

Artículo original

Especies de *Candida* asociadas a lesiones bucales en pacientes con diabetes tipo 2

Blanmeli Naymar Torrealba Camacho^a, Evelyn Teresa Vielma Rojas^a, Elaysa Josefina Salas Osorio^{b,d,*}, Sarelle del Carmen Carrero Sulbarán^c, Carlos Arturo Martínez Amaya^{d,e}, José Alexander Moreno Mercado^c, Yasmin Yinec Varela Rangel^b, José Manuel Jiménez Medina^b

^aFacultad de Odontología. ^bLaboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas "Prof. Celina Araujo de Pérez", Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. ^cLaboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti", Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. ^dGrupo de Investigaciones Biopatológicas de la Facultad de Odontología (GIBFO), ^eCátedra de Patología Clínica y Terapéutica Estomatológica, Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Venezuela.

Recibido 11 de agosto de 2016; aceptado 20 de diciembre de 2016

Resumen: La candidiasis es una enfermedad infecciosa provocada por levaduras del género *Candida*, principalmente por *C. albicans*. En la cavidad bucal del paciente diabético convergen condiciones fisiológicas que propician el desarrollo de candidiasis. Sin embargo, son escasos los estudios microbiológicos que involucren a otras especies de *Candida* como posibles agentes causales. El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de las especies de *Candida* asociadas a lesiones bucales en pacientes con diabetes tipo 2, que acudieron al Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del estado Mérida, durante el segundo trimestre del 2015. Se realizó la evaluación clínico-estomatológica con el respectivo levantamiento de la ficha clínica. La recolección de la muestra de la mucosa bucal fue realizada mediante un raspado con una espátula 7A estéril, realizándose examen directo al fresco y cultivo. Las levaduras recuperadas fueron identificadas utilizando HiChrome *Candida* Differential agar y agar harina de maíz. De 172 pacientes examinados, solo 59 presentaron lesiones sugestivas de candidiasis, obteniéndose 17 muestras positivas para *Candida* spp., donde 15 correspondieron a *C. albicans* y 2 a *C. glabrata*. Los resultados coinciden con los reportados en la literatura mundial donde *C. albicans* es la principal especie causante de candidiasis bucal en pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: *Candida albicans*, diabetes tipo 2, *Candida* spp., candidiasis bucal, cavidad bucal.

Candida species associated with oral lesions in type 2 diabetic patients

Abstract: Candidiasis is an infectious disease caused by yeasts of the genus *Candida*, mainly *C. albicans*. In the oral cavity of the diabetic patient, physiological conditions that promote the development of candidiasis converge. However, there are few microbiological studies involving other *Candida* species as potential causative agents. The objective of this study was to determine the frequency of *Candida* species associated with oral lesions in patients with type 2 diabetes who attended the Endocrinology Service of the *Instituto Autónomo Hospital Universitario* of Los Andes University of the State of Mérida, during the second quarter of 2015. Clinical record and oral cavity examination was performed. Specimen from the oral mucosa was collected by scraping with a sterile 7A spatula for wet direct examination and culture. The recovered yeasts were identified using HiChrome *Candida* differential agar and corn flour agar. Of the 172 patients examined, only 59 presented lesions suggestive of oral candidiasis, obtaining 17 samples positive for *Candida* spp. Of which 15 corresponded to *C. albicans* and 2 to *C. glabrata*. The results coincide with those reported in the world literature where *C. albicans* is the main species responsible for oral candidiasis in patients with type 2 diabetes.

Keywords: *Candida albicans*, Type 2 diabetes, *Candida* spp, oral candidiasis, oral cavity.

* Correspondencia:
E-mail: elaysalas72@gmail.com

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada un problema de salud pública. Existen por lo menos 30 millones de

diabéticos en el mundo, de los cuales cerca de 13 millones se encuentran en Latinoamérica y el Caribe. Se estima que aproximadamente 6% de la población venezolana la padece, es decir, entre 1.200.000 y 1.500.000 venezolanos

son diabéticos [1,2], y en el caso particular del estado Mérida, según la Corporación Regional de Salud, existen aproximadamente 13.867 personas diabéticas [3]. La DM es un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan fundamentalmente por una insuficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina y por una insensibilidad o resistencia de los tejidos a su efecto metabólico. La hiperglucemia es la consecuencia inevitable de este déficit de secreción y acción de la insulina y aunado a esta coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. Por lo tanto, la hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos [4,5].

Desde 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso clasificar la DM en cuatro grandes grupos: DM tipo 1, cuya característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula β del páncreas, lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona; la DM gestacional, que agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa detectada por primera vez durante el embarazo y la diabetes de causa secundaria a otras condiciones patológicas, tales como enfermedades pancreáticas, alteraciones hormonales, inducidas por fármacos, de causa genética, etc.; y la DM tipo 2, que afecta a personas con resistencia a la insulina que por lo general tienen deficiencia relativa más que absoluta. La DM tipo 2 es la más frecuente en los adultos, representando el 90% de los casos mundiales y su etiología está asociada en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física que conduce a una hiperglucemia [1,4,5].

Una complicación encontrada frecuentemente en los pacientes diabéticos es la candidiasis bucal. Su mayor prevalencia puede ser atribuida al aumento de glucosa en saliva, lo que provee un sustrato adecuado para la proliferación de *Candida*, a la vez que incrementa la capacidad de adhesión a la superficie bucal, favoreciendo la colonización y expresión de factores de virulencia [4,6,7]. Por otra parte, la infección por *Candida* en estos pacientes también se ve favorecida por el compromiso de su sistema inmunológico y por la posible presencia de hiposaliva, que al disminuir la acción limpiadora salival favorece la adhesión de los hongos [8,9].

La candidiasis es causada por levaduras del género *Candida*, el cual se encuentra conformado por más de 150 especies ubicuas, con características muy diversas. Pueden hallarse en un tercio de la población sana, conviviendo en armonía con otros microorganismos de la microbiota, y sólo cuando el equilibrio entre el hospedero y el microorganismo se altera, *Candida* spp. se convierte en patógena y se manifiesta, produciendo lesiones en mucosas o piel [10]. Cerca de 40 especies de *Candida* pueden ser aisladas de la cavidad bucal de los seres humanos. En orden de frecuencia, numerosos estudios a nivel mundial reconocen a *Candida albicans* como el comensal más común de la boca (75 %), seguida por otras especies como *C. tropicalis* (8

%), *C. krusei* (3 a 6 %), *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis* [6,8,10,11].

En el estado Mérida la candidiasis bucal por lo general se diagnostica clínicamente [12], sin la debida correlación con análisis microbiológicos que identifiquen la especie de *Candida* involucrada en las lesiones bucales de los pacientes con diabetes tipo 2, es por ello que la finalidad de este estudio fue determinar la frecuencia de las diferentes especies de *Candida* asociadas a lesiones bucales en pacientes con diabetes tipo 2, que acudieron al Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) del estado Mérida, durante el segundo trimestre del año 2015.

Materiales y métodos

La población objeto de estudio estuvo conformada por 172 pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron al Servicio de Endocrinología del IAHULA de Mérida-Venezuela, en un periodo de seis semanas comprendido entre los meses de abril y mayo de 2015. Este trabajo fue avalado por el comité de bioética del IAHULA.

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia, donde la muestra estuvo constituida por 59 pacientes diabéticos portadores y no portadores de prótesis, que presentaron en la cavidad bucal lesiones clínicamente sugestivas de candidiasis. Se excluyeron del estudio mujeres embarazadas y pacientes con terapia antimicrobiana durante las tres semanas anteriores a la evaluación.

Previo al llenado del consentimiento informado y la ficha clínica, se realizó el examen clínico estomatológico, tomando en cuenta los criterios descritos en la literatura para la clasificación de las diferentes formas clínicas de candidiasis bucal primaria (candidiasis eritematosa, pseudomembranosa, hiperplásica y lesiones asociadas como queilitis angular, estomatitis protésica, glositis media romboidal y lengua negra vellosa) [13].

La muestra se recolectó por raspado de la lesión, utilizando la parte roma de una espátula 7-A estéril, y se resuspendió en solución salina fisiológica (SSF) estéril contenida en tubos debidamente rotulados, los cuales fueron trasladados, bajo refrigeración, hasta el Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti", del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela, para su posterior procesamiento. La muestra contenida en los tubos de SSF fue centrifugada a 3.000 rpm durante 5 minutos. A partir del sedimento obtenido se realizó un examen directo colocando una gota entre lámina y laminilla para su observación microscópica (Nikon Eclipse E100), a fin de evidenciar la presencia de blastoconidias, hifas y/o pseudohifas y se procedió a inocular una alícuota asépticamente en placas de agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol. Las placas fueron incubadas a 28 °C durante 48 h y hasta un máximo de 72 h. Se seleccionaron colonias de levaduras aisladas y se realizó un subcultivo en tubos de ensayo con agar Sabouraud dextrosa, incubándolas a

28 °C por 24 h. Los cultivos obtenidos se conservaron a temperatura ambiente [14,15].

Para la identificación de las características macroscópicas y cromógenas de crecimiento se preparó el medio HiCrome *Candida* Differential Agar (Himedia) y se vertió en placas. Los aislados fueron inoculados e incubados durante 48 h a 28 °C. La lectura de los resultados se realizó observando el color producido por las distintas especies de *Candida*, donde *C. albicans* presentó colonias lisas de color verde, *C. tropicalis* se observó de color azul metálico, *C. glabrata* como colonias lisas de color crema o blanco y *C. krusei* de color púrpura.

Para la identificación morfológica microscópica se preparó el agar harina de maíz (Corn Meal, Oxoid). Los aislados en estudio fueron inoculados según la técnica de Dalmau [16]. Se examinaron al microscopio a través del cubreobjetos con los objetivos de 10X y 40X, con la finalidad de observar la producción de hifas, pseudohifas y otras estructuras de filamentización arquetípicas para cada especie de *Candida* [16,17].

Los resultados obtenidos se describieron mediante números absolutos y porcentajes.

Resultados

Se examinó la cavidad bucal de 172 pacientes con DM tipo 2, de los cuales 110 (64%) correspondieron al género femenino y 62 (36%) al género masculino. Solo 59 pacientes evaluados estomatológicamente presentaron lesiones bucales clínicas sugestivas de candidiasis; se observó un predominio del género femenino (69,5%) (Tabla 1), donde el 61% eran portadores de prótesis (Tabla 2).

De un total de 60 muestras, ya que en un paciente se recolectaron dos, el cultivo en agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol mostró crecimiento de *Candida* spp. en un 28%, observándose colonias cremosas, lisas, convexas, de color blanco, de aspecto brillante u opaco. De acuerdo al género, 14 (82,3%) muestras fueron recolectadas de

pacientes del género femenino y 3 (17,6%) en el género masculino. En las 43 muestras (72%) restantes no se evidenció crecimiento.

Al realizar la visualización de las características morfológicas de crecimiento en el medio HiCrome *Candida* Differential Agar, de las 17 cepas aisladas 15 (88,5%) presentaron colonias lisas de color verde, características de *C. albicans* y 2 (11,7%) aislados presentaron colonias de color beige o amarillo, presuntivas de *C. glabrata*. Posteriormente para corroborar el resultado obtenido en el medio cromogénico, se realizó el examen microscópico con el método clásico de agar harina de maíz, observándose la presencia de pseudohifas ramificadas, blastoconidias redondas dispuestas en racimos y en algunos la presencia de clamidoconidias, en los 15 aislados identificados como *C. albicans*, mientras que en los dos aislados de *Candida* spp. se evidenció la presencia de blastoconidias pequeñas, ovaladas con gemación, características de la especie *C. glabrata*.

Al relacionar los 17 aislados obtenidos con el uso de prótesis dental, pudo evidenciarse que, en el caso de *C. albicans*, 10 pacientes con cultivo positivo eran portadores de prótesis, mientras que para *C. glabrata* ninguno de los pacientes tenía prótesis (Tabla 2).

Discusión

La presencia de especies de *Candida* en la cavidad bucal de pacientes diabéticos ha sido investigada en diversas partes del mundo [6,8,10,18,19]. Generalmente en la consulta odontológica, el diagnóstico de cualquiera de las formas de candidiasis bucal se realiza de manera clínica, basado en el reconocimiento de las lesiones. Sin embargo, existen estudios que afirman que no todas las lesiones diagnosticadas clínicamente como candidiasis lo son microbiológicamente [10,18,20]. En el presente estudio, se examinaron 172 pacientes con DM tipo 2, donde 59 (34%) presentaron lesiones clínicamente sugestivas de candidiasis, de los cuales, una vez realizados los estudios microbiológicos correspondientes, solo en 17 (28%) se obtuvieron cultivos positivos para *Candida* spp. Este resultado ratifica la importancia del trabajo en conjunto Odontólogo-Microbiólogo, a fin de establecer un diagnóstico apropiado y por ende, evitar la prescripción de tratamientos antifúngicos injustificados que pudieran provocar la aparición de efectos adversos. Es ampliamente reconocido que estos fármacos afectan a las células humanas, debido a la similitud estructural con las células fúngicas, y se caracterizan por presentar interacciones con otros medicamentos (antihipertensivos, anticonvulsivantes, hipoglucemiantes, entre otros) que consume este tipo de pacientes [18,19].

La mayor incidencia de lesiones bucales en pacientes del género femenino con respecto al género masculino, observada en este estudio, coincide con otro reporte [21], y podría asociarse a que en las mujeres convergen factores coadyuvantes tales como los hormonales, inmunológicos

Tabla 1. Distribución de pacientes con manifestaciones clínicas según género.

Género	Número	Porcentaje
Femenino	41	69,5%
Masculino	18	30,5%
Total	59	100%

Tabla 2. Distribución de las especies de *Candida* según el uso de prótesis.

	Con prótesis dental	Sin prótesis dental	Total
<i>C. albicans</i>	10	5	15
<i>C. glabrata</i>	0	2	2
Total	10	7	17

y deficiencia de hierro, entre otros, que asociados a una higiene bucal que en algunos casos pudiera ser excesiva e inducir el barrido de la microbiota habitual, favorece la colonización por microorganismos oportunistas como *Candida* spp.

En la candidiasis bucal, *C. albicans* ha sido reportada como la especie de mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 2 [19,20]. Dichos hallazgos apoyan los resultados obtenidos en esta investigación, donde *C. albicans* fue la especie de mayor prevalencia, observada en 88,2% de las muestras positivas obtenidas de los pacientes evaluados.

Dentro de los factores de riesgo requeridos para la colonización se incluyen las particularidades del hongo, especialmente sus mecanismos de adhesión a las células epiteliales y características acidogénicas y heterofermentativas, así como factores locales de la mucosa bucal y la condición inmune del hospedero [20,22]. Aunado a las características del hongo, la predisposición de los pacientes diabéticos al padecimiento de infecciones por especies de *Candida* ha sido explicada desde el punto de vista metabólico, ya que los elevados niveles de glucosa en los fluidos tisulares, favorecen el desarrollo de la levadura, lo que sugiere que existe una relación directamente proporcional entre el grado de colonización en la cavidad bucal y los niveles de glucosa sanguínea [18].

Adicionalmente, en este estudio se logró aislar *C. glabrata* en 11,8% de los pacientes, resultados similares a los obtenidos en otras investigaciones donde se reportó una alta prevalencia de *C. albicans*, seguida de *C. glabrata*, especie que representa un importante agente causal de infecciones de las mucosas [8,18,19]. Históricamente, *C. glabrata* ha sido considerada como un saprofito de la microbiota normal en individuos sanos. Sin embargo, en las últimas dos décadas, como consecuencia del amplio uso de fármacos inmunosupresores, *C. glabrata* ha incrementado su presencia en las infecciones humanas, ubicándose como la segunda o tercera especie de *Candida* más frecuentemente aislada de todos los casos reportados de candidiasis [18].

Existen evidencias que demuestran una rápida diseminación de las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes también se produce una elevada tasa de mortalidad cuando se produce candidemia. Aunque el conocimiento de los marcadores de virulencia en esta especie es escaso, algunas investigaciones han demostrado que *C. glabrata* produce proteinasas y que la hidrofobicidad de su superficie celular es similar a la de *C. albicans*, lo que asegura su capacidad de adherencia a las células del hospedero [13,23]. Se ha asociado a infecciones nosocomiales, al uso profiláctico de antimicóticos (especialmente fluconazol) y presenta resistencia secundaria al fluconazol e itraconazol [19,24,25].

La respuesta al tratamiento antifúngico de las lesiones bucales en los pacientes con DM tipo 2 por estas especies del género *Candida* es poco conocido, debido a que ambas especies poseen la capacidad de producir biopelículas sobre la superficie de la prótesis de resina acrílica, la cual actuaría como un depósito que alberga microorganismos, mejorando su potencial infeccioso y contribuyendo a agravar una

condición previamente existente [21].

Por otra parte, la acción patógena de estas dos especies de *Candida* se debe a la forma cómo se comportan durante el proceso infeccioso. *C. glabrata* parece seguir una estrategia de sigilo y encubrimiento de la infección, sin causar grandes daños epiteliales, probablemente debido a su incapacidad para producir hifas. Caso contrario se observa con *C. albicans*, que sigue una estrategia que puede ser descrita como “conmoción y pavor”, ya que al pasar de comensal a patógeno, invade activamente epitelios, provocando respuestas inmunes más fuertes asociadas a su capacidad de producir hifas, que le permite abrirse paso entre los tejidos [22].

Conclusiones

No todas las lesiones bucales eritematosas, erosivas, pseudomembranosas o hiperplásicas evaluadas clínicamente fueron causadas por este género fúngico, lo que ratifica la importancia de la relación Odontólogo-Microbiólogo en el diagnóstico y establecimiento del tratamiento adecuado. A pesar de que *C. albicans* fue la levadura más frecuente en los pacientes estudiados, es importante resaltar el aislamiento de otras especies de *Candida* no *albicans* como *C. glabrata*, que desarrolla resistencia secundaria a los azoles (tratamiento de elección para la candidiasis bucal), lo que conllevaría a fallas terapéuticas en el paciente.

Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias al financiamiento del CDCHTA de la Universidad de Los Andes, bajo el Código O-315-15-07-F. Al personal del Laboratorio de Micología “Dr. Corrado Capretti” y del Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “Prof. Celina Araujo de Pérez”, de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Al Comité de Bioética y personal del Servicio de Endocrinología de Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del estado Mérida (I.A.H.U.L.A.).

Referencias

1. Gil L, Sil M, Domínguez E, Torres L, Medina J. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51:104-19.
2. Camejo M, García A, Rodríguez E, Carrizales M, Chique J. Visión epidemiológica de la Diabetes Mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y propuesta de registro. Programas de detección precoz. Rev Venez Endocrinol Metab. 2012; 10:2-6.
3. Corporación de Salud del Estado Mérida. Estadísticas endocrino-metabólicas. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección de Salud Pública (DPS-04). Mérida, estado Mérida; 2016.
4. Rojas PE, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Rev

- Venez Endocrinol Metab. 2012; 10:7-12.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1):S62-9.
 6. Duque CM, Correa E, Rendón JM, Bedoya JM, Hernández O. Frecuencia de portadores de *Candida* spp. en cavidad oral de pacientes diabéticos de Medellín. *NOVA*. 2012; 10:33-7.
 7. Palacios Arias ML, Balconi S, Montagna DA, Giambelluca MC. Micosis oral, prevalencia en la consulta diaria. Buenos Aires, Octubre 2007. [Tesis doctoral]. Asociación Médica Argentina. Disponible en: <http://www.cii.org.ar/noticias/Micosis%20oral,%20prevalencia%20en%20la%20consulta%20diaria.pdf>. Acceso 16 de noviembre 2015.
 8. Fernández Martínez RF, Jaimes-Aveldañez A, Hernández-Pérez F, Arenas R, Fabián-San Miguel G. Oral *Candida* spp. carriers: its prevalence in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *An Bras Dermatol*. 2013; 88:222-5.
 9. Rojas T, Rubio E, Viera N, Morón A, Meza L. Características clínicas y microscópicas de *Candida albicans* en pacientes diabéticos tipo 1. *MedULA*. 2013; 22:6-10.
 10. Jaimes A, Hernández F, Martínez E, Rodríguez A, Guzmán R. Portadores de *Candida* en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar *Candida*. *Med Int Mex*. 2008; 24:262-6.
 11. González-Guevara MB, Linares-Vieyra C, Rodríguez-de Mendoza LE. Prevalencia de trastornos bucales en población con Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008; 46:237-46.
 12. Barrios M, Ceballos Y, Velazco N, León MA, Pabón A. Manifestaciones bucales más frecuentes en pacientes diabéticos atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Acta Odontol Venez*. 2010; 48:1-8.
 13. Otero Rey E, Peñar María Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Avances en Odontostomatología*. 2015; 31:135-48.
 14. Mata M, Perrone M. La prótesis odontológica en la ecología de *Candida albicans* en cavidad bucal. *Acta Odontol Venez*. 2011; 39:18-24.
 15. López C, Giro L, Ramos L, Ramadán S, Bulacio L. Comparación de diferentes métodos para la identificación de especies del género *Candida*. *Rev Argent Microbiol*. 2005; 37:16-21.
 16. Mendoza M. Importancia de la identificación de levaduras. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2005; 25:15-23.
 17. Larone D. Medically important fungi. A guide to identification. 2ª ed. New York: Elsevier; 1986.
 18. Ugalde M. Prevalencia de especies de *Candida* en la cavidad oral en pacientes diabéticos tipo 2. [Tesis doctoral]. Universidad de Granada. Granada, España; 2008.
 19. Al-Attas SA, Amro SO. *Candida* colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med*. 2010; 30:101-8.
 20. de la Rosa-García E, Miramontes-Zapata M, Sánchez-Vargas LO, Mondragón-Padilla A. Colonización e infección bucal por *Candida* spp. en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en diálisis. *Nefrología (Madri)* 2013; 33:764-70.
 21. Sanitá PV, Pavarina AC, Giampaolo ET, Silva MM, Mima EG, Ribeiro DG, et al. *Candida* spp. prevalence in well controlled type 2 diabetic patients with denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111:726-33.
 22. Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. *Cell Microbiol*. 2013; 15:701-8.
 23. Liebana J. *Microbiología oral*. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2002.
 24. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12:80-96.
 25. Tapia C. *Candida glabrata*. *Rev Chil Infectol*. 2008; 25:293.