



REVISIÓN SISTEMÁTICA: LESIONES POR *CANDIDA ALBICANS* EN  
MUCOSA ORAL Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

Trabajo de  
investigación requisito  
para optar al Título de  
Cirujano Dentista

**Alumnos:** M<sup>a</sup> Trinidad Arancibia Orrego  
Gianina Casanova  
Miranda M<sup>a</sup> José  
Morales Madariaga

**Docente Guía:** Prof. Dr. Alfredo Cueto Urbina  
Cátedra de Salud Pública

Valparaíso - Chile 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos dar un profundo agradecimiento a nuestras familias, que han sido un apoyo fundamental para poder llevar a cabo este trabajo, y que han estado presentes desde el primer día, dándonos aliento cada vez que lo necesitábamos.

Agradecer además a nuestro profesor tutor, Dr. Alfredo Cueto, quien nos orientó y direccionó en el desarrollo de nuestra investigación. Además, a la Dra. Karina Cordero, quien aceptó ser nuestra docente informante y nos entregó excelentes correcciones para poder mejorar nuestro trabajo.

Así mismo, un reconocimiento especial a cada ser querido que de alguna manera u otra, formó parte de nuestro proceso e hicieron posible, nuestro tan anhelado egreso como alumnas de pregrado.

Por último, un reconocimiento póstumo a Ricardo Escalante “El Rifa”, quien desde el primer año, estuvo presente para entregar apoyo incondicional, dispuesto a ayudar al que lo necesitara sin esperar nada a cambio. Lo recordaremos siempre con una sonrisa. Q.E.P.D.

## INDICE

1. Resumen	
2. Introducción .....	Pág. 1
3. Marco teórico	
3.1 Generalidades de la <i>Candida spp.</i> .....	Pág.2
3.2.Etiopatogenia.....	Pág.2
3.3.Epidemiología.....	Pág.4
3.4. Manifestaciones orales.....	Pág.5
3.4.1 Lesiones blancas.....	Pág.6
3.4.2 Lesiones eritematosas.....	Pág.7
3.4.3 otras variantes .....	Pág.10
3.5. Diagnóstico.....	Pág.11
3.6. Tratamiento.....	Pág.13
3.7. Generalidades de la enfermedad renal.....	Pág.14
3.8. Etiopatogenia.....	Pág.14
3.9 Epidemiología.....	Pág.16
3.10. Clasificación enfermedad renal.....	Pág.16
3.11. Tipos de tratamiento.....	Pág.19
3.11.1 Hemodiálisis.....	Pág.20
3.11.2 Diálisis peritoneal .....	Pág.20
3.11.3 Trasplante.....	Pág.21
3.12 Relación <i>Candida</i> con Enfermedad Renal Crónica Terminal...	Pág.21
4. Objetivos generales y específicos.....	Pág. 24
5. Materiales y Métodos .....	Pág.25
6. Resultados .....	Pág. 30
7. Discusión .....	Pág. 45
8. Conclusión .....	Pág. 55
9. Referencias Bibliográficas .....	Pág. 57

## RESUMEN

La *Candida albicans* es la especie de *Candida* más común encontrada en individuos sanos, basta un desequilibrio en el sistema inmune para que esta se manifieste de manera patológica en la mucosa, como es en el caso de pacientes con Enfermedad Renal Crónica. El objetivo de esta investigación es relacionar la presencia de lesiones en la mucosa oral por *Candida albicans* en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), en tratamientos de diálisis o trasplantados. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Pubmed, Web of Science, Wiley online library y Elsevier, limitada desde el 2010 al 2020. Se incluyeron estudios en inglés y español con al menos 2 poblaciones comparadas, una de ellas siendo un grupo control sin Enfermedad Renal Crónica Terminal y otra de pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal que presentaran lesiones por candidiasis. Se seleccionaron 7 estudios, correspondientes 4 estudios transversales y 3 de caso y control. Los tres investigadores de forma independiente realizaron la evaluación de calidad y sesgo de los estudios seleccionados. Respecto a la prevalencia de lesiones por candidiasis oral en pacientes en tratamiento bajo las distintas modalidades de sustitución renal, se determinó una prevalencia de 14,37% en trasplantado, 10,8% en hemodializados y 6,63% en grupo control. La mayor prevalencia de lesiones en mucosa oral por candidiasis en trasplantados se debe al uso de inmunosupresores y a la hiposialia, y en hemodializados es debido al estrés, mala higiene, hiposialia, sumado a otros factores como uso de prótesis removible, edad y diabetes.

**Palabras clave:** Dialysis, “Renal transplant”, “Oral candida”

## INTRODUCCIÓN

La *Candida albicans* es la especie de *Candida* más común encontrada en individuos sanos, la cual se ha podido aislar en más del 90% de muestras de mucosa oral <sup>1</sup>. La presentación clínica de la *Candida* es principalmente a nivel de mucosa bucal, la cual se denomina candidiasis oral <sup>1</sup>. Este agente fúngico es parte normal de la microbiota del ser humano, sin embargo, basta un desequilibrio en el sistema inmune para que este se manifieste de manera patológica en la mucosa, como es en el caso de pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) <sup>2</sup>.

La ERC es considerada un problema de salud cada vez mayor a nivel mundial debido al aumento de su prevalencia, su alta morbilidad y mortalidad.<sup>3</sup> Esta patología se define como una destrucción progresiva del riñón, alterando su función normal.<sup>4</sup> La Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) es la última etapa irreversible en la historia natural de la ERC, requiriendo de tratamiento de sustitución renal por diálisis o trasplante, acompañada de tratamiento farmacológico de por vida <sup>5,6</sup>.

La candidiasis oral es la infección fúngica más reportada en pacientes con ERC, con frecuencias que varían del 5,7% al 32%.<sup>7,8</sup> Se observa que gran parte de los estudios en salud oral se enfocan en otras alteraciones sistémicas, en la prevalencia de caries dental y enfermedad periodontal, analizando en menor medida las lesiones en mucosa oral por *Candida albicans* en estos pacientes.<sup>7,9</sup> En la literatura actual, no se encuentra clara la relación existente entre el estado de salud oral y la modalidad de diálisis, dejando un vacío de información para futuras investigaciones.

A través de esta revisión sistemática se buscará actualizar la literatura actual dando respuesta a la pregunta de investigación: “En pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal bajo tratamiento de diálisis o trasplantados, ¿existe una mayor presencia de lesiones en la mucosa oral por *Candida albicans* en comparación a un grupo control?”

## MARCO TEÓRICO

### 3.1 Generalidades de la *Candida spp.*

La *Candida* es la especie de hongo comensal más común que se describe en el organismo.<sup>9,10</sup> Cerca del 24 al 70% de los humanos hospeda especies de *Candida spp.* en distintas zonas del cuerpo, como la piel, mucosa gastrointestinal, mucosa vaginal y mucosa oral.<sup>9,11</sup> Incluso se ha sugerido que la *Candida spp.* se encuentra presente en la mucosa bucal de todas las personas.<sup>10</sup>

La *Candida albicans* puede presentarse de distintas formas morfológicamente, incluyendo formas de levadura, pseudohifas, o hifas verdaderas, las que serán importantes durante la infección.<sup>11</sup> Sin embargo, cuando se presenta en forma de levadura, se ha estudiado que, al propagarse por vía sanguínea, produce una mayor diseminación de la infección.<sup>11</sup>

### 3.2 Etiopatogenia de candidiasis

Las especies de *Candida* viven generalmente de manera comensal en la mucosa oral de un individuo, pero si las condiciones cambian a un ambiente que favorezca la proliferación de esta, ocurrirá un efecto patógeno entre huésped y *Candida spp.*, describiendo esta infección como candidosis o candidiasis.<sup>10,12</sup> Los factores que favorecen esta infección pueden ser locales o sistémicos.<sup>13</sup>

Dentro de los factores locales se pueden incluir: uso de prótesis, uso de inhaladores con corticosteroides, hiposialia y dieta rica en carbohidratos.<sup>1,10,14</sup> Como factores sistémicos predisponentes se describen: 1) estados de inmunosupresión como: Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH), leucemia, malnutrición; 2) inmunidad disminuida secundaria a la edad; 3) disfunciones endocrinas como diabetes; 4) quimioterapia; 5) radioterapia; 6) uso de corticoides sistémicos; 7) medicamentos inmunomoduladores; 8) medicamentos xerogénicos; 9) antimicrobianos de amplio espectro, 10) insuficiencia renal, 11)

hemodiálisis<sup>1,10,13-18</sup>, Además, se ha descrito últimamente la psoriasis como otro factor predisponente para el desarrollo de candidiasis oral.<sup>12</sup>

La invasión de la *Candida albicans* se puede dividir en 4 fases: la colonización, la infección superficial, infección profunda e infección sistémica.<sup>13,14</sup> La colonización es la etapa inicial, en que la *Candida albicans* vive como un organismo comensal con la microflora, en la superficie de la membrana bucal, sin causar daño al huésped.<sup>9,13,19</sup>

Se ha descrito que la familia de la *Candida spp.* posee un amplia variedad de atributos de virulencia que le facilitan colonizar e infectar a nivel superficial o en los distintos estratos epiteliales, siendo las adhesinas el factor más determinante que facilita a los hongos a adherirse a superficies bióticas y abióticas.<sup>11,14</sup>

Una vez que es capaz de atacar la superficie del huésped, la *Candida spp.*, y en particular la *Candida albicans*, es capaz de cambiar de forma de hongo a una forma filamentosa de hifas, lo que facilita su penetración al epitelio.<sup>10,14</sup> Esta capacidad, sumado a la resistencia que posee ante la fagocitosis, promueve su persistencia en la cavidad oral, adhiriéndose a epitelio, prótesis, o incluso a aparatos ortodóncicos, para llegar a ser capaz de resistir los efectos del flujo salival.<sup>10,16,18,20.</sup>

Además, la *Candida albicans* liberará enzimas hidrolíticas en el entorno local que provocarán un daño aún mayor.<sup>14</sup> Posteriormente, la *Candida albicans* continuará liberando enzimas, estableciendo una invasión superficial, por lo que si continúa penetrando a más tejidos y vasos sanguíneos, se desarrollará la infección sistémica.<sup>10,14</sup>

Se ha documentado que la *Candida albicans* en trasplantados, muestra mayor actividad hidrolítica que en cepas de pacientes inmunocompetentes.<sup>21</sup> De la misma manera que la actividad enzimática fúngica determina su habilidad para invadir tejidos, se cree que puede servir como marcador patógeno de estos microorganismos. Estos mismos, le permitirán adherirse al epitelio, a prótesis, o incluso a aparatos ortodóncicos, para llegar a ser capaz de resistir los efectos del flujo salival o de tragar.<sup>10,16,18,20</sup>

### **3.3 Epidemiología de candidiasis**

La candidiasis oral es una infección de la cavidad bucal producida principalmente por la *Candida albicans*, un patógeno fúngico, comensal de la microbiota normal que se ha descrito en un gran porcentaje de la población a nivel mundial, alcanzando un 45 a 65% en infantes y un 30 a 55% en adultos sanos, destacándose como la infección micótica más frecuente en humanos.<sup>12,19,22</sup> Afecta tanto a hombres como a mujeres.<sup>23</sup> Además, se ha observado la existencia de *Candida albicans* en la cavidad oral de infantes y neonatos desde su cuarta semana de vida.<sup>23</sup> Estudios más recientes señalan que próximamente el uso de métodos de detección molecular determinará su presencia en todos los individuos.<sup>10</sup>

La *Candida albicans* corresponde a un agente comensal y oportunista, por lo que se presenta mayoritariamente en pacientes inmunocomprometidos, donde se ha observado hasta en un 77% de la población con Diabetes Mellitus.<sup>9,10,23,24</sup> Además, ha sido reconocida como una de las 7 lesiones fundamentales más prevalentes en pacientes infectados con VIH a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, según la Organización Mundial de la Salud.<sup>25</sup>

En Chile, la cifra no deja de ser importante; de acuerdo a un estudio realizado en 2017, se señala que existe un total de 325.000 casos de infecciones micóticas, correspondiendo 6.750 de estos casos a candidiasis oral.<sup>23</sup> En un estudio realizado en la ciudad de Temuco, se observa que el 66% de la población estudiada presentaba lesiones de mucosa oral, indicando una prevalencia de candidiasis de un 14,33% de la muestra general.<sup>26</sup>

Así mismo, en un estudio realizado posteriormente en la región de Valparaíso, a un grupo de pacientes mayores a 60 años, se observa que el 67,5% de la población estudiada presenta lesiones orales, de las cuales el 3,6% corresponden a candidiasis oral, siendo más observada en mujeres.<sup>27</sup> Dentro de la Guía Clínica: Salud Oral para Adultos de 60 años establecida por el Ministerio de Salud (MINSAL), se considera el tratamiento de candidiasis oral como prioridad, dentro de las lesiones de tejidos blandos.<sup>28</sup>

### **3.4 Manifestaciones de candidiasis oral.**

La *Candida albicans* se encuentra en más del 80% de lesiones orales presentando distintas manifestaciones.<sup>1,12,16,18,20,29</sup> Clínicamente la candidiasis oral se puede presentar como lesión blanca o eritematosa.<sup>1,16,18,20,29</sup>

Dentro de las lesiones blancas se incluye: la candidiasis pseudomembranosa y candidiasis hiperplásica<sup>12,14</sup>. Como presentación eritematosa se incluye: candidiasis atrófica aguda, candidiasis atrófica crónica, glositis romboidal media, queilitis angular y eritema gingival lineal.<sup>12,14</sup>

Sin embargo, existen otras presentaciones que no se pueden incluir en ninguna de las dos clasificaciones, siendo estas la candidiasis mucocutánea crónica, la queilocandidiasis y candidiasis multifocal crónica.<sup>12,14</sup>

### 3.4.1 Lesiones blancas

- Candidiasis pseudomembranosa

Es la presentación más clásica, ya que corresponde a un tercio de todas las presentaciones de candidiasis oral, la cual puede ser aguda o crónica.<sup>14-16,30</sup> Se caracteriza por placas blancas visibles en lengua, mucosa bucal, paladar duro, paladar blando y orofaringe.<sup>1,12,14,17</sup> Comúnmente asintomática, pero si se presentase de forma sintomática se podría describir sensación de boca urente, cambios en la percepción del gusto o sangrado en los sitios afectados. <sup>1,12,15,30</sup>

Es causada por un mayor crecimiento de hongos en la mucosa oral con descamación celular epitelial y acumulación de queratina, fibrina, tejido necrótico e hifas.<sup>12,14,15</sup> Un signo clásico de esta presentación clínica, es el fácil desprendimiento de la placa blanca ante el raspado suave de la lesión con una gasa, dejando una superficie eritematosa debajo.<sup>10,12,14-16</sup>

Se encuentra comúnmente en pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, inhaladores con corticosteroides, neonatos, trasplantados, leucemia y enfermedades inmunes como VIH.<sup>1,10,12,14</sup>

- Candidiasis hiperplásica crónica

Clínicamente se presenta como placas blancas, levemente solevantadas, bien circunscritas, que se pueden ver en mucosa bucal, borde lateral de lengua, paladar y podría involucrar comisura labial.<sup>1,12,14,16,17,20</sup> Puede tener una presentación clínica homogénea o heterogénea, siendo esta última una lesión con zonas eritematosas

mezcladas con nódulos blanquecinos.<sup>20</sup> Su presentación es menos común que la candidiasis pseudomembranosa.<sup>1,12,14,15,17</sup> A diferencia de ella, ésta no es removida fácilmente al frotar una gasa sobre la lesión.<sup>12,14,15,17,20</sup>

Esta presentación se encuentra asociada principalmente a pacientes con hábitos de fumar tabaco, y se ha visto asociado con una mayor probabilidad de malignidad al compararlo con una leucoplasia, por lo que se deben hacer estudios pertinentes para descartar una lesión potencialmente maligna.<sup>1,10,12,14,15,17,20</sup> Es importante considerar que el diagnóstico de la candidiasis hiperplásica solo puede ser realizado mediante examen histopatológico donde se observan hifas invadiendo el epitelio y un infiltrado de células inflamatorias bajo estas.<sup>20</sup>

### **3.4.2 Lesiones eritematosas**

- Candidiasis atrófica aguda; candidiasis eritematosa aguda

Clínicamente se presenta como parches eritematosos ubicados en paladar, mucosa bucal o dorso lingual.<sup>12,15,20</sup> Es asintomática, pero en algunos casos se acompaña de otros signos, como lengua depapilada, y síntomas, como sensación de boca urente y dolor en labio y lengua.<sup>12,14-16,30</sup> Se asocia principalmente a pacientes con VIH, pero también se ha visto en pacientes en tratamiento con antimicrobianos de alto espectro, corticoides, diabetes mellitus descontrolada, anemia y deficiencia de Vitamina B12.<sup>5,12,16</sup>

- Candidiasis atrófica crónica; candidiasis eritematosa crónica

Se asocia comúnmente a pacientes con prótesis removible, siendo los principales factores que promueven la colonización la higiene oral inadecuada, uso continuo de prótesis o prótesis mal ajustadas.<sup>10,12,14,16,20,30</sup> Junto a la presentación pseudomembranosa, la candidiasis atrófica es una de las presentaciones más prevalentes, alcanzando un 75% en pacientes con prótesis removible.<sup>10,20</sup>

Clínicamente se aprecian lesiones eritematosas, edematosas y restringidas a la mucosa oral en contacto con la prótesis, acompañado de queilitis angular en algunos casos.<sup>12,14,16,30</sup> Si bien, comúnmente se presenta de modo asintomático, algunos pacientes pueden presentar sensación de boca urente o dolor.<sup>12,14,16,30</sup>

Dependiendo de la severidad se puede clasificar en 3 tipos: Tipo I) localizada, con inflamación y eritema puntiforme; Tipo II) difusa, lesión eritematosa cubriendo parte o la totalidad del área bajo prótesis; y Tipo III) lesión granular o papilar localizada en reborde alveolar o en línea media de mucosa palatina.<sup>12,14-16</sup>

- Glositis romboidal media

Corresponde a una variante de la candidiasis eritematosa.<sup>15</sup> Es una condición crónica con una distintiva presentación clínica descrita como parches romboidales asintomáticos, simétricos y eritematosos ubicados en el centro del dorso lingual con una superficie brillante y suave.<sup>10,12,14,15,20,31</sup> Se asocia a pacientes que estén en tratamiento con inhaladores de corticosteroides y fumadores.<sup>10,12,20</sup> Posee una prevalencia muy baja (<1% de la población).<sup>12</sup> Más frecuente en sexo masculino.<sup>31</sup> Suele ser asintomático, pero en algunos casos se puede presentar con sintomatología de boca urente.<sup>31</sup>

- Queilitis angular

Se presenta como parches eritematosos a lo largo de las comisuras bucales, de manera uni o bilateral, dolorosos, con fisuras y, a menudo, en pacientes con lesiones pre existentes de candidiasis.<sup>10,12,14,15,16,20, 24</sup> Se han asociado como factores etiológicos *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, e incluso algunas especies de *Streptococos*.<sup>10, 12, 20, 32</sup>

Comúnmente asociado a pacientes adultos mayores con dimensión vertical disminuida, lo que resulta en un acúmulo de saliva en la zona que provee un ambiente húmedo propicio para que se desarrolle la *Candida albicans*.<sup>14,16,32</sup> Además, se asocia a pacientes con factores locales y sistémicos como: uso de prótesis removible, pacientes bajo tratamiento con ácido fólico, hierro, Riboflavino, Tiamina, deficiencias de vitamina B12, fumadores, y exposición a rayos UV.<sup>12,14,15,32</sup>

- Eritema gingival lineal

Se presenta como una banda eritematosa localizada o generalizada a lo largo del margen gingival, adyacente a las papilas gingivales.<sup>12,14,30,33</sup> Asociado a pacientes con VIH, actuando incluso como un marcador clínico para el progreso de esta enfermedad.<sup>14</sup>

Sin embargo, también se ha podido hallar en niños sanos.<sup>12,14</sup> Aunque la *Candida spp.* se encuentra implicada en su etiopatogenia, y las lesiones se pueden resolver con antifúngicos en algunos casos, se ha descrito también la higiene oral como un cofactor que juega un rol importante.<sup>14,30</sup>

### 3.4.3 Otras variantes de candidiasis oral

- Candidiasis mucocutánea crónica

Es una alteración heterogénea que presenta lesiones de candidiasis en mucosa oral, piel y uñas.<sup>12,20,29,33</sup> No responde a antifúngicos.<sup>12,33</sup> Comúnmente se encuentra asociada a una disfunción en el sistema inmune, pero también a anormalidades endocrinas, como diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison y algunos síndromes.<sup>12,21,33.</sup>

- Queilocandidiasis

Se presenta clínicamente como una ulceración localizada en labio, más comúnmente en el borde inferior del bermellón.<sup>12.</sup> Existiendo pocas referencias de esta presentación en la literatura.<sup>12.</sup>

- Candidiasis multifocal crónica.

Se presenta como placas eritematosas en dos o más sitios de la cavidad bucal.<sup>12.</sup> Comúnmente se puede hallar en pacientes de mayor edad, género masculino y fumadores.<sup>12</sup> El criterio para incluir esta lesión como tipo de candidiasis, es que esta debe estar presente por más de 4 semanas y sin factores de riesgo identificables.<sup>12</sup>

### 3.5 Diagnóstico candidiasis

Para el desarrollo de Candidiasis oral, es necesario que la *Candida albicans* quede retenida en boca, de manera que pueda adherirse a las superficies.<sup>34</sup> Es por esta razón, que el primer diagnóstico de candidiasis oral es mediante el examen clínico.<sup>34</sup> Esta se observa principalmente como una lesión blanca o eritematosa, que se remueve al raspado, la mayoría de las veces.<sup>14,34,35</sup> Es indispensable que exista un apropiado diagnóstico de la candidiasis, para diferenciar si corresponde a la lesión fundamental o una colonización oportunista a otra lesión.<sup>14,34,35</sup> Razón por la cual el examen visual debe ser confirmado por exámenes de laboratorio, como lo es la citología exfoliativa.<sup>10,16</sup>

La citología exfoliativa es utilizada para el diagnóstico e identificación de la especie de hongo.<sup>10,36</sup> Para ello se realiza un barrido de la lesión y se coloca en un portaobjeto de vidrio, utilizando la tinción de Ácido peryódico de Shiff, también conocida como técnica PAS.<sup>10,36,37</sup> Histológicamente la apariencia clásica de la *Candida spp.*, serán túbulos transparentes, por lo que su presencia se confirma si se observan hifas en más de 5 campos microscópicos a 400x de aumento.<sup>10, 36</sup>

Por otro lado, los estudios microbiológicos nos permiten identificar el tipo de *Candida spp.* involucrada. Para ello, existen distintos métodos para su recolección en los tejidos orales.<sup>10,16,34,36</sup> La elección depende principalmente del tipo de lesión y la forma clínica que presente.<sup>10,34</sup>

Dentro de las opciones, es posible realizar un cultivo.<sup>16</sup> En el caso de las lesiones bien definidas, se prefiere la utilización de tómulas o almohadillas de espuma estéril, que se pueden aplicar sobre la lesión.<sup>10,16</sup> La tómula debe estar previamente humedecida y debe girarse en 360° sobre la superficie.<sup>10</sup> La almohadilla, debe sumergirse previamente en una solución salina estéril, se coloca sobre la lesión por 30 segundos y luego se posiciona directamente sobre una placa de Agar, antes de ser llevada al laboratorio, para posteriormente enviar la muestra para cultivo.<sup>10</sup>

Cuando no existe una lesión oral evidente, es preferible recolectar una muestra salival completa, o es posible ayudarse con un enjuague bucal.<sup>10,16,34</sup> Para ello, el paciente debe enjuagar su boca con una solución salina con fosfato estéril (0.01 M, pH 7.2) por 60 segundos.<sup>10</sup> Esta se deposita en un recipiente universal estéril, luego se envía la muestra al laboratorio y se procede a la realización del cultivo.<sup>10,16</sup> La muestra debe ser concentrada (10 veces) por centrifugación antes de la inoculación en Agar, usando un sistema de placas en espiral.<sup>10</sup>

En el caso del diagnóstico de candidiasis invasiva, también se realiza un cultivo pero en base a una muestra sanguínea.<sup>38</sup> Las muestras serológicas se enfocan principalmente en la identificación de anticuerpos para la *Candida spp.*

El crecimiento se expresa como Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Candida spp.* por mililitros (UFC/ml).<sup>10</sup> Donde se considera que 100 UFC/ml, corresponde a un transporte comensal, mientras que una cantidad mayor a esta, es considerada patogénica.<sup>10,39</sup> Las muestras de *Candida albicans*, serán fijadas en Agar Sabouraud Dextrosa (SDA), por un periodo de 24-48hrs a una temperatura de 37°. <sup>10</sup> Las colonias fijadas en SDA tendrán un color blanquecino, de esta manera se pueden diferenciar de otras especies de *Candida spp.*<sup>10,16</sup>

La biopsia también será utilizada en el caso de lesiones potencialmente malignas, como es el caso de la candidiasis hiperplásica, para evaluar su grado de displasia.<sup>10</sup>

### 3.6 Tratamiento

Un aspecto importante del tratamiento para la candidiasis oral, es eliminar cualquier factor de riesgo, por ejemplo, en pacientes que utilicen prótesis removible, se debe evaluar la higiene, el estado, el correcto asentamiento y considerar el recambio de la prótesis si es necesario.<sup>12,14,18,20,40</sup> En caso que alguno de estos esté afectado, deberá ser tratado dejando indicaciones al paciente.<sup>12,18</sup>

Es necesario un tratamiento con antifúngicos tópicos o sistémicos, cuyos mecanismos de acción se basan en peróxidos que atacarán la membrana celular fúngica, en la inhibición de síntesis de algunas proteínas, o la modificación de su metabolismo de ADN y ARN, pudiendo destacarse antifúngicos polienos, azoles o equinocandinos respectivamente. <sup>1,12,14,20</sup> .

Los 3 grupos de antimicóticos pueden ser administrados vía intravenosa.<sup>18</sup> Los azoles y polienos se presentan principalmente en formato tópico, siendo los primeros los únicos que pueden ser administrados por vía oral también.<sup>18</sup>

La elección del antifúngico dependerá de la presentación clínica, el estado inmunológico del paciente, el área de superficie afectada con lesiones erosivas, la cronicidad de los factores predisponentes, y la historia médica del paciente.<sup>12,14,18</sup> Sin embargo, los agentes tópicos son preferidos en primera instancia, debido a que no son absorbidos sistémicamente, carecen de interacciones farmacológicas y poseen menores efectos adversos.<sup>1,12,14</sup> En general, en aquellas candidiasis que abarcan una pequeña superficie de la mucosa oral y se presentan en pacientes sanos, se indica un tratamiento tópico, y en caso de pacientes sistémicamente comprometidos se aplica un tratamiento tópico y sistémico.<sup>18,20</sup>

Para presentaciones leves de candidiasis se indican antifúngicos como: Nistatina, Anfotericina B, Miconazol, Ketoconazol y Clotrimazol.<sup>1,12,18,20</sup> En caso de existir una infección más diseminada, se deben indicar antifúngicos sistémicos como: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol y Posaconazol.<sup>12,18,20</sup> Las presentaciones variarán entre comprimidos, enjuagues, suspensión, gel, polvo y cremas, con duración del tratamiento entre 7 a 14 días <sup>1,12,20</sup>

### **3.7. Generalidades de Enfermedad Renal**

La Asociación Americana de Nefrología caracteriza la presencia de enfermedad renal en pacientes cuyos riñones se encuentren dañados y no funcionan de manera correcta, produciendo alteraciones en las funciones de éste.<sup>41</sup> Esto genera que las sustancias tóxicas no se excreten del cuerpo, siendo acumuladas progresivamente sin producir sintomatología hasta que la función renal ya se encuentra notoriamente disminuida a un 15% de su función normal, siendo generalmente diagnosticada de manera tardía.<sup>41,42</sup>

Según la Sociedad Chilena de Nefrología la Enfermedad Renal Crónica (ERC) corresponde a la destrucción progresiva de las unidades funcionales del riñón (nefronas), hasta que los riñones no pueden llevar a cabo todas sus funciones.<sup>42,43</sup> En años posteriores se le agrega a la definición la presencia de daño renal o disminución de la función renal, según la velocidad de filtración glomerular (VFG), durante un periodo mayor a 3 meses.<sup>6</sup>

### **3.8. Etiopatogenia**

El riñón contiene aproximadamente 1 millón de unidades funcionales (nefrones), que son las responsables de las funciones endocrinas, metabólicas y excretoras de este órgano.<sup>42,44</sup> Cada nefrón contiene elementos llamados glomérulos, encargados de la filtración y cuya alteración en estructura o hemodinámica puede resultar en una VFG disminuida o en una mayor filtración de proteínas en la orina, ambos signos clásicos de la enfermedad renal. <sup>44</sup>

La pérdida de unidades funcionales del riñón (nefrón) condiciona cambios dentro del órgano, produciendo un aumento de la presión intraglomerular, proteinuria y respuestas inflamatorias.<sup>45</sup> Los nefrones se continúan degenerando hasta llegar a una falla renal, denominándose enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en donde se necesitará terapia renal sustitutiva, para prolongar la vida del individuo.<sup>39,45</sup>

Se trata de una enfermedad progresiva que puede tener múltiples etiologías, ya sea de carácter congénito, hereditario o adquiridas.<sup>46</sup> Dentro de los factores de riesgo se encuentran: 1) edad; 2) historia familiar de ERC; 3) etnia (afro-caribeños e indo-asiáticos); 4) género (masculino); 5) diabetes mellitus; 6) síndrome metabólico 7) obesidad; 8) hipertensión arterial (HTA); 9) anemia; 10) alta ingesta de proteínas o disminución de la masa nefronal; 11) albuminuria 12) dislipidemia; 13) uso de nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos, contrastes yodados, cadenas ligeras; 14) presencia de una ERC primaria; 15) trastornos urológicos; y 16) enfermedad cardiovascular.<sup>42,44,46,47</sup> Los factores de riesgo modificables más potentes de la ERC son la diabetes y la hipertensión arterial, siendo éstas las más prevalentes.<sup>42,46</sup>

Un paciente con ERC tiene mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que de la progresión de su enfermedad renal de base, por lo que el tratamiento debe estar enfocado en la reducción máxima de riesgo cardiovascular y su cuidado inicial debe ser organizado a nivel de atención primaria, junto con programas para hipertensión y diabetes.<sup>6,42,44</sup>

Los individuos que tengan factores de riesgo, deben someterse a pruebas para evaluar daño renal, estimando la velocidad de filtración glomerular (VFG).<sup>42</sup> Se les debe realizar un examen de orina completo y creatinina plasmática para detectar daño renal y calcular la VFG, respectivamente.<sup>42</sup> Para esto, los laboratorios clínicos deben informar la VFG estimada, usando una ecuación de predicción, además de la medición de la creatinina plasmática.<sup>42</sup>

### **3.9 Epidemiología**

La ERC ha adquirido creciente relevancia por su carácter epidémico, su amplia distribución, alto porcentaje de complicaciones y costo, considerándose hoy un problema de salud pública.<sup>26,42,44</sup> También posee una alta morbilidad y mortalidad por lo que los pacientes con esta enfermedad requieren atención de manera urgente.<sup>26,42</sup>

Al encontrarse nuevas técnicas para prolongar la vida de estos individuos, los costos asociados para la detección y el manejo de la enfermedad han ido en aumento.<sup>44,48</sup> Es una enfermedad común, que afecta a más de un 10 % de la población mundial, la cual es variable según nivel socioeconómico, etnia, entre otras determinantes de salud.<sup>42,44,49</sup>

Actualmente, la incidencia de ERC y ERCT ha ido en aumento, posiblemente producto de una mayor conciencia social sobre la salud y de la disponibilidad de pruebas diagnósticas para determinar una posible falla renal.<sup>42,50</sup>

La ERCT posee un pronóstico desfavorable, provocando un enorme impacto económico en los presupuestos de salud a nivel mundial, por lo que la práctica clínica debería centrarse en las fases tempranas de la enfermedad renal, cuando puede ser detectada y tratada.<sup>42,44</sup>

### **3.10. Clasificación de enfermedad renal**

En el año 2002, a partir de un guía de práctica clínica de National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) surge la primera definición de ERC acordada por la comunidad médica.<sup>42,44,51</sup> Se diagnostica la enfermedad al presentar una VFG  $<60 \text{ mL/mIn}/1,73 \text{ m}^2$ , y/o la presencia de daño renal, independiente de la causa, por un periodo de 3 meses o más.<sup>51</sup> Una VFG disminuida por sí sola define ERC, porque implica la pérdida de al menos la mitad de la función renal, lo que ya se asocia a complicaciones.<sup>51</sup>

Esta primera clasificación divide la ERC en 5 etapas (Tabla I) según el deterioro de la función renal, de acuerdo a la VFG estimada con ecuaciones de predicción (Cockcroft-Gault ó MDRD). <sup>42,46</sup>

<b>Enfermedad Crónica Renal: Plan de Acción Clínico</b>			
<b>Etapa</b>	<b>Descripción</b>	<b>VFG</b> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<b>Acción</b>
	<b>Con riesgo aumentado</b>	<b>≥ 60</b>  (con factores de riesgo de ERC)	<b>Screening, reducción de riesgo ERC</b>
<b>1</b>	<b>Daño renal con FG aumentada o normal</b>	<b>≥ 90</b>	<b>Diagnóstico y tratamiento, tratamiento de comorbilidades, disminuir progresión, reducción riesgo enfermedad cardiovascular</b>
<b>2</b>	<b>Daño renal con disminución leve FG</b>	<b>60-89</b>	<b>Estimar progreso</b>
<b>3</b>	<b>Disminución moderada FG</b>	<b>30-59</b>	<b>Evaluar y tratar complicaciones</b>
<b>4</b>	<b>Disminución severa FG</b>	<b>15-29</b>	<b>Preparación para terapia de reemplazo renal</b>
<b>5</b>	<b>Falla renal</b>	<b>&lt;15 (o diálisis)</b>	<b>Reemplazo (si hay uremia presente)</b>

**Tabla I. Clasificación ERC <sup>42</sup>.**

**FG:** Filtración Glomerular; **ERC:** Enfermedad renal crónica

El nivel de la función renal determina el estadio de la ERC, independientemente del diagnóstico etiológico.<sup>42</sup> La mayoría de pacientes con ERC en etapas 1-4, requieren de un control y cuidados médicos específicos.<sup>42</sup> Además, el riesgo de morbilidad cardiovascular aumenta en directa relación a la declinación de la función renal, y es mucho mayor que el riesgo de progresión renal.<sup>42,44</sup> En las 3 últimas etapas la función renal se ve ampliamente disminuida, terminando finalmente en un estadio 5, donde se pasa a denominar enfermedad renal crónica terminal (ERCT), y se debe optar por terapias de sustitución renal, para aumentar la sobrevida.<sup>6,44</sup>

La clasificación más actual es la publicada por la organización internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) en el año 2012, que se recogen en la Tabla II.<sup>52</sup> En las clasificaciones previas, el grado de albuminuria no se expresaba tan claramente, pese a ser factor de riesgo de progresión y del desarrollo de complicaciones de la ERC.<sup>46</sup> La estandarización de terminología ha propiciado investigaciones sobre el cuidado del paciente con ERC e influenciado la creación de nuevas políticas públicas.<sup>44</sup>

Categorías del filtrado glomerular		
Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
G1	VFGe normal o elevado	>90
G2	Ligero deterioro del VFGe	89-60
G3a	Disminución ligera a moderada del VFGe	45-59
G3b	Disminución moderada a grave del VFGe	30-44
G4	Disminución grave del VFGe	15-29
G5	Falla renal	<15 o necesidad de TRS

Categorías de albuminuria		
Estadio	Descripción	Cociente de albúmina/creatinina (mg/g)
A1	Normal o ligeramente elevada	<30
A2	Moderadamente elevada	30-300
A3	Muy elevada	>300

**Tabla II. Estadios de la ERC basados en las recomendaciones KDIGO. (VFGe: velocidad filtrado glomerular estimado; TRS: terapia renal sustitutiva).<sup>51</sup>**

La enfermedad renal crónica se define actualmente, bajo esta clasificación, como una reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y un aumento en la excreción de albúmina vía urinaria.<sup>51</sup>

### **3.11. Tratamientos para pacientes con enfermedad renal en estado terminal**

Al alcanzar las últimas etapas de ERC, la función del riñón resulta insuficiente para satisfacer los requerimientos vitales del medio interno.<sup>49</sup> El paciente experimenta mayores probabilidades de presentar comorbilidades, hospitalizaciones y mortalidad en comparación con las etapas más tempranas de la enfermedad.<sup>49</sup> Las personas con ERCT, deben decidir en consenso con su red de apoyo y equipo médico por una de las opciones que existen de tratamiento renal sustitutivo.<sup>49</sup>

Todo paciente con ERC, debe tener un plan de acción clínico individualizado, basado en el estadio de su enfermedad.<sup>4</sup> Cuando el paciente se encuentre en fase terminal, las opciones de tratamiento se resumen básicamente en diálisis o trasplante renal, pudiendo encontrar dentro de la

diálisis dos modalidades: hemodiálisis o diálisis peritoneal.<sup>4,45</sup> Aún cuando la diálisis mejora los síntomas y sobrevida, esta no soluciona los efectos de la falla renal, la cual habitualmente continúa progresando y afectando a otros órganos y sistemas.<sup>49</sup>

Las terapias de sustitución renal pueden prolongar la vida pero no necesariamente su calidad, por lo cual no todos las personas resultan siempre beneficiados por ella.<sup>49</sup> Principalmente porque en su mayoría no abordan aspectos personales importantes: psicosociales, éticos, afectivo, emocionales y espirituales.<sup>49</sup> Las personas sometidas a estas terapias suelen referir una alta carga de síntomas físicos y cambios psicosociales que impactan negativamente su calidad de vida, por lo que la terapia de soporte sin diálisis también es una alternativa de tratamiento.<sup>41,50</sup>

### **3.11.1 Hemodiálisis**

La hemodiálisis consiste en remover toxinas y fluidos haciendo pasar la sangre por un acceso vascular a través de una máquina llamada dializador, durante 4 horas, 3 veces a la semana en promedio.<sup>6,51</sup> Como efecto secundario a esta terapia, los pacientes frecuentemente presentan debilidad general y mayor susceptibilidad a infecciones.<sup>52</sup>

### **3.11.2 Diálisis peritoneal**

La diálisis peritoneal, al igual que la terapia anteriormente mencionada, elimina toxinas, electrolitos y fluidos, pero a través del peritoneo mediante la colocación de un líquido dializador y su posterior drenaje, a través de un catéter que se inserta en el abdomen, el cual es susceptible a infecciones.<sup>53</sup> Como lo es la peritonitis.<sup>2</sup>

Este tratamiento se debe realizar todos los días, tanto en la clínica como en el hogar de la persona, teniendo que ser educado por profesionales en la técnica utilizada.<sup>41</sup> La relación costo-beneficio es más favorable para este tipo de diálisis, sobre todo en los primeros años de tratamiento.<sup>53</sup>

### **3.11.3. Trasplante renal**

Consiste en un procedimiento quirúrgico para la extracción y reemplazo del riñón que presenta una falla irreversible por uno sano, proveniente de un donante compatible.<sup>54,55</sup> En Chile, existe una lista de espera de donde se obtienen los posibles receptores del órgano, dependiendo de pruebas de compatibilidad con el donante, siendo esta lista única, nacional y transversal.<sup>55</sup>

Generalmente, el trasplante renal es el tratamiento de elección de los pacientes con ERCT, ya que aumenta la sobrevida, es más económica, y ofrece una mejor calidad de vida en comparación con el tratamiento de diálisis.<sup>3</sup> Sin embargo, estos pacientes también presentan complicaciones al necesitar terapia inmunosupresora de por vida para evitar que el cuerpo rechace el órgano trasplantado.<sup>3,54</sup>

### **3.12 Relación entre tratamientos de ERCT y candidiasis**

Los pacientes que padecen ERCT poseen una gran exposición a variados procedimientos y constantes cambios en su condición metabólica, lo cual los deja más susceptibles al desarrollo de lesiones orales con una posterior evolución a fungemia, conocidas como infecciones oportunistas.<sup>4</sup>

El paciente que padece ERCT no logra realizar un filtrado óptimo de la sangre, acumulando sustancias tóxicas, como urea, lo que se conoce como uremia.<sup>2,41,56</sup> La uremia produce simultáneamente inflamación sistémica, por la activación del sistema inmune innato, y una inmunosupresión, lo cual contribuye a una mayor incidencia y severidad de infecciones microbianas.<sup>57</sup>

Se verá afectada la respuesta inmune humoral y celular, con una disminución en la actividad fagocítica de los macrófagos y un aumento en la apoptosis de neutrófilos, entre otras anormalidades en el funcionamiento de las células.<sup>2, 56</sup> Debido a esto, el sistema inmune se ve alterado, siendo estos mecanismos responsables de cambios a nivel oral, produciendo hiposialia y facilitando la colonización por patógenos oportunistas como la *Candida spp.*<sup>2,56</sup>

También se ha observado que los niveles elevados de urea en saliva, provocan un aumento en el pH salival, lo que propicia un ambiente óptimo para el desarrollo de cálculo, por lo que observaremos enfermedad periodontal en la mayoría de estos pacientes.<sup>58</sup> Así mismo, clínicamente presentarán una disminución del flujo salival debido la obligatoria restricción en la ingesta de líquidos al ser sometidos a diálisis.<sup>52</sup> Estos factores pueden aumentar la probabilidad de colonización por *Candida spp.*, debido a que el flujo salival promueve la remoción de este agente fúngico, evitando que pueda adherirse a las superficies de mucosa oral, por lo que se ve afectada su función defensiva.<sup>7,10</sup> La candidiasis ha sido la enfermedad oportunista más observada en pacientes con ERC, con cifras que van del 5,7% al 32%.<sup>7</sup>

Dentro de las repercusiones sistémicas de la ERC, observaremos un constante estado de anemia, así como también una limitación en la absorción de nutrientes.<sup>7</sup> Lo anterior provoca un problema de nutrición en general, la cual también influye en la absorción de medicamentos y dificulta el tratamiento de la *Candida spp.*<sup>4</sup> Se ha demostrado que las levaduras aisladas de la cavidad oral, en pacientes con ERC bajo hemodiálisis, aumentan en su capacidad de adhesión y formación de biofilm, debido a su característica de formar filamentos.<sup>2,4</sup>

Es importante mencionar que gran parte de estos pacientes ya padecen otras enfermedades sistémicas simultáneamente, como lo es la diabetes y la hipertensión arterial.<sup>42,46</sup> Aproximadamente el 30% de los pacientes que padecen diabetes tipo 1, y entre el 10-40% que padecen diabetes tipo 2, desarrollarán fallas renales posteriormente.<sup>2</sup>

Dado el estresante estilo de vida que genera el tratamiento de diálisis y su impacto psicológico, muchos pacientes descuidan su salud oral, mostrando baja regularidad en su cepillado dental, lo que da lugar al desarrollo de enfermedades oportunistas.<sup>7,58,59</sup> Esto se explica en parte por las numerosas visitas al hospital, así como el gran consumo de medicamentos.<sup>59</sup> Gran parte de

estos pacientes sufren de depresión, trastornos del sueño, dificultades para el desarrollo social y laboral, lo que se traduce en una mala calidad de vida.<sup>59</sup>

En el caso de los pacientes trasplantados, para evitar complicaciones en el trasplante se requiere de una evaluación y rehabilitación dental previa.<sup>51</sup> Siendo obligatorio un alta dental integral, previa al trasplante.<sup>52</sup> Sin embargo, los medicamentos inmunosupresores que debe tomar el paciente frecuentemente conlleva a efectos orales indeseados, específicamente hiperplasia gingival e infecciones orales por *Candida spp.*<sup>52,55</sup> Afectando también su desarrollo psicosocial normal y condición de vida.<sup>60</sup>

## OBJETIVOS

### 4.1 Pregunta de investigación

“En pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal, bajo terapia de sustitución renal, tal como diálisis o trasplante, ¿existe una mayor prevalencia de lesiones por *Candida albicans* en la mucosa oral en comparación a pacientes en grupo control sin Enfermedad Renal Crónica Terminal?”

### 4.2 Objetivo general

- Relacionar la presencia de candidiasis oral en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), en tratamientos de diálisis o trasplantados en comparación a un grupo control a través de una revisión sistemática.

### 4.3 Objetivos específicos

- Caracterizar de manera sociodemográfica la Enfermedad Renal Crónica Terminal a nivel nacional.
- Describir los factores de riesgo para el desarrollo de Candidiasis oral en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en terapia de sustitución renal.
- Caracterizar los tipos de lesiones de mucosa oral por *Candida albicans* en pacientes con Enfermedad Renal Crónica terminal en terapia de sustitución renal.
- Comparar la prevalencia de candidiasis oral según las alternativas de tratamiento de sustitución renal en pacientes con Enfermedad Renal Crónica terminal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en junio del 2020. Para la realización de la búsqueda bibliográfica, se determinó una pregunta clínica de investigación basándonos en el formato PICR. (Tabla III).

Paciente (P)	Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal
Intervención (I)	Tratamiento de diálisis o trasplante renal
Comparación (C)	Pacientes sin Enfermedad Renal Crónica Terminal
Resultados (R)	Alta prevalencia de lesiones en mucosa oral, causadas por <i>Candida albicans</i> .

**Tabla III. Pregunta de investigación.**

Siendo la pregunta de investigación: “En pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal, bajo terapia de sustitución renal, tal como diálisis o trasplante, ¿existe una mayor prevalencia de lesiones por *Candida albicans* en la mucosa oral en comparación a pacientes en grupo control sin Enfermedad Renal Crónica Terminal?”

Posteriormente, se definieron los términos de búsqueda, mediante el uso de palabras claves. Es importante destacar, que en el caso de Paciente, no se elige un término, ya que al estar en tratamiento de diálisis o trasplante renal, se entiende que este padece de ERCT. Así mismo ocurre en el caso de la Comparación, donde se entiende, que si el estudio no especifica un tratamiento, el paciente no está bajo tratamiento de sustitución renal (Tabla IV).

Paciente (P)	-
Intervención (I)	“Dialysis”, “hemodialysis”, “renal transplant”
Comparación (C)	-
Resultados (R)	“Candidiasis”, “oral health”, “oral candida”.

**Tabla IV. Términos de búsqueda**

Una vez determinados los términos, se utilizaron herramientas de búsqueda, como tesauros y conectores booleanos, para dar origen a las 3 llaves empleadas (Tabla V).

<b>Llave 1</b>	((("dialysis"[Title/Abstract]) <b>OR</b> ("hemodialysis"[Title/Abstract])) <b>AND</b> ("oral health"[Title/Abstract])) <b>OR</b> ("oral candida"[Title/Abstract]).
<b>Llave 2</b>	Dialysis <b>AND</b> "oral candida".
<b>Llave 3</b>	Candidiasis <b>AND</b> "renal transplant"

**Tabla V. Herramientas de búsqueda**

Una vez determinadas las llaves de búsqueda (Tabla V), se seleccionaron estudios de las bases de datos: PubMed, Web of Science (WOS) y las editoriales ELSEVIER, Wiley Online Library (Wiley); durante un periodo que abarcó desde el 1 de Abril hasta el 11 de Junio del 2020, día en que se realizó la última búsqueda. Luego, se utilizaron filtros de: fecha de publicación (10 años), especie (humanos) y textos en inglés y español.

Para la elegibilidad de los estudios se determinaron como criterios de exclusión: Posters, Capítulos de libro, Título y Abstract no atingente a la pregunta de investigación. Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión, determinados por: pacientes con diagnóstico de ERCT en tratamiento de diálisis o trasplante renal, pacientes que presentaran lesiones por *Candida albicans* en la mucosa oral y que existiera un grupo control sin tratamiento por ERCT.

A lo largo de la búsqueda se realizaron algunas modificaciones, una de estas consistió en simplificar las llaves para las plataformas, Elsevier, WOS y Wiley. Al no existir el filtro de especie para humanos, presente en PubMed, no se pudo configurar en ellos. Además, no fue posible especificar la búsqueda sólo a Título y Abstract, puesto que esta opción no estaba disponible. En el caso particular de la llave 3, en la editorial Wiley, se debió hacer la búsqueda sin el

uso de comillas, es decir, "Candidiasis AND renal transplant", en lugar de "Candidiasis AND "renal transplant" , lo que permitió hallar una mayor variedad de artículos.

Para evaluar el análisis de calidad se utilizó como referencia la pauta STROBE, para cada tipo de estudio, ya sean estudios de prevalencia o casos y control. Esta fue obtenida a través del recurso en línea Equator network.<sup>60</sup> Cada tesis realizó el análisis de calidad por separado, asignándole un puntaje a cada ítem de la pauta. Luego se seleccionaron los parámetros más relevantes y se agruparon en 6 categorías, que permitieron calificar cada estudio con una nota del 1 al 7. Al evaluar, se consideraron los puntaje 6 y 7 como buenos, 5 y 4 como regulares, e iguales o menores a 3, como bajos. Los cuales se representaron mediante los colores verde, amarillo y rojo respectivamente. (Tabla XII y XIII)

Por otro lado, la evaluación de riesgo de sesgo fue realizada según tipo de estudio.<sup>61</sup> Se definieron 6 o 7, como los más comunes en estudios observacionales y fueron calificados de la manera anteriormente mencionada. Los resultados fueron representados en 2 Tablas distintas, según estudios Transversales o Casos y Controles, utilizando los mismos colores que en el análisis de calidad. (Tabla XV, XVI)

Las variables y parámetros a analizar en cada estudio fueron: 1) localización geográfica del estudio; 2) número total de participantes; 3) número participantes en grupo control sin ERCT; 4) número participantes con tratamiento sustitutivo renal; 5) tipo de tratamiento de sustitución renal; 6) duración de tratamiento sustitutivo renal; 7) edad; 7) género; 9) prevalencia de candidiasis oral en grupo control; 10) prevalencia de candidiasis oral en grupo intervención. (Tabla VI, VII, VIII, IX, X)

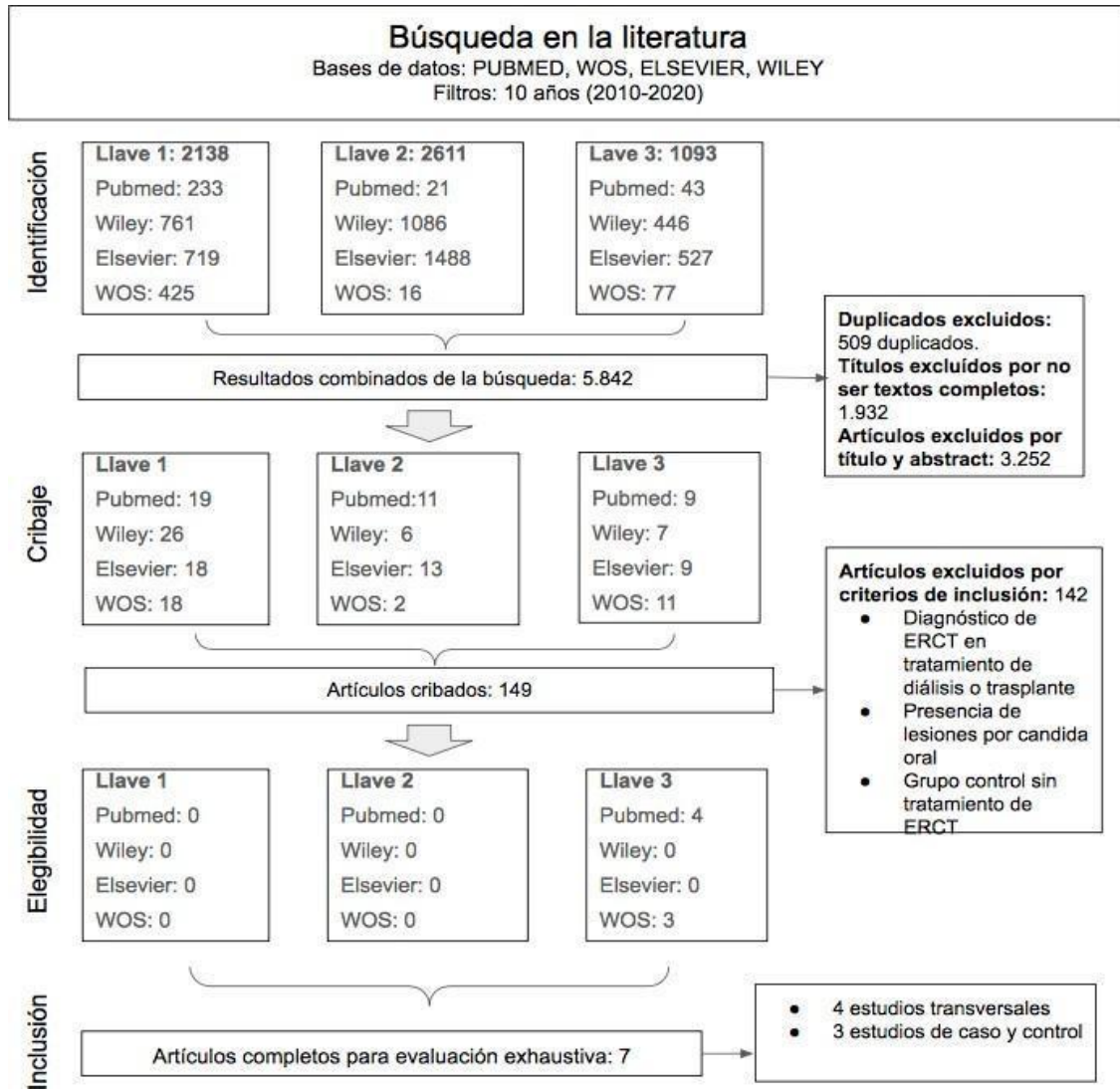
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable y escala medición</b>	<b>Valores de la variable</b>
<b>Localización</b>	Ubicación que un objeto o persona tienen en un determinado espacio. <sup>62</sup>	País donde se obtuvo la muestra de participantes.	Cualitativa Policotómica Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brasil</li> <li>• España</li> <li>• India</li> <li>• Turquía</li> <li>• Polonia</li> </ul>
<b>Nº total participantes</b>	Personas que participan en algún suceso o actividad. <sup>63</sup>	Número de personas que se consideraron en la muestra de estudio, según criterios de inclusión y exclusión.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [100 - 1.001]</li> </ul> UM: personas.
<b>Nº participantes grupo control sin ERCT</b>	Personas que participan en algún suceso o actividad. <sup>63</sup>	Número de personas que se consideraron en grupo control, sin necesidad de terapia sustitutiva.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [21-506]</li> </ul> UM: personas.
<b>Nº participantes con tratamiento de sustitución renal</b>	Personas que participan en algún suceso o actividad. <sup>63</sup>	Número de personas que se consideraron con necesidad de terapia sustitutiva.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [25-500]</li> </ul> UM: personas.
<b>Tipo tratamiento sustitutivo renal</b>	Recurso terapéutico de soporte renal en cualquiera de las modalidades: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante. <sup>64</sup>	Terapia renal en que se encontraba el participante al momento del estudio.	Cualitativa Tricotómica Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemodiálisis</li> <li>• Diálisis peritoneal</li> <li>• Trasplante</li> </ul>
<b>Duración de tratamiento sustitutivo renal</b>	Periodo en que participantes se encontraban bajo tratamiento de diálisis o trasplante	Tiempo durante el cual el participante se encontraba bajo tratamiento de hemodiálisis, diálisis peritoneal, o trasplante.	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [6 - 300]</li> </ul> UM: meses

<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona. <sup>65</sup>	Edad que refiere el paciente al momento de la entrevista del estudio.	Cuantitativa continua	[0 - 95] UM: años
<b>Género</b>	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico. <sup>66</sup>	Género que refiere el paciente al momento de la entrevista del estudio.	Cualitativa dicotómica nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Prevalencia de Candidiasis oral en grupo control.</b>	Infección producida por diversas especies de <i>Candida</i> , especialmente <i>Candida albicans</i> . <sup>67</sup>	Prevalencia de lesiones en mucosa oral por <i>Candida albicans</i> determinado por examen clínico.	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [0- 17]</li> </ul> UM: porcentaje (%)
<b>Prevalencia de Candidiasis oral en grupo intervención.</b>	Infección producida por diversas especies de <i>Candida</i> , especialmente <i>Candida albicans</i> . <sup>67</sup>	Prevalencia de lesiones en mucosa oral por <i>Candida albicans</i> determinado por examen clínico.	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [7,4 - 40]</li> </ul> UM: porcentaje (%)

**Tabla VI. Variables de estudio.**

## RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron definidos por los criterios de inclusión y exclusión, durante las distintas fases de preselección. Finalmente fueron seleccionados 7 estudios para la revisión sistemática (Fig. 1).



**Figura 1. Diagrama de flujo.**

## **ANÁLISIS DE ESTUDIOS**

Para analizar los estudios seleccionados, se resumieron de acuerdo a aspectos formales (Tabla VII), caracterización de la población de estudio de acuerdo al tipo de diseño (Tabla VIII; Tabla IX) y análisis de resultados (Tabla X).

Con respecto a los aspectos formales, la mayor cantidad de estudios pertenecían a la plataforma PUBMED. En caso de existir estudios duplicados, fueron descartados (Figura 1). Los años de publicación de los estudios fueron principalmente los últimos 10 años, proviniendo de una diversidad de localizaciones, tanto dentro como fuera del continente. (Tabla XV) Las características de la población estudiada variaron entre cada diseño de estudio.

Dentro de los estudios Transversales, el número de participantes fue entre 100 y 200 individuos, a excepción de uno que comprendió una muestra mayor. El grupo control correspondía a la mitad de los individuos totales en la mayoría de los estudios. El tipo de tratamiento más utilizado fue el Trasplante Renal. La duración de esta, fue motivo de subdivisión para la población. Respecto a la edad, se trabajó con adolescentes y adultos, sin considerar adultos mayores. Por último, en relación al género, en su mayoría fueron hombres. (Tabla VI)

En los estudios de Caso y Control, existen algunos de menos de 50 individuos, hasta más de 1000 participantes. Respecto a los tratamientos que recibía el grupo de intervención, solo se ven tratamientos de trasplante, cuya duración fue de al menos 50 meses. La edad de los pacientes con ERCT fluctúa mayoritariamente en pacientes más adultos, por sobre los 50 años. Por último, en relación al género, la muestra corresponde mayoritariamente a sexo masculino. (Tabla VII)

Nº	ESTUDIOS	AÑO PUBLICACIÓN	LOCALIZACIÓN
1	Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. <sup>68</sup>	2018	São Paulo, Brasil
2	Prevalence of Oral Lesions in Kidney Transplant Patients: A Single Center Experience. <sup>69</sup>	2015	Jodhpur, India
3	Oral candidiasis in patients with renal transplants. <sup>70</sup>	2013	Madrid, España
4	Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. <sup>71</sup>	2011	Paraná, Brasil
5	Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. <sup>72</sup>	2010	Ankara, Turquía
6	Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. <sup>73</sup>	2010	Madrid, España
7	Enhanced enzymatic activity of Candida species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. <sup>21</sup>	2010	Wroclaw, Polonia

**Tabla VII. Aspectos formales de estudios.**

Nº	ESTUDIOS	Nº TOTAL PARTICIPANTES ANTES	Nº PARTICIPANTES GRUPO CONTROL SIN ERCT	Nº PARTICIPANTES CON TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN RENAL	TIPO DE TRATAMIENTO O DE SUSTITUCIÓN RENAL	DURACIÓN DE TRATAMIENTO SUSTITUCIÓN RENAL	EDAD	GÉNERO
1	Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients	100	75	25	Trasplante	18 T >6 meses y 7 T <6 meses	[0 a 15 años]	52 hombres y 48 mujeres
2	Prevalence of Oral Lesions in Kidney Transplant Patients: A Single Center Experience	596	296	300	Trasplante	T > 6 meses. [6 meses - 168 meses]	T (38,5 ± 13,6 años); GC (41,3 ± 12,5 años)	314 hombres y 282 mujeres
4	Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients	116	37	79	Hemodiálisis (46) y trasplante (33)	16 HD <12 meses, 30 HD >12 meses; 10 T < 12 meses, 23 T > 12 meses	HD (47,97 años); T (37,15 años); GC (39,56 años)	55 hombres y 68 mujeres
5	Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients	179	79	100	Trasplante	59,7 ± 56.9 meses [6 meses - 300 meses]	T (35 ± 11 años); GC (18-61 años)	135 hombres y 44 mujeres

**Tabla VIII. Caracterización de la población en estudios transversales.** <sup>68,69,71,72</sup>

**HD:** Hemodiálisis; **T:** Trasplantados; **GC:** Grupo control.

Nº	ESTUDIOS	Nº TOTAL PARTICIPANTES	Nº PARTICIPANTES GRUPO CONTROL SIN ERCT	Nº PARTICIPANTES CON TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN RENAL	TIPO TRATAMIENTO ERCT	DURACIÓN DE TRATAMIENTO SUSTITUCIÓN RENAL	EDAD	GÉNERO
3	Oral candidiasis in patients with renal transplants	1001	501	500	Trasplante	59,6 ± 55,81 meses [1 - 330 meses]	T (53,63 ± 13,42 años) [19 a 95 años]; GC (52,25 ± 15 años) [20 a 93 años]	621 hombres y 380 mujeres
6	Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls	1001	501	500	Trasplante	59,66 ± 55,81 meses [1- 330 meses]	T (53,63 años); GC (52,25 años)	621 hombres y 380 mujeres
7	Enhanced enzymatic activity of Candida species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients	154	21	133	Trasplante	[3 - 218 meses]	T [19-71 años]; GC [51-78 años]	67 hombres y 87 mujeres

**Tabla IX. Caracterización de la población en estudios de caso y control.** <sup>21,70,73</sup>

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica; **ERCT:** Enfermedad Renal Crónica Terminal

**HD:** Hemodiálisis; **DP:** Diálisis Peritoneal; **T:** Trasplantados; **GC:** Grupo control.

De acuerdo al análisis de resultados en lesiones de mucosa oral, muestra salival y cultivos de agar agar, se observa que las lesiones orales son más prevalentes en pacientes en tratamiento de diálisis y trasplantados, que en el grupo control. (Tabla X)

La prevalencia de lesiones por *Candida albicans* en mucosa oral de acuerdo a cada tipo de terapia sustitutiva, en promedio, es de 14,37% en trasplantados con un rango entre 7,4 y 26%; y en hemodiálisis se alcanza un promedio de 10,8%. Esto se compara con los grupos control, donde se determinó una prevalencia de 8,38% en promedio con rangos que varían entre 0 y 17%, denotando una diferencia entre pacientes bajo terapia de ERCT y controles. (Tabla X) Cabe señalar que solo 1 estudio analiza la terapia de hemodiálisis, y ninguno compara con diálisis peritoneal.

Además, las presentaciones de candidiasis oral más frecuentes que se pudieron hallar fueron las de tipo pseudomembranosa, eritematosa, queilitis angular y atrófica, respectivamente.

N <sup>o</sup>	ESTUDIOS	PREVALENCIA DE CANDIDIASIS ORAL EN GRUPO CONTROL	PREVALENCIA DE CANDIDIASIS ORAL EN GRUPO CON SUSTITUCIÓN RENAL	INTERPRETACIÓN RESULTADOS
1	Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. <sup>68</sup>	0%	8% de los trasplantados.	En T hay mayor presencia de candidiasis oral que en los ERC y GC con resultados estadísticamente significativos.
2	Prevalence of Oral Lesions in Kidney Transplant Patients: A Single Center Experience. <sup>69</sup>	5,6%	17,1% de los trasplantados.	La candidiasis oral fue la segunda lesión más prevalente, siendo la candidiasis oral fue la segunda lesión más prevalente, siendo la candidiasis pseudomembranosa la más común. Los resultados no fueron estadísticamente significativos.
3	Oral candidiasis in patients with renal transplants. <sup>70</sup>	4,19%	7,4% de los trasplantados.	En ambos grupos la presentación más prevalente fue la estomatitis subprotésica, después la queilitis angular y finalmente la candidiasis pseudomembranosa, con resultados estadísticamente significativos.
4	Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. <sup>71</sup>	17%	10,8% de los hemodializados y 15,2% de los trasplantados.	Mayor prevalencia de lesiones orales en grupo control. T fueron más susceptibles a infecciones orales (fúngico, viral). Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

5	Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. <sup>72</sup>	8,8%	26% de los trasplantados.	Mayor prevalencia de lesiones orales en T que GC, con resultados estadísticamente significativos. La <i>Candida albicans</i> es la especie más aislada.
6	Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. <sup>73</sup>	4,19%.	7,4% de los trasplantados.	La lesión más común fue la candidiasis oral, con resultados estadísticamente significativos. La candidiasis más común fue la eritematosa, seguida por la queilitis angular y la candidiasis pseudomembranosa.
7	Enhanced enzymatic activity of <i>Candida</i> species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. <sup>21</sup>	100%	19,5% de los trasplantados.	Los tipos de candidiasis orales hallados fueron pseudomembranosa y atrófica, con resultados no estadísticamente significativos. La <i>Cándida albicans</i> fue la más prevalente en ambos grupos.

**Tabla X. Análisis de resultado**

## ANÁLISIS DE CALIDAD

Posteriormente, se realiza una evaluación de calidad a través de la pauta STROBE para estudios transversales, caso y control y de cohorte. Se establecen siete categorías para analizar cada estudio. Estas son: base científica, base metodológica, variables, sesgo, cálculo tamaño muestral, resultados y discusión. Para su conformación, los puntos se distribuyen de la siguiente manera (Tabla XV)

1. Base científica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1a: Identificación de diseño de estudio en título o abstract.</li> <li>• 1b: Información detallada en abstract.</li> <li>• 2: Contextualización.</li> <li>• 3: Objetivos.</li> </ul>
2. Base metodológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4: Diseño de estudio.</li> <li>• 5: Marco de estudio: localización, fechas relevantes, periodos reclutamiento, seguimiento, recolección de datos.</li> <li>• 6: Participantes: criterios elegibilidad.</li> </ul>
3. Variables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7: Definición de resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores.</li> </ul>
4. Sesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9: Identificación de posibles fuentes de sesgo.</li> </ul>
5. Cálculo tamaño muestral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10: Cálculo de tamaño muestral.</li> </ul>
6. Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13: Información de participantes.</li> <li>• 14: Datos descriptivos: características participantes.</li> <li>• 15: Información de resultados.</li> <li>• 16: Resultados principales.</li> </ul>
7. Discusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18: Resumen resultados clave.</li> <li>• 19: Limitaciones del estudio.</li> <li>• 20: Interpretación de resultados.</li> <li>• 21: Generalidad (Validez externa).</li> </ul>

**Tabla XI. Pauta STROBE.**<sup>57</sup>

Para la evaluación, se definió que los estudios de alta calidad debían obtener 6 ó 7 puntos, los de mediana calidad 4 ó 5 puntos y desde los 3 puntos hacia abajo de baja calidad.

En estudios de caso y control se obtuvieron mayoritariamente estudios de mediana y alta calidad, fallando en el cálculo de tamaño muestral y síntesis de resultados. (Tabla XII)

En el caso de estudios transversales, se obtuvieron estudios de mediana calidad en general, ya que carecen de cálculo de tamaño muestral y una correcta síntesis de resultados. Además, se obtuvo uno de alta calidad y un segundo con el puntaje más bajo de todos los estudios revisados. (Tabla XIII)

Nº	ESTUDIOS	BASES CIENTÍFICAS	BASES METODOLÓGICAS	VARIABLES	SESGO	CÁLCULO TAMAÑO MUESTRAL	RESULTADOS	DISCUSIÓN	TOTAL
3	Oral candidiasis in patients with renal transplants <sup>70</sup>	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	5
6	Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. <sup>73</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	6
7	Enhanced enzymatic activity of Candida species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. <sup>21</sup>	✓	✓	✓	X	X	X	✓	4

**Tabla XII. Análisis de calidad estudios casos y controles. (✓): cumple; (X): no cumple.**

Nº	ESTUDIOS	BASES CIENTÍFICAS	BASES METODOLÓGICAS	VARIABLES	SESGO	CÁLCULO TAMAÑO MUESTRAL	RESULTADOS	DISCUSIÓN	TOTAL
1	Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. <sup>68</sup>	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	5
2	Prevalence of Oral Lesions in Kidney Transplant Patients: A Single Center Experience. <sup>69</sup>	✓	✓	X	X	X	X	X	2
4	Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. <sup>71</sup>	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	6
5	Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. <sup>72</sup>	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	5

**Tabla XIII. Análisis de calidad de estudios transversales. (✓): cumple; (X): no cumple.**

## **ANÁLISIS DE SESGO**

Probabilidad de:	Cohortes	Casos y controles	Transversal
Sesgo de selección	Baja	Alta	Media
Sesgo de memoria	Baja	Alta	Alta
Sesgo de confusión	Baja	Media	Media
Pérdida de seguimiento	Alta	Baja	No aplica
Tiempo necesario	Elevada	Media	Media
Coste	Alta	Media	Media

**Tabla XIV. Tipos de sesgos más comunes es estudios observacionales.<sup>61</sup>**

En relación al análisis de sesgo, utilizamos como referencia el estudio de Manterola y Otzen.<sup>61</sup> (Tabla XVI)

En estudios de caso y control, se pudo apreciar el análisis de sesgo bajo 6 categorías distintas. La mayor parte de los estudios, presentaron alto riesgo de sesgo de selección y de memoria, y bajo riesgo de sesgo de información y confusión. No obstante, se obtuvieron evaluaciones variadas, calificados desde 1 hasta 5. (Tabla XV)

En el análisis de estudios transversales, los resultados fueron muy heterogéneos, obteniéndose calificaciones desde 1 hasta 5. Se observó un alto riesgo de sesgo de memoria y de representatividad en la mayoría de los estudios, y riesgos variados en sesgo de selección y confusión. (Tabla XIII)

La mayor parte de los estudios no entregaron información relacionada al financiamiento del estudio, por lo que no se pudo determinar el riesgo de sesgo en esos casos. (Tabla XV, XVI)

Nº	ESTUDIOS	SESGOS						TOTAL
		DE SELECCIÓN	DE MEMORIA	DE CONFUSION	DE INFORMACION	REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA	COSTE	
3	Oral candidiasis in patients with renal transplants. <sup>70</sup>	X	✓	✓	✓	X	?	3
6	Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. <sup>73</sup>	✓	X	✓	✓	✓	✓	5
7	Enhanced enzymatic activity of Candida species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. <sup>21</sup>	X	X	X	✓	X	?	1

**Tabla XIII. Riesgo de sesgo en estudios de casos y controles.**

(✓) Bajo riesgo de sesgo. (X) Alto riesgo de sesgo. (?) Riesgo de sesgo poco claro.

Nº	ESTUDIO	SESGOS						TOTAL
		DE SELECCIÓN	DE MEMORIA	DE CONFUSIÓN	DE INFORMACIÓN	REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA	COSTE	
1	Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. <sup>68</sup>	X	X	X	✓	X	?	1
2	Prevalence of Oral Lesions in Kidney Transplant Patients: A Single Center Experience. <sup>69</sup>	✓	?	X	X	X	?	1
4	Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. <sup>71</sup>	X	✓	✓	✓	✓	✓	5
5	Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. <sup>72</sup>	✓	X	✓	✓	X	?	3

**Tabla XIV. Riesgo de sesgo en estudios transversales.**

(✓) Bajo riesgo de sesgo. (X) Alto riesgo de sesgo. (?) Riesgo de sesgo poco claro

## DISCUSIÓN

En relación a los distintos tratamientos evaluados, todos los estudios seleccionados concuerdan que pacientes bajo cualquier terapia renal sustitutiva sea diálisis o trasplante presentan mayor frecuencia de lesiones orales que un grupo control.<sup>21,68-73</sup> La mayoría de los estudios seleccionados se basan en la confirmación clínica de candidiasis oral, por lo que se requieren estudios más especializados que documenten la colonización por especie de *Candida spp.*, como se observa en los estudios de Tulín Gulec et. al y Anees et. al, donde se confirma que estas lesiones son producidas por *Candida albicans*, con resultados estadísticamente significativos.<sup>21,70</sup>

Dentro de la literatura, se han descrito diversas técnicas para el reconocimiento de *Candida spp.* Algunos de ellos, obtienen sus resultados en base a una muestra de dorso de lengua o recolección salival, para posteriormente ser cultivada en Agar-agar.<sup>2,21,51,68,73-75</sup> El uso de esta técnica se ajusta al protocolo para el diagnóstico del tipo de *Candida spp* presente en la lesión, por lo que aquellos estudios que realizan únicamente una observación clínica o citología exfoliativa no identifican el tipo de *Candida spp* involucrada.<sup>3,10,69,71,72</sup>

En una práctica clínica, una citología exfoliativa sería la primera elección para el diagnóstico de candidiasis oral. Sin embargo, dentro de los estudios seleccionados se prefiere el cultivo, ya que permite el reconocimiento del tipo de *Candida spp.* presente.

En relación a la ERC, se señala que causa una disminución en la capacidad de defensa del paciente, ya que compromete tanto a su sistema inmune innato como adquirido.<sup>51</sup> De acuerdo a estudios internacionales, se detectan cambios que se producen a nivel oral. Por un lado, se observa una alteración en la bioquímica de la saliva debido a los altos niveles de urea en sangre, además de existir un mayor pH salival.<sup>68,69</sup> Los estudios sugieren que estas condiciones, favorecen el desarrollo de la *Candida spp.*<sup>60,76</sup>

Así mismo, los tratamientos de sustitución renal, tanto la hemodiálisis como el trasplante, podrían afectar la microflora oral.<sup>72</sup> La colonización de la *Candida spp.* es más frecuente en estos pacientes en comparación al grupo control, lo que podría deberse a su estado de inmunodeficiencia.<sup>72</sup> Estudios relacionados, indican que aquellos en tratamiento con hemodiálisis, mostraron mayor cantidad de proteína C reactiva que los ERC en estadios de prediálisis.<sup>51</sup>

Como se confirma en los estudios de Lewis et al., Zdanaviciene et al., y Bandara et al., donde las enzimas Proteinasa Aspartil (SAPS) y fosfolipasas (PLS), juegan un rol fundamental para mediar la penetración activa de las hifas.<sup>10,11,14</sup>

Todos los estudios analizan como terapia sustitutiva el trasplante con grupo control, excepto uno de ellos que compara, además, la hemodiálisis.<sup>21,68-73</sup> Sin considerar otros tratamientos existentes como la diálisis peritoneal. En un estudio de Gulcan et. al, realizado en Turquía, se analizan todas las terapias sustitutivas en comparación a un grupo control, permitiendo analizar el panorama en un contexto más global.<sup>2</sup> En este se determina, que la prevalencia de agentes fúngicos en la cavidad oral es mayor en pacientes bajo terapia de hemodiálisis, trasplantados y diálisis peritoneal, respectivamente.<sup>2</sup> Razón por la cual, se sugiere que existan más estudios comparando todas las alternativas de tratamiento.

Al comparar estos resultados con otros estudios a nivel global, se puede apreciar una cierta semejanza de resultados. En relación a los pacientes trasplantados, se ha determinado que existe una prevalencia entre 7,7% y 46,7% de candidiasis oral, debido principalmente al uso de inmunosupresores y factores locales del paciente, como uso de prótesis y mala higiene.<sup>78-82</sup> Lo que se condice con nuestros resultados, donde la prevalencia de lesiones por *Candida Albicans* ronda entre un 19,5% y 26% en pacientes trasplantados.<sup>21,72</sup>

También, en pacientes bajo terapia de hemodiálisis, el porcentaje es relativamente similar a la de trasplantados e incluso un poco mayor, pudiendo alcanzar valores de prevalencia desde 8,5% hasta 50%.<sup>82-84</sup> Esto se condice con los

resultados del estudio de Dirschnabel et al., donde la prevalencia de candidiasis oral fue de un 10,8%, asociado a mala higiene e hiposialia. <sup>71</sup>

Por otro lado, la literatura concuerda que existen pocos estudios que analicen la diálisis peritoneal y su relación directa con la presencia de lesiones en mucosa oral por fúngicos, pero en general se determina una prevalencia muy baja correspondiente al 3%.<sup>85</sup> De hecho, en el estudio de Gulcan et al., previamente mencionado, se señala que la proporción de *Candida albicans* aislada fue similar en diálisis peritoneal y grupo control, siendo esta, 20% y 18% respectivamente.<sup>2,75</sup>

Al analizar el tiempo en que se hallan los pacientes bajo terapia de hemodiálisis o trasplante, es posible observar una gran variación, pudiendo encontrarse estudios donde solo llevaban 6 meses desde el inicio del tratamiento, hasta pacientes con más de 14 años.<sup>69</sup> En ninguno de los estudios se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de terapia sustitutiva y la candidiasis oral. <sup>21,68-73</sup>

Sin embargo, la literatura señala que esta relación existe, indicando que a mayor tiempo bajo trasplante o hemodiálisis, existe mayor probabilidad de desarrollar candidiasis oral.<sup>2,74</sup> Así mismo, se observa que los pacientes hemodializados, independientemente del estado de inmunosupresión, posterior a un año de tratamiento, existe una mayor cantidad de Unidad Formadora de Colonias (UFC) que en un principio. <sup>2,74</sup>

En el caso de pacientes trasplantados, se destaca una asociación entre la duración del tratamiento y la prevalencia de lesiones en mucosa oral, la cual es mayor en los primeros 6 meses posterior al trasplante producto de la elevada dosis de inmunosupresores.<sup>2,21,68,70</sup> Sin embargo, en un estudio desarrollado en Irán, se señala que a largo plazo, la dosis de medicamentos baja y el paciente desarrolla un estilo de vida mucho más compatible con la normalidad, a diferencia del que se encuentra en tratamiento con hemodiálisis. <sup>75</sup>

En el estudio de Caliento et al, se observa una mayor prevalencia de candidiasis oral en trasplantados que en grupo control.<sup>51</sup> Esto se debe a la terapia inmunosupresora, junto al uso de corticosteroides y antimicrobianos, que contribuyen a la aparición de lesiones, al reducir la activación del sistema inmune y la secreción salival.<sup>72</sup> Esto altera la actividad que inhibe a microorganismos cariogénicos y potencia la actividad de fúngicos como la *Candida spp.*<sup>68</sup>

Dentro de las otras manifestaciones orales que se han descrito, se señala que existe un mayor riesgo de sufrir agrandamiento gingival, candidiasis eritematosa y leucoplasia pilosa.<sup>73</sup> Sin embargo, en el estudio de Caliento et al., esta gingivitis se explica más por falta de higiene, que por el consumo del fármaco.<sup>68</sup>

Una de las manifestaciones orales más encontradas en los pacientes trasplantados fue la hiposialia.<sup>68,71</sup> En los estudios seleccionados, esta condición fue estadísticamente significativa en su relación con la candidiasis oral, atribuida al hábito tabáquico y la polifarmacia, como efecto secundario de la terapia inmunosupresora, aunque también se ha relacionado con el uso de antihipertensivos.<sup>68-71,73</sup>

En pacientes bajo hemodiálisis se observó que, además esta condición se presentaría por la restricción en el consumo de líquidos recomendada.<sup>71</sup> Se debe prestar atención a la disminución del flujo salival, la cual provocaría una higiene oral deficiente al no existir la capacidad buffer para remineralizar la estructura del diente, lo que provocaría un aumento de caries dental y formación de cálculo. Además provocará cambios de la membrana de la mucosa oral, y una mayor prevalencia de enfermedades orales, como la producidas por *Candida spp.*<sup>3,56,86-88</sup>

En el estudio Dirschnabel, se señala que la alta prevalencia de candidiasis oral en trasplantados, se explica por una mala higiene oral, más que por el uso de inmunosupresores.<sup>71</sup> Además se señala que uno de los hallazgos clínicos más prevalentes es la lengua saburral, que generalmente es asociado a factores locales

como la mala higiene y es poco mencionado en pacientes dializados y trasplantados.<sup>71</sup> Además, dentro de estos factores menciona la hiposalivación y el uso de prótesis.<sup>71</sup>

Con respecto al uso de prótesis removible, se ha descubierto que la *Candida spp.* es capaz de adherirse a superficies acrílicas, por lo que la prótesis sería un factor de riesgo para el desarrollo de ésta.<sup>2,70,73</sup> En el estudio de López-Pintor, se postula que este factor presenta una diferencia estadísticamente significativa entre trasplantados y grupo control.<sup>70</sup> Sin embargo, se determina que no existe correlación entre el uso de prótesis y el desarrollo de candidiasis oral.<sup>70</sup> No obstante, se indica que es necesaria una evaluación de la prótesis removible en pacientes previos y posterior a ser trasplantados, asegurando su buena higiene y ajuste, de manera preventiva.<sup>69,70</sup>

Otro factor de riesgo que se ha descrito es la diabetes. En los resultados obtenidos, se observa una diferencia estadísticamente significativa, siendo mayor en trasplantados que en el grupo control.<sup>70,73</sup> Sin embargo, en el estudio de López-Pintor, no se observa una correlación entre esta enfermedad sistémica y el desarrollo de lesiones orales, debido a que estos pacientes se encontraban compensados.<sup>70,73</sup> Estos resultados se contrastan con los obtenidos en un estudio en Finlandia, donde se señala que la diabetes exacerba la condición inmunosupresora de la ERC, principalmente por la polifarmacia, la hiposialia asociada y ausencia de secreción de antígenos en saliva, dejando al paciente más predispuesto a desarrollar candidiasis oral.<sup>3,15</sup>

No obstante, es importante señalar, que los pacientes trasplantados en su mayoría padecen una diabetes insulino dependiente, lo cual se relaciona con un estadio más avanzado, a diferencia del grupo control.<sup>70,73</sup> Esto se condice con el estudio de Finlandia, donde se señala que en muchos casos, la ERC es causada por una diabetes descompensada, a partir de una nefropatía diabética, por lo que se sugiere especificar en los futuros estudios, si la diabetes u otra enfermedad sistémica fue la causante de la ERC, o si estas condiciones se presentaron posteriormente.<sup>3</sup>

De acuerdo a la literatura, los pacientes trasplantados en tratamiento con inmunosupresores, presentan mayor riesgo de desarrollo de diversas lesiones orales, siendo estas no necesariamente candidiasis oral.<sup>73</sup> No obstante, el trasplante es el tratamiento de preferencia para la ERCT ya que otorga una mejor calidad de vida, es más costo efectiva y aumenta la sobrevida comparado con las otras terapias de sustitución.<sup>3</sup>

El estrés y el estilo de vida asociado a los tratamientos para la ERCT, también se relacionan con el desarrollo de la candidiasis oral.<sup>2</sup> Los pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal presentan menor riesgo de enfermedades oportunistas, ya que su calidad de vida es mejor en comparación a la hemodiálisis, presentan más flexibilidad en su rutina y sus características psicosociales, se acercan más a la normalidad.<sup>2</sup> A diferencia de los pacientes hemodializados, que siguen una rutina estresante, dadas las constantes visitas al centro médico y la imposibilidad de desarrollar una vida laboral o social normal.<sup>2</sup>

En gran parte de los casos, el estrés y la depresión, asociados al tratamiento de diálisis, lleva a los pacientes a postergar su higiene y visitas al dentista, privilegiando su tratamiento médico.<sup>2</sup> De hecho, en el estudio longitudinal de Nylund et al., se observa que la salud oral de los participantes mejora durante el seguimiento, en comparación a la etapa de prediálisis, al ser parte del estudio.<sup>3</sup>

Al analizar los grupos de control, no existe una estandarización en la selección de las personas que los componen. Pocos estudios consideran personas sin antecedentes sistémicos.<sup>21,72</sup> La mayoría contempla a pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal en estadios iniciales, u otro. <sup>21, 68-70</sup>

De hecho, en el estudio de Anees, el grupo control está compuesto por 21 personas que presentaban signos aparentes de candidiasis oral, siendo la prevalencia de ese grupo de 100%.<sup>21</sup> Este grupo control tan reducido y con bajo criterio de selección altera la comparación entre grupos, dando resultados que no coinciden con la literatura, razón por la cual fue excluido para la estimación de los resultados.

El número reducido de participantes en los estudios, es una limitación en varios de ellos, dando como sugerencia utilizar una mayor muestra de pacientes, al igual que realizar un cálculo de tamaño muestral, de manera que los datos puedan ser extrapolables a la población.<sup>68,73</sup>

En los estudios de Dirschnabel et al., y López-Pintor et al., realizan cálculo de tamaño muestral, cuyos resultados coinciden al encontrar una mayor prevalencia de lesiones orales por *Candida spp.* en pacientes bajo terapia de hemodiálisis, seguido por pacientes trasplantados, en comparación a grupo control.<sup>71,73</sup>

Respecto a la edad de los participantes, gran parte de los estudios no la analizan como un factor de riesgo que aumente la prevalencia de lesiones en la mucosa oral en pacientes con ERCT o, en caso de analizarlos, no se determina una relación significativa. Los estudios de Tulin Gulec et al., y Kaswan et al., señalan que a mayor edad, aumenta la prevalencia de lesiones en la mucosa oral, específicamente de *Candida albicans* en pacientes con ERCT bajo alguna terapia sustitutiva.<sup>69,72</sup> Presentando estos últimos estudios una buena calidad y de baja a mediano riesgo de sesgo, por lo que sus resultados son fiables.

Estos resultados se asemejan a los obtenidos en el estudio de Yeter et al., y Ruospo et. al, donde se observa el aumento en la prevalencia de candidiasis oral en pacientes con ERCT, sobre todo a partir de los 65 años, considerando así, a la edad como un factor de riesgo.<sup>86,89</sup> Sin embargo, es importante considerar que aquellos pacientes en edades más tempranas, sean niños o adolescentes, poseerán un sistema inmune en proceso de desarrollo, lo que los deja más propenso a algún tipo de infección micótica.<sup>68,74</sup>

En el caso de encontrarse bajo terapia sustitutiva de trasplante, se requiere una terapia inmunosupresora más larga que en adultos, por lo tanto, los efectos adversos son mayores.<sup>68</sup> Es por esta razón, que el estudio López-Pintor sugiere que sería interesante analizar la presencia de candidiasis en grupos uniformes de trasplantados bajo diferentes regímenes inmunosupresores.<sup>70</sup>

En relación al género, no existen diferencias significativas para el desarrollo de Candidiasis.<sup>21,68-73</sup> Todos los estudios presentaron una muestra donde se consideraron participantes de ambos sexos, en una cantidad similar.<sup>59-65</sup> Sin embargo, en el estudio de López-Pintor se encuentra que el ser mujer sería un factor predictor de lesiones orales, a pesar de no existir diferencias significativas en el género de los participantes.<sup>73</sup>

Para esta revisión sistemática, se seleccionan 7 estudios, dentro de los cuales se encuentran 4 transversales y 3 casos y controles. Se sugiere en un futuro la inclusión de estudios longitudinales prospectivos para mejores resultados, además de ensayos clínicos aleatorizados, ya que poseen mayor validez científica.

En relación a la calidad de los estudios, la mitad de ellos controlan el nivel de sesgo estableciendo criterios de exclusión, buscando personas que coincidan en edad y sexo con el grupo de intervención, y realizando el examen intraoral mediante un solo profesional.<sup>21,68-73</sup>

Los estudios seleccionados están publicados en los últimos 10 años, para conseguir la literatura más actualizada posible. Además, los estudios entre 2010 y 2015<sup>21,69-73</sup> agregan una mayor perspectiva de los problemas a nivel oral que padecen los pacientes bajo ERCT, caracterizando ampliamente a pacientes sometidos a trasplantes renales, ya que no existe literatura actual que compare la candidiasis oral con los distintos tipos de diálisis.

Los estudios provienen de diversos países, realizados en distintos continentes, por lo que los datos tienen una amplia variabilidad de la población mundial: Brasil<sup>68,71</sup>, India<sup>69</sup>, España<sup>70,73</sup>, Turquía<sup>72</sup> y Polonia<sup>21</sup>.

En un estudio realizado en China, se determina que la ubicación geográfica y el tipo de paciente, podría influir en la distribución de las distintas especies de *Candida spp.*, requiriendo realizar más investigaciones sobre el tema.<sup>90</sup> Además, se plantea que la presencia de las distintas especies en la cavidad oral, está influenciada por la localización más que el estado de salud o patologías del

paciente.<sup>91</sup> Las cepas de *Candida spp.* en un lugar particular son genéticamente más similares que en comparación a ubicaciones más distantes.<sup>91</sup> Razón por la cual, resulta importante realizar un análisis de estos indicadores en nuestro país.

Actualmente en Chile, la población se encuentra en un proceso acelerado de envejecimiento demográfico, existiendo un gran porcentaje de la población con edad avanzada, con un deterioro en la salud general. Sin embargo, existe un gran problema a nivel oral, donde la cobertura de programas es insuficiente para los adultos mayores, debido a que solo se abarcan las atenciones de Garantías Explícitas en Salud (GES): “Urgencia Odontológica Ambulatoria” y “Salud Oral Integral para el Adulto Mayor de 60 años”, dejando sin cobertura a quienes no tengan esta edad.<sup>28,92.</sup>

Así mismo, es importante destacar que los adultos mayores presentan una gran cantidad de enfermedades sistémicas, a causa del envejecimiento. Entre ellas encontramos: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, las cuales tienen una implicancia en el desarrollo de lesiones orales. Por otro lado, el deterioro de la tonicidad muscular también perjudica el buen asentamiento y retención de la prótesis removible.<sup>92</sup>

En la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) se señala que un 24,8% de la población posee una dentición no funcional, es decir, con menos de 20 dientes remanentes en boca, lo cual disminuye su calidad de vida en 0,31% en promedio.<sup>93,94</sup> De esta población, el 22,4% utiliza prótesis removible, siendo los mayores de 65 años los de uso más frecuente con un 65,8%.<sup>93,94</sup> Además, en este factor se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad, sexo y nivel de escolaridad.<sup>93,94</sup> Donde las mujeres se verían más afectadas, así como las personas mayores y con un menor nivel de escolaridad.<sup>93,94</sup> Dada estas cifras, es necesario considerar la prótesis dental como un potencial factor de riesgo, más aún si los portadores son pacientes con alguna enfermedad de base como lo es la ERCT, donde ya existe una predisposición para infecciones micóticas y se verá aumentada la posibilidad de sufrir de candidiasis oral, siendo esta la infección micótica más frecuente encontrada en la población.

Esta población mayor de 65 años, por su mayor prevalencia de enfermedades utiliza polifarmacia en mayor cantidad (36,9%), donde se observa el uso de por lo menos 5 principios activos, siendo el 6,2% automedicado.<sup>93,94</sup>

Por último, es importante considerar que la *Candida albicans* es un agente comensal que, en conjunto con la ERCT y los factores de riesgo previamente señalados, puede llegar a desarrollar una colonización patógena, afectando la calidad de vida. Por lo que se recomienda realizar más estudios en relación al diagnóstico oportuno de la lesión, para evitar una infección a nivel sistémico.

## CONCLUSIONES

A raíz de los resultados analizados, es posible concluir que existe una relación entre la prevalencia de lesiones en mucosa oral producidas por *Candida albicans* y la Enfermedad Renal Crónica Terminal en función del tratamiento de sustitución renal de elección. Al comparar los distintos tipos de terapia, se observa que existe una mayor prevalencia de lesiones en mucosa oral por *Candida* en pacientes bajo terapia de trasplante a diferencia de las otras, lo cual se relaciona directamente con el uso de inmunosupresores de por vida.

Dentro de los factores de riesgo se destacan la preexistencia de enfermedades sistémicas, tales como diabetes, el uso de prótesis removible, una edad avanzada y un tratamiento farmacológico con antidepresivos y/o antihipertensivos. Si bien la *Candida albicans* se conoce como un fúngico comensal, es importante señalar que en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal se encuentran más expuestos a una infección local o sistémica debido a que su sistema inmune se encuentra comprometido.

La *Candida albicans*, al ser un patógeno oportunista, solo se manifiesta como lesión oral en un hospedador vulnerable. Por lo que resulta importante, al momento de pesquisar la lesión, realizar una apropiada anamnesis al paciente, ya que esta estaría relacionada a una afectación sistémica.

Es importante destacar los cambios que produce la Enfermedad Renal Crónica Terminal a nivel oral, tales como un aumento en el pH salival a causa de los altos niveles de uremia en sangre, una mayor cantidad de proteína C reactiva, así como una disminución en la secreción salival siendo estos, factores que promueven un mayor desarrollo de candidiasis oral.

Es posible dar respuesta a nuestra pregunta de investigación, señalando que existe una mayor prevalencia de lesiones en la mucosa oral en pacientes

trasplantados a diferencia de un grupo control sin terapia sustitutiva. Sin embargo, vale destacar, que no se puede afirmar que estas lesiones sean provocadas por *Candida albicans*, puesto que dos estudios realizan la confirmación microbiológica, y la concordancia de sólo dos estudios no es extrapolable. Por lo que resulta necesario que se realicen más investigaciones respecto a la colonización por distintas especies de *Candida* en lesiones orales de la mucosa para confirmar esta hipótesis.

Las lesiones de mucosa oral, sobre todo las causadas por *Candida albicans*, debido a su alta prevalencia, debería ser más estudiada en Chile puesto que según estudios a nivel nacional, se proyecta una población más envejecida, sumado al factor del aumento en el uso de prótesis removibles y de enfermedades sistémicas.

Además, encontramos pertinente realizar controles periódicos y educación en higiene oral, especialmente en pacientes bajo terapia de hemodiálisis, puesto que poseen una mayor prevalencia de lesiones orales por *Candida albicans* y con estas medidas se podría prevenir su aparición.

Se sugiere para estudios posteriores estudiar en mayor medida la prevalencia de *Candida albicans* en pacientes bajo terapia de sustitución renal, que analice todas simultáneamente e incluyan, sobre todo, la diálisis peritoneal, ya que existe escasa literatura al respecto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Telles DR, Karki N, Marshall MW. Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am*. 2017 Apr; 61(2):319- 349. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317569/>
2. Gulcan A, Gulcan E, Keles M, Aktas E. Oral yeast colonization in peritoneal dialysis and hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun;(46):47-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260810/>
3. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan;22(1):339-347. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424878/>
4. Queiroz PA, Godoy JSR, Mendonça PSB, Pedroso RB, Svidzinski TIE, Negri M. Adhesion and biofilm formation in artificial saliva and susceptibility of yeasts isolated from chronic kidney patients undergoing haemodialysis. *J Med Microbiol*. 2015 Sep;64(9):960-966. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297016/>
5. Bibliotecaminsal.cl [Internet] Biblioteca Virtual Ministerio de Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Insuficiencia-Renal-cronica-terminal.pdf>
6. Bibliotecaminsal.cl [Internet] Biblioteca Virtual Ministerio de Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Prevención-Enfermedad-Renal-Crónica-Terminal.pdf>
7. de la Rosa-García E, Miramontes-Zapata M, Sánchez-Vargas LO, Mondragón-Padilla A. Oral colonisation and infection by *Candida* sp. in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease on dialysis. *Nefrología*. 2013 Nov;33(6):764-770. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24241363/>

8. Pereira-Lopes O, Simões-Silva L, Araujo R, et al. Influence of dialysis therapies on oral health: a pilot study. *Quintessence Int.* 2019;50(3):216-223. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773574/>
9. Allison DL, Willems HME, Jayatilake JAMS, Bruno VM, Peters BM, Shirliff ME. Candida-Bacteria Interactions: Their Impact on Human Disease. *Microbiol Spectr.* 2016 Jun;4(3):10.1128/microbiolspec.VMBF-0030-2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27337476/>
10. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.* 2017 Nov;223(9):675-681. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123282/>
11. Zdanavičienė E, Sakalauskienė J, Gleiznys A, Gleiznys D, Žilinskas J. Host responses to *Candida albicans*. A review. *Stomatologija.* 2017;19(4):109-123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806649/>
12. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol.* 2016 Jul- Aug;34(4):487-494. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343964/>
13. Alburquenque C., Tapia C. Interacción de *Candida Albina*-hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel. *Bol. Micol.* 2013. 28(2):37-47.
14. Bandara HMHN, Samaranayake LP. Viral, bacterial, and fungal infections of the oral mucosa: Types, incidence, predisposing factors, diagnostic algorithms, and management. *Periodontol 2000.* 2019 Jun;80(1):148-176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090135/>
15. Bengel W., *Candidiasis orales Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología.* Quintessence (ed. esp.). 2010. Volumen 23, Número 10.
16. Mayoral J., Chavez M., Ribera M. La candidiasis oral. Revisión de la literatura. *Revista Odontológica de especialidades.* 2009.
17. J. Shibata T., Yamashita D., Hasegawa S., et al. Oral candidiasis mimicking tongue cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2011. 38: 418-420.

18. Rautemaa R., Ramage G. Oral candidosis - clinical challenges of a biofilm disease. *Crit. Rev. Microbiol.* 2011 Nov. 37(4):328-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777047/>
19. Naglik JR, König A, Hube B, Gaffen SL. Candida albicans-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Dec. 40:104-112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156234/>
20. Williams D., Kuriyama T., Silva S., Malik S., Lewis M. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontology 2000.* 2011 Feb. 55(1):250-65. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/49660788\\_Candida\\_biofilms\\_and\\_oral\\_candidosis\\_Treatment\\_and\\_prevention](https://www.researchgate.net/publication/49660788_Candida_biofilms_and_oral_candidosis_Treatment_and_prevention)
21. Anees MM, Reich A, Hirschberg L, et al. Enhanced enzymatic activity of Candida species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. *Mycoses.* 2011;54(4):337-344. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20492525/>.
22. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. Saunders Elsevier; 2009.
23. Taylor M, Raja A. Oral Candidiasis (Thrush). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424866/>
24. Zomorodian K, Kavosi F, Pishdad GR, et al. Prevalence of oral Candida colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med.* 2016 Jun;26(2):103-110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879707/>
25. Who.int [Internet] Boletín de la Organización Mundial de la Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/83/9/coogan0905abstract/es/>
26. Raposo A, Monsalves M, Aravena P, Sanhueza A. Prevalencia de Lesiones de la Mucosa Oral en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. *Int. J. Morphol.* 2011 Jun; 29(2):622-627.

27. Cueto A, Martínez R, Niklander S, Deichler J, Barraza A, Esguep A. Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaiso, Chile. *Gerodontology*. 2013 Sep;30(3):201-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500979/>
28. Minsal.cl [Internet] Guía Clínica salud oral integral para adultos de 60 años [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7221747c2c9484b7e04001011f0141a4.pdf>
29. Chávez Alfonso M. CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2018 ;33(S1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/750>
30. Donoso-Hofer Francisca. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Rev. chil. infectol.* 2016 Oct ; 33( Suppl 1 ): 27-35. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000700004&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000700004&lng=es).
31. Bengel W. Variantes anatómicas de la mucosa oral. *Quintessence (ed. esp.)* 2010 May; 23 (5). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-variantes-anatomicas-mucosa-oral-X021409851050834X>
32. Park KK, Brodell RT, Helms SE. Angular cheilitis, part 1: local etiologies. *Cutis*. 2011;87(6):289-295. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838086/>
33. Julián-González R., Valdebran M., Guidos-Morales H. Candidiasis mucocutánea crónica. Informe de un caso. *Archivos Argentinos de pediatría*. 2010 Apr; 108(2). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/262595634\\_Candidiasis\\_mucocutanea\\_cronica\\_Informe\\_de\\_un\\_caso](https://www.researchgate.net/publication/262595634_Candidiasis_mucocutanea_cronica_Informe_de_un_caso)

34. Maureira Natalia, Viera Paulina, Fernandez Alejandra, Urrejola Madelein, Bravo Cristian, Mardones Francisca et al . Susceptibilidad de Cepas de Candida Oral a Extracto Etanólico del Propóleo Chileno de Olmué. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2017 Sep [citado 2020 Jun 19] ; 11( 3 ): 295-303. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2017000300295&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2017000300295&lng=es).
35. Hellstein, J.W., Marek, C.L. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head and Neck Pathol.* 2019 Jan ;13, 25–32. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-019-01004-6>
36. Casnati B., Papone V., Cuestas M., Lorenzo S., et al. Valoración del tratamiento local de la candidosis oral. Correlación etiológica. *Odontoestomatología.* 2011 Dic; 13( 18 ): 66-75. Disponible en:  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392011000200007](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392011000200007)
37. Loss R., Sandrin R., Sottile B., Azevedo-Alanis L., et al. Cytological analysis of the epithelial cells in patients with oral candidiasis. *Mycoses.* July 2011. Volume 54, issue 4. Pages e130-e135. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0507.2009.01857.x>
38. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. Candida albicans - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. *Microb Pathog.* 2018 Apr;117:128-138. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454824/>
39. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the Candida species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog.* 2019 Sep;134:103575. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175972/>
40. Uludamar A, Özyeşil AG, Ozkan YK. Clinical and microbiological efficacy of three different treatment methods in the management of denture stomatitis. *Gerodontology.* 2011 Jun;28(2):104-110. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20545775/>

41. Asn-online.org [Internet] American Society of Nephrology [cited 2020 Jun 1]  
 Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/other/kidneydisease/PEM.pdf>
42. Flores Juan C, Alvo Miriam, Borja Hernán, Morales Jorge, Vega Jorge, Zúñiga Carlos et al . Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev. méd. Chile [Internet]. 2009 Ene [citado 2020 Jun 19] ; 137( 1 ): 137-177. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=es).
43. Nefro.cl [Internet] Sociedad Chilena de Nefrología [cited 2020 Jun 1]  
 Disponible en: <https://www.nefro.cl/v2/post.php?id=38>
44. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013 Jul ;382(9887):158-169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727165/>
45. Quiroga B., Rodríguez-Palomares J, de Arriba, G. Insuficiencia renal crónica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2015 Jun; 11(81), 4860–4867. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215001481>
46. Rahman M, Smith MC. Chronic Renal Insufficiency: A Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Intern Med*. 1998 Sep;158(16):1743–1752. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/209184>
47. Lazo Víctor, Hernández Gina, Méndez Rafael. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz. Med.* [Internet]. 2018 Ene [citado 2020 Jun 19] ; 18( 1 ): 75-85. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2018000100011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000100011&lng=es)

48. Wang, V., Vilme, H., Maciejewski, M. L., & Boulware, L. E. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology*, 2016 Jul; 36(4), 319–330. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475662/?from\\_term=%22renal+disease%22%5BTitle%2FAbstract%5D&from\\_filter=ds1.y\\_10&from\\_pos=3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475662/?from_term=%22renal+disease%22%5BTitle%2FAbstract%5D&from_filter=ds1.y_10&from_pos=3)
49. Minsal.cl [Internet] Biblioteca Virtual Ministerio de Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-og-es/guias-de-practica-clinica/tratamiento-conservador-no-dialitico-de-la-enfermedad-renal-cronica/descripcion-y-epidemiologia/>
50. Ayinampudi BK, Chervu AR, Raju SB, Pacha VB. Oral Candida colonization in renal disease patients between diabetes and non-diabetes; a comparative study. *Immunopathol Persa*. 2018 Jul;4(1):e08. Disponible en: <http://www.immunopathol.com/Article/ipp-55>
51. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb; 39 (Supply 1): S1-S266. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/>
52. Bibliotecaminsal.cl [Internet] Biblioteca Virtual Ministerio de Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Prevención-Enfermedad-Renal-Crónica-Terminal.pdf>
53. Bibliotecaminsal.cl [Internet] Biblioteca Virtual Ministerio de Salud [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Di%C3%A1lisis-Peritoneal.pdf>
54. Minsal.cl [Internet] Ministerio de salud de Chile. [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <https://www.minsal.cl/donacion-y-trasplantes-de-organos-y-tejidos/preguntas-frecuentes/>
55. yodonovida.minsal.cl [Internet] Ministerio de salud de Chile. [cited 2020 Jun 1] Disponible en: <https://yodonovida.minsal.cl/trasplante/que-es.html>

56. Kim YJ, Moura LM, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Apr-Jun;15(2):173-177. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5609613/>
57. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012 Jan;22(1):149-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22200433/>
58. Andrade MR, Salazar SL, de Sá LF, et al. Role of saliva in the caries experience and calculus formation of young patients undergoing hemodialysis. *Clin Oral Investig*. 2015 Nov;19(8):1973-1980. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25786587/>
59. Afsar B. Sociodemographic, clinical, and laboratory parameters related with presence of regular toothbrushing in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(2):179-184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199183/>
60. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. Disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>.
61. Manterola Carlos, Otzen Tamara. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2015 Sep [citado 2020 Ago 09]; 33(3): 1156- 1164. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022015000300056](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022015000300056).
62. Editorial Definición MX. "Localización". Ciudad de México. Revisado el 27 de Diciembre 2020. Disponible en: <https://definicion.mx/localizacion/>
63. Gran Diccionario de la Lengua Española. S.v. "Participantes". Revisado el 27 de Diciembre del 2020. Disponible en: <https://es.thefreedictionary.com/participantes>

64. Instituto Mexicano del Seguro. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. México. Página 10. Revisado el 27 de Diciembre del 2020. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/727GER.pdf>
65. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23ª Edición. "Edad". Consultado el 27 de Diciembre 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
66. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23ª Edición. "Edad". Consultado el 27 de Diciembre 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
67. Sanjay G. Revankar. "Candidiasis". The Manual's Editorial Staff. Consultado el 27 de Diciembre del 2020. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-por-hongos-infecciones-fungicas-micosis/candidiasis>
68. Caliento R, Sarmiento DJS, Silva ÉMP, et al. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. *Acta Odontol Scand*. 2018;76(8):539-544. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409366/>.
69. Kaswan S, Patil S, Maheshwari S, Wadhawan R. Prevalence of oral lesions in kidney transplant patients: A single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(4):678-683. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178537/>.
70. López-Pintor, R. M., Hernández, G., de Arriba, L., & de Andrés, A. (2013). Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(3), e381–e387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3668861/>.
71. Dirschnabel AJ, Martins Ade S, Dantas SA, et al. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients. *Quintessence Int*. 2011;42(2):127-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21359247/>.

72. Güleç AT, Haberal M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):96-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926164/>.
73. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis.* 2010;16(1):89-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656317/>.
74. Godoy, J. S. R., de Souza Bonfim-Mendonça, P., Nakamura, S. S., et. al. *Colonization of the oral cavity by yeasts in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2012 Sep; 42(3), 229–234. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.12003>*
75. Andrade MRT, Curvelo JADR, de Moraes DC, et al. Salivary pH and colonization by oral Candida in children and adolescents submitted to haemodialysis. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2018 Jul. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ipd.12403>
76. Camacho-Alonso F, Cánovas-García C, Martínez-Ortiz C, et al. Oral status, quality of life, and anxiety and depression in hemodialysis patients and the effect of the duration of treatment by dialysis on these variables. *Odontology.* 2018;106(2):194-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770414/>
77. Andrade MR, Salazar SL, de Sá LF, et al. Role of saliva in the caries experience and calculus formation of young patients undergoing hemodialysis. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):1973-1980. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25786587/>
78. Ayinampudi BK, Chervu AR, Raju SB, Pacha VB. Oral Candida colonization in renal disease patients between diabetes and non-diabetes; a comparative study. *Immunopathol Persa.* 2018;4(1):e08. Disponible en: <http://www.immunopathol.com/Article/ipp-55>

79. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Furuholm JO, Ortiz F, Ruokonen HM. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):339-347. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424878/>
80. Ito K, Okuno T, Sawada A, et al. Recurrent Aphthous Stomatitis Caused by Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus, and Candida Species in a Kidney Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. 2019;51(3):993-997. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979493/>
81. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(6):718-726. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7898908/>
82. Al-Mohaya MA, Darwazeh AM, Bin-Salih S, Al-Khudair W. Oral lesions in Saudi renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(1):20-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112215/>
83. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(2):119-125. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707817/>
84. Pieralisi N, Godoy J, Yamada S, Santana R, Svidzinski T. Oral lesions and colonization by yeasts in hemodialysis patients. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(8):585-590. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.12277>
85. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Prevalence and early detection of oral fungal infection: a cross-sectional controlled study in a group of Swedish end-stage renal disease patients. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):325-330. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363743/>

86. Schmalz G, Schiffers N, Schwabe S, et al. Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *Int Dent J.* 2017;67(3):186-193. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547773/>
87. Pham, Thuy Anh Vu and Dinh Dam Le. Dental condition and salivary characteristics in Vietnamese patients with chronic kidney disease. *International journal of dental hygiene*(2018): n. pag. 253-260. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/idh.12380>
88. Palmer SC, Ruospo M, Wong G, et al. Patterns of oral disease in adults with chronic kidney disease treated with hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1647-1653. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035674/>
89. Yeter HH, Erten Y, Sevmez H, et al. Oral Candida Colonization as a Risk Factor for Chronic Inflammation and Atherosclerosis in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2019;23(6):542-549. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895718/>
90. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):364-375. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081863/>
91. Gong, Y., Jin, B., Qi, H. *et al.* Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients undergoing haemodialysis. *Sci Rep* 8, 16413 (2018). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34565-7>
92. Minsal.cl [Internet]. Guías Clínicas AUGE: Urgencias Odontológicas Ambulatorias. Series Guías Clínica MINSAL. 2011. [Cited 2020 Jul]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Urgencias-Odontol%C3%B3gicas-Ambulatorias.pdf>

93. Minsal.cl [Internet] Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros resultados. 2017. [Cited 2020 Jul ]. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/1º-Resultados-ENS\\_DEPTO.EPIDEMIOLOGIA.MINSAL.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/1º-Resultados-ENS_DEPTO.EPIDEMIOLOGIA.MINSAL.pdf)
94. Minsal.cl [Internet] Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Segunda entrega de resultados. 2018. [Cited 2020 Jul ]. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2º-Resultados-ENS\\_DEPTO.EPIDEMIOLOGIA.MINSAL.14.01.2019.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2º-Resultados-ENS_DEPTO.EPIDEMIOLOGIA.MINSAL.14.01.2019.pdf)

