga viral.

Palabras claves: VIH, recuento de linfocito CD4, carga viral, candidiasis bucal.

Abstract

Objectives: to determine the correlation between CD4 count, viral load, and oral *Candida* colonization in people living with HIV/AIDS (PLWHA) receiving antiretroviral therapy (ART). **Methods:** a correlational cross-sectional study was conducted with 35 participants receiving antiretroviral treatment. Using flow cytometry, the CD4 count was determined; the viral load was determined by RT-PCRq and confirmation of oral colonization was made by isolating *Candida* spp. **Results:** CD4 count was significantly inversely correlated with viral load (Spearman's rho = -0.457, p=0.006; Kendall Tau-b= -0.306, p=0.012) and with oral *Candida* colonization (Spearman's rho = -0.442, p=0.008; Kendall Tau-b= -0.366, p=0.010), no statistical significance was found between viral load and colonization (p>0.05). **Conclusions:** in PLWHA receiving ART, low CD4 counts are associated with greater oral colonization by *Candida*; no association of said colonization with viral load was found.

Keywords: HIV, CD4 lymphocyte Count, viral load, oral candidiasis.

El VIH sigue siendo una epidemia preocupante a nivel mundial en términos de salud pública. ONUSIDA, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, ha estimado que hay 37,7 millones de personas que viven con VIH/SIDA (PVVS) en todo el mundo, de las cuales 2,1 millones se encuentran en América Latina¹. y 143 732 casos en el Perú, asimismo en la Región peruana de Cajamarca en los últimos cinco años (2017 - 2021) las tasas de VIH no han superado los 5 casos por cada 100 000 hab².

El virus del VIH ataca a los linfocitos CD4 provocando una grave inmunodeficiencia a causa de la muerte de este tipo de células en la persona infectada, quedando susceptible a infecciones oportunistas, se ha descrito que recuentos de CD4 menores a 200 células/uL es criterio para diagnóstico de SIDA³; no obstante en las PVVS con recuentos CD4 elevados aún persiste dicho riesgo, siendo propensas a distintas infecciones bacterianas, virales, por protozoarios

y desde luego infecciones fúngicas, destacando en este último grupo infecciones por *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporidiosis*, *Pneumocystis jirovecii* y *Candida*⁴.

Por otra parte, si bien es cierto que el recuento de CD4 brinda información sobre la fortaleza del sistema inmunológico, este recuento no informa sobre la actividad viral del VIH en el organismo, para lo cual se realiza la determinación de carga viral (CV)⁵, es así que conocer los valores de CD4 y CV en las PVVS es importante para entender qué tipo de infección oportunista se puede estar presentando³; además ambas pruebas son importantes para la evaluación y seguimiento del paciente con tratamiento antirretroviral (TAR).

Se ha descrito que la mayoría de las PVVS desarrollan lesiones orales asociadas a *Candida* spp, género que usualmente es un comensal en esta cavidad, pero que en estas personas pueden asumir características patogénicas^{6,7}, asimismo la candidiasis oral es una de las lesiones más comunes asociadas a VIH⁸, algunos estudios sugieren la existencia de correlación entre lesiones bucales y los parámetros de laboratorio como CD4 y CV⁹, no obstante solo pocos estudios se han centrado en el análisis de la correlación de CV con la presencia de candidiasis oral¹⁰; asimismo estas lesiones orales afectan significativamente la calidad de vida

¹Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú. ²Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública, Dirección Regional de Salud Cajamarca, Cajamarca, Perú. ³Maestra en Ciencias con Mención en Microbiología; Bióloga Microbióloga. <https://orcid.org/0000-0001-7136-3499>

⁴Doctora en Ciencias; Bióloga Microbióloga. <https://orcid.org/0000-0002-3229-1688>

⁵Maestro en Salud Pública; Especialista en Genética y Biología Molecular; Biólogo Microbiólogo. <https://orcid.org/0000-0002-8482-8328>

*Correspondencia a: Esperanza Gissela Vargas-Díaz

Correo electrónico: gjs15diaz26@hotmail.com

Recibido el 28 de enero de 2023. Aceptado 22 de marzo de 2023.

de las PVVS¹¹, debilitando la salud general constituyendo un peor pronóstico de la enfermedad⁹; además se ha descrito que la prevalencia de candidiasis oral en pacientes con TAR podría indicar fracaso de tratamiento, por lo que se ha recomendado la realización de más estudios para establecer correlaciones entre la presencia de candidiasis oral en PVVS con factores pronósticos⁷ como los valores de CD4 y CV; no obstante, la asociación de la colonización oral por *Candida* con los marcadores de inmunodeficiencia y VIH aún no está del todo clara¹².

Por lo descrito anteriormente es importante indicar que en la región de Cajamarca no existen estudios que aborden esta realidad, no se cuenta con estudios que proporcionen datos de distribución de especies ni la relación de colonización oral por *Candida* con la CV y el estado inmune de las PVVS. Este estudio tuvo como objetivo conocer la correlación entre el recuento de linfocitos CD4, carga viral y su relación con la colonización oral por *Candida* en PVVS que recibían TAR y que fueron atendidas en el Laboratorio Regional de Salud Pública de Cajamarca (LRSP).

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo transeccional correlacional realizado en el LRSP. La población accesible estuvo conformada por 45 casos de VIH confirmados por inmunoblot, PCR o por IFI, recibiendo TAR y legalmente mayores de edad.

No fueron incluidos en el estudio aquellos que declararon uso de antimicóticos, aquellas personas que recibían tratamiento para trastornos metabólicos o bioquímicos graves, así como aquellos que toman antibióticos, citostáticos o corticosteroides al mismo tiempo, fueron excluidos también aquellos con uso de prótesis dentales acrílicas y con diabetes mellitus por ser factores que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar candidiasis. Finalmente se incluyeron en el estudio 35 pacientes, se llenó una ficha epidemiológica.

Por cada paciente se obtuvo dos tubos de sangre total con EDTA para el recuento de CD4 y CV, además, para analizar la presencia de *Candida spp.* se tomaron muestras mediante hisopado de la cavidad bucal (tomando muestras del dorso de la lengua, paladar y mucosa vestibular), después de haber realizado un enjuague con agua previo. Las muestras se trasladaron al instante a laboratorios de inmunoserología y microbiología del LRSP. El recuento de CD4 se realizó mediante citometría de flujo utilizando el sistema BD FACSVia™ (BD Biosciences) siguiendo las recomendaciones del fabricante; los recuentos de CD4 se clasificaron en tres categorías según el sistema de clasificación revisado de los CDC establecidas previamente¹³: mayores iguales a 500 células/ μ L; en el rango de 200-499 células/ μ L; y menores a 200 células/ μ L. La determinación de la CV se realizó mediante RT-qPCR en laboratorios del Instituto Nacional de Salud de Perú; la carga viral se clasificó en dos categorías: mayores iguales a $\geq 10\,000$ copias/mL y menores a 10 000 copias/mL.

La confirmación de colonización oral por *Candida* se realizó mediante la identificación de *Candida spp* y se realizó

de acuerdo al manual para identificación de principales hongos oportunistas del ministerio de salud de Perú¹⁴, se realizó observación directa al microscopio con lactofenol y con solución salina fisiológica para buscar levaduras de 3-7 μ m de diámetro, y estructuras propias como blastoconidias y pseudomicelio. La siembra primaria se realizó en Agar Sabouraud Dextrosa (ASD) y en placa de medio CHROMagar™ *Candida*, incubándose a 37°C durante 48 horas. Las colonias presuntivas fueron aisladas nuevamente en tubos con ASD para proceder con la identificación fenotípica mediante asimilación de carbohidratos.

Análisis estadístico: el software estadístico usado fue SPSS versión 22,0. Para establecer asociación de los parámetros con la colonización oral por *Candida* se aplicó el estadístico de prueba de Kruskal Wallis. Las correlaciones entre el recuento de CD4, CV y colonización oral por *Candida* se establecieron utilizando Tau b de Kendall y Rho de Spearman considerándose significancia estadística con un valor $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: el estudio se enmarcó dentro de las acciones de vigilancia de salud el cual incluye monitoreo de CD4 y carga viral en PVVS que reciben TAR. Los participantes firmaron voluntariamente un consentimiento informado

Toda información obtenida se consideró como confidencial en toda la etapa de la investigación. Los aspectos éticos fueron evaluados por el Área de Investigación en Salud de DIRESA Cajamarca.

Resultados

De las 35 PVVS incluidas en el estudio, de las cuales el 71,40% (25) fueron hombres y 28,60% (10) mujeres, siendo la edad media 36,51 años, el grupo de edad con más frecuencia de afectados correspondió al de 35 a 64 años con 20 PVVS (57,14%). En cuanto al recuento CD4, 45,71% (16) PVVS

Tabla 1. Características principales de las PVVS incluidas en el estudio.

Característica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	25	71.40
Femenino	10	28.60
Edad		
15-19 años	1	2.86
20 - 24 años	6	17.14
25 - 34 años	8	22.86
35 - 64 años	20	57.14
Recuento de Linfocitos T CD4		
≥ 500 células	9	25.71
200 a 499 células	16	45.71
≤ 200 células	10	28.57
Carga viral		
$\geq 10\,000$ copias	10	28.58
$\leq 10\,000$ copias	25	71.42
Aislamiento de <i>Candida sp</i>		
Cultivo negativo	18	51.40
Cultivo positivo	17	48.60

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Correlación entre el recuento de CD4 y la carga viral.

Recuento de CD4 (células/uL)	Carga viral (copias/mL)		Estadístico de prueba		
	≥ 10 000	≤ 10 000	Prueba de Kruskal Wallis	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
≥ 500	1	8	H (1) = 5.138	-0,306*	-0,457**
200 a 499	3	13	p = 0.023	p=0.012	p=0.006
≤ 200	6	4			
N	35				

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).
Fuente: Elaboración propia

**La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

tuvieron recuentos de CD4 entre 200 a 499 células, 28.57% (10) presentaron recuentos inferiores a 200 células y en el 25,71% (9) obtuvieron recuentos superiores a 500 células; respecto a la CV el 71,42% (25) tuvieron menor a 10 000 copias y el 28,58% (10) mayor igual a 10 000 copias. Asimismo 48,60% (17) fueron positivas a *Candida spp* (Tabla 1).

Al contrastar el recuento de CD4 con los niveles de carga viral se encontró correlación significativa inversa entre ambas variables (rho de Spearman = -0,457, p=0,006; Kendall Tau-b= -0,306, p=0,012), esto indica que a niveles bajos de CD4 la CV aumenta. (Tabla 2).

El 94,1% (16) de los aislamientos correspondieron a *Candida albicans* y 5,9%¹ correspondió a *Candida parapsilosis*, ubicadas mayoritariamente en PVVS con menores recuentos de CD4; la prueba estadística de Kruskal Wallis [H(1)= 6,627, p=0,010] indicó que los niveles de CD4 influyen significativamente en la colonización oral por *Candida*, existiendo correlación significativa inversa (rho de Spearman = -0,442, p=0,008; Kendall Tau-b= -0,366, p=0,010), lo cual demuestra que recuentos bajos de CD4 se relacionan con aparición de dicha colonización. Respecto a la categorización de carga viral, la prueba estadística de Kruskal Wallis [H (1)

= 0,400, p = 0,842] no mostró asociación significativa de esta variable respecto a la colonización oral por *Candida* (Tabla 3).

Discusión

La candidiasis orofaríngea es una infección fúngica oportunista muy común en PVVS y afecta casi al 90% de estos pacientes, siendo la colonización oral por *Candida sp.* significativamente mayor en PVVS en comparación de otros grupos de riesgo¹², además la evidencia muestra que esta colonización predispone a una infección pudiendo posteriormente provocar lesiones orales e incluso convertirse en una fuente de infecciones diseminadas^{6,12}.

En la presente investigación describimos inicialmente las características de las PVVS que recibían TAR y que se realizaron sus exámenes laboratoriales de recuento de CD4 y CV en el LRSP, las frecuencias muestran que el mayor porcentaje de infectados fueron hombres y que la edad media fue 36 años, concordando con datos reportados previamente^{9,10,15}, además en Perú se estima que de cada 10 personas infectadas con VIH, 8 son hombres¹⁶. Respecto a los recuentos de CD4 se encontró una mayor frecuencia de PVVS inmunodeficientes levemente, seguido por el grupo

Tabla 3. Correlación entre recuento de CD4, Carga viral y colonización oral por *Candida*

Prueba de laboratorio	Colonización oral		Estadístico de prueba		
	Cultivo negativo	Cultivo positivo*	Prueba de Kruskal Wallis	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Recuento de CD4 (células/uL)					
≥ 500	1	2	H (1) = 6.627	-0,366**	-0,442***
200 a 499	9	7	p = 0.010	p=0.010	p=0.008
≤ 200	8	8			
Carga viral (copias/mL)					
≥ 10 000	6	4	H (1) =0.400,	0.290	0.342
≤ 10 000	12	13	p= 0.842	p=0.842	p=0.845
N	35				

*Se aislaron *C. albicans* y *C. parapsilosis*;

**La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

***La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Fuente: Elaboración propia

con inmunodeficiencia grave; la literatura describe como inmunodeficientes leves a los comprendidos en el recuento de 200 a 500 células/ μ L, mientras que son inmunodeficientes graves aquellos que presentan niveles de CD4 menores a 200 células/ μ L¹⁵, asimismo el mayor porcentaje de participantes tuvieron CV inferior a 10 000 copias/mL.

En cuanto a la colonización oral se encontró que el 48,60% de las PVVS fueron positivas a *Candida spp*, datos concordantes con los obtenidos por Aboualigalehdari et al.¹⁷ quienes encontraron que 43,8% de PVVS estaban colonizadas por *Candida*, sin embargo, las prevalencias de este género en cavidad oral oscila entre el 20% a 70% en pacientes infectados por el VIH^{6,18}, llegando incluso hasta un 82,8%¹²; se encontró también que los casos con colonización oral por *Candida* predominaron en el grupo con carga viral \leq 10 000 copias/mL y en aquellos con bajos recuentos de CD4 ($<$ 200 células/ μ L), este mismo hallazgo respecto a CD4 fue reportado previamente⁶; además en este estudio se aisló predominantemente la especie *C. albicans* y un muy bajo porcentaje *C. parapsilosis*, esto coincide con la literatura la cual indica que *C. albicans* se aísla frecuentemente en estos pacientes^{12,15,18}, es pertinente indicar que el aislamiento de *C. parapsilosis* no es un evento raro pues en otros estudios se han aislado otras especies de *Candida* incluyendo *C. parapsilosis* relacionada a colonización oral en PVVS¹⁷, aunque con una prevalencia baja, *C. parapsilosis* cobra notoriedad pues es considerada un patógeno emergente asociado a distintas manifestaciones clínicas incluyendo infecciones sistémicas que constituyen un riesgo para la vida del paciente y cuyo incremento se ha evidenciado en los últimos años en Latinoamérica¹⁹.

Respecto al estado inmunológico del paciente asociado a la carga viral la evidencia disponible indica que la disminución en el recuento de CD4 está fuertemente asociado con una carga viral alta¹⁵, coincidiendo con los resultados mostrados en el presente estudio, donde también se encontró correlación significativa inversa del recuento de CD4 con la carga viral. De igual manera se encontró que los recuentos de CD4 se correlacionaron moderadamente de manera inversa con la colonización oral por *Candida*. Otros estudios muestran resultados similares⁶, incluso una correlación fuerte entre bajos recuentos de CD4 ($<$ 200/ μ L) y colonización oral por *Candida*, llegando a establecer que PVVS con bajos recuentos

de CD4 tienen una probabilidad cinco veces mayor de ser colonizadas por *Candida spp*¹⁷; en esa misma línea, como ya se ha descrito, la colonización oral por *Candida* favorece una infección y lesiones orofaríngeas, existiendo evidencia significativa que estos recuentos bajos de CD4 influyen también en una mayor incidencia de lesiones y gravedad de estas en la cavidad oral^{15,20}; es decir hay evidencia para indicar que mientras más bajos son los niveles de CD4 existe mayor frecuencia de colonización por *Candida*, no obstante algunos investigadores encontraron resultados distintos^{12,21}.

En este estudio no se evidenció asociación entre carga viral y la colonización oral por *Candida*, aunque esto aparentemente podría parecer contradictorio, lo cierto es que otros investigadores obtuvieron los mismos resultados^{6,7}, en este punto es necesario mencionar que la carga viral alta se asocia, pero a lesiones por candidiasis orofaríngea y otro tipo de lesiones orales^{9,22}, una posible explicación a esto se relaciona que todos los participantes en este estudio recibían TAR y se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa administrados en el TAR reducen la aparición de candidiasis, es decir inhiben de manera directa la aspartil proteasa de *Candida spp*^{12,18}, además las PVVS que reciben TAR tienen mayor prevalencia de colonización oral por *Candida* pero menor prevalencia de lesiones comparados con los que no reciben TAR, esto es importante porque la administración de TAR previene que los pacientes colonizados desarrollen manifestaciones clínicas de enfermedad por candidiasis^{21,23}.

Las limitaciones del estudio podrían relacionarse con la representatividad de la muestra, debido a que esta estuvo conformada por pocos participantes. Otra limitación se relaciona a que todos los participantes del estudio recibían TAR y por ende estos hallazgos no incluyen al grupo de PVVS que no reciben TAR.

Se concluye que en PVVS que reciben TAR, la especie predominante en la colonización oral por *Candida* fue *C. albicans*; asimismo en recuentos bajos de linfocitos CD4 se espera mayor colonización oral por *Candida*, no se encontró asociación de dicha colonización con la carga viral.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). Estadísticas mundiales sobre el VIH. 2021. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf [citado el 28 de Noviembre de 2022]
- Ministerio de Salud del Perú. Situación Epidemiológica del VIH-SIDA en el Perú. Lima: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2021. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2021/setiembre.pdf [citado el 28 de

- noviembre de 2022]
- Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725978/> [citado el 21 de noviembre de 2022]
- Justiz Vaillant AA, Naik R. HIV-1 Associated Opportunistic Infections. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969609/> [citado el 27 de noviembre de 2022]

- Renju J, Rice B, Songo J, Hassan F, Chimukuche RS, McLean E, et al. Influence of evolving HIV treatment guidance on CD4 counts and viral load monitoring: A mixed-methods study in three African countries. *Glob Public Health*. 2021;16(2):288-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17441692.2020.1805785>.
- Lourenço AG, Rodrigues Alves Ribeiro AE, Nakao C, Frago Motta AC, Antonio LGL,

- Machado AA, et al. Oral *Candida* spp carriage and periodontal diseases in HIV-infected patients in Ribeirão Preto, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e29. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759029>
7. Shekatkar M, Kheur S, Gupta AA, Arora A, Raj AT, Patil S, et al. Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *Dis Mon*. 2021;67(9):101169. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101169>
8. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci*. 2011;53(2):203-11. Disponible en: <https://doi.org/10.2334/josnusd.53.203>
9. Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 ;11(1):E33-9. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388291/> [citado el 10 de junio de 2022]
10. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(1):5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.310102.x>
11. Harris Ricardo J, Herrera Herrera A. Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. *Rev Cubana Estomatol*. 2016;53(1): 11-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000100003&lng=es [citado el 26 de noviembre de 2022]
12. Erköse G, Erturan Z. Oral *Candida* colonization of human immunodeficiency virus infected subjects in Turkey and its relation with viral load and CD4+ T-lymphocyte count. *Mycoses*. 2007;50(6):485-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01393.x>
13. Bhardwaj S, Almaeen A, Ahmed Wani F, Thirunavukkarasu A. Hematologic derangements in HIV/AIDS patients and their relationship with the CD4 counts: a cross-sectional study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(4):756-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191136/> [citado el 29 de noviembre de 2022]
14. Ministerio de Salud del Perú. Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2007. Disponible en: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/SALUD_PUBLICA/NOR_TEC/44.pdf [citado el 24 de noviembre de 2022]
15. Berberi A, Aoun G. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus in 75 adult patients: a clinical study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(6):388-94. Disponible en: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.6.388>
16. Ministerio de Salud del Perú. En el Perú cerca de 16,250 personas viven con VIH sin saberlo. 2017. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/13045-en-el-peru-cerca-de-16-250-personas-viven-con-vih-sin-saberlo> [citado el 10 de noviembre de 2022]
17. Aboualigalehdari E, Tahmasebi Birgani M, Fatahinia M, Hosseinzadeh M. Oral colonization by *Candida* species and associated factors in HIV-infected patients in Ahvaz, southwest Iran. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020033. Disponible en: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020033>
18. Goulart LS, Souza WWR, Vieira CA, Lima JS, Olinda RA, Aratijo C. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(3):eAO4224. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4224>
19. Trevino-Rangel R, González-González J, Garza-González E, González GM. *Candida* parapsilosis, una amenaza desafiante. *Medicina Universitaria*. 2012;14(56):157-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579612676659> [citado el 01 de noviembre de 2022]
20. Shu W, Li C, Du F, Bai J, Duan K. A real-world, cross sectional study of oral lesions and their association with CD4 cell counts and HIV viral load in Yunnan, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22416. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022416>
21. Perla N, Kumar S, Jadhav A, Bhalinge P, Dadpe M, Acharya S. Quantification of Oral Candidal Carriage Rate and Prevalence of Oral Candidal Species in HIV Patients with and Without Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Microsc Ultrastruct*. 2021;9(4):145-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8751674/>
22. Mercante DE, Leigh JE, Lilly EA, McNulty K, Fidel PL Jr. Assessment of the association between HIV viral load and CD4 cell count on the occurrence of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5):578-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000225011.76439.99>
23. Abullais SS, Perla N, Shamsudeen SM, Yahya AlShahrani M, Ahmad I, Baba SM, et al. Association of oral candidal carriage, candidal density and CD4 count among normal, HIV patients with HAART and without HAART. *Journal of King Saud University-Science*. 2022;34(4):102010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102010>