

Manifestaciones bucales de la inmunodeficiencia: revisión integrativa de la literaria

Oral manifestations of immunodeficiency: integrative review of the literary

Manifestações bucais da imunodeficiência: revisão integrativa da literatura

Iván Porto-Puerta¹
Antonio Diaz-Caballero²
Adel Martínez-Martínez³

Recibido: 28 de abril de 2020

Aprobado: 22 de febrero de 2022

Publicado: 31 de diciembre de 2022

Cómo citar este artículo:

Porto-Puerta I, Diaz-Caballero A, Martínez-Martínez A. Manifestaciones bucales de la inmunodeficiencia: revisión integrativa de la literaria. Revista Nacional de Odontología (2022); 18(2), 1-14.

doi: <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2022.02.06>

Revisión de tema. <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2022.02.06>

¹ Grupo GITOUC, Campus de Salud Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena. Cartagena, Bolívar.

Correo electrónico: iportop@unicartagena.edu.co

² Grupo GITOUC, Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena.

³ Grupo GITOUC, Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena.



Resumen

Introducción: la inmunodeficiencia es la alteración funcional del sistema inmunológico, la cual es causada por factores congénitos o secundarios. Esta disfunción suele generar no solo manifestaciones sistémicas, sino también a nivel de cavidad bucal y zona peribucal. *Objetivo:* identificar y explicar las manifestaciones bucales de la inmunodeficiencia según la literatura. *Metodología:* se realizó una revisión integrativa de la literatura, los documentos fueron identificados mediante la búsqueda en bases de datos de alto impacto; se seleccionan investigaciones originales, casos clínicos, revisiones literarias y libros. No se aplicaron restricciones en el idioma ni en el tiempo de publicación. *Resultados:* Entre las manifestaciones bucales más reportadas se encuentran, la candidiasis bucal, lesiones ulcerativas, Condiloma acuminado, leucoplasia vellosa y enfermedades periodontales necrosantes. *Conclusiones:* debido a que los sujetos inmunodeficientes tienen mayor susceptibilidad de padecer diversas afecciones que podrían poner en riesgo su vida; se considera fundamental la identificación temprana de las manifestaciones bucales que permitan facilitar el diagnóstico sistémico de la afección inmune además de permitir un tratamiento concomitante de la manifestación estomatológicas y sistémicas.

Palabras clave: medicina oral, inmunodeficiencia, inmunología, semiología, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Abstract

Introduction: immunodeficiency is the functional alteration of the immune system, which is caused by congenital and / or secondary factors. This dysfunction usually generates not only systemic manifestations, but also at the level of the oral cavity and the perioral area. *Objective:* to identify and explain the oral manifestations of immunodeficiency according to the literature. *Methodology:* an integrative literature review was carried out, the documents were identified by searching high impact databases; original research, clinical cases, literary reviews and books are selected. No language or publication time restrictions were applied. *Results:* Among the most reported oral manifestations are oral thrush, ulcerative lesions, condylomata acuminata, hairy leukoplakia and necrotizing periodontal diseases. *Conclusions:* because immunodeficient subjects are more susceptible to suffering from various conditions that could be life-threatening; early identification of oral manifestations is considered essential to facilitate the systemic diagnosis of the immune condition in addition to allowing concomitant treatment of stomatological and systematic manifestations.

Keywords: Oral Medicine, Immunodeficiency, Immunology, Semiology, Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Resumo

Introdução: a imunodeficiência é a alteração funcional do sistema imunológico, causada por fatores congênitos e / ou secundários. Essa disfunção geralmente gera não apenas manifestações sistêmicas, mas também ao nível da cavidade oral e da área perioral. *Objetivo:* identificar e explicar as manifestações orais da imunodeficiência de acordo com a literatura. *Metodologia:* foi realizada uma revisão integrativa da literatura; os documentos foram identificados por meio de pesquisa em bancos de dados de alto impacto; pesquisa original, casos clínicos, resenhas literárias e livros são selecionados. Não foram aplicadas restrições de idioma ou tempo de publicação. *Resultados:* Entre as manifestações orais mais relatadas estão candidíase oral, lesões ulcerativas, condiloma acuminado, leucoplasia cabeluda e doenças periodontais necrosantes. *Conclusões:* porque indivíduos imunodeficientes são mais suscetíveis a sofrer de várias condições que podem ser fatais; a identificação precoce de manifestações orais é considerada essencial para facilitar o diagnóstico sistémico da condição imunológica, além de permitir o tratamento concomitante de manifestações estomatológicas e sistêmicas.

Palavras-chave: Medicina Oral; Imunodeficiência em Imunologia; Semiologia; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

1. Introducción

El sistema inmunológico es el encargado de proteger el organismo de diversos agentes como bacterias, hongos y virus. Este sistema está conformado por la piel, mucosas, órganos linfoides como amígdalas, adenoides, bazo, timo y los ganglios linfáticos, además las inmunoglobulinas, células leucocitarias y el sistema principal de histocompatibilidad; esta es clasificada como innata y adquirida (1-3).

La inmunidad innata es congénita y es la primera línea de defensa del organismo, a esta inmunidad pertenece la piel y mucosas, las cuales funcionan como barrera ante agentes patógenos; se compone de elementos celulares como macrófagos, linfocitos, neutrófilos, entre otros, quienes actúan luego de que los agentes han logrado atravesar las barreras anteriormente mencionadas (4-5).

La inmunidad adquirida es activada por la inmunidad innata luego que el agente ha entrado en el organismo, esta proporciona al sistema inmunitario la capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos, ofreciendo respuestas más potentes cada vez que el patógeno es reencontrado. Es decir, permite que el cuerpo esté preparado para amenazas futuras (6-7).

La inmunodeficiencia se define como la deficiencia funcional del sistema inmunitario, puede ser primaria, que se relaciona con defectos congénitos del sistema y secundaria la cual es causada por factores externos como, enfermedades cancerígenas, infección por VIH/SIDA, desnutrición, diabetes, exposición a radio o quimioterapia, uso de medicamentos, extirpación de amígdalas o bazo, entre otros (8-10).

Las inmunodeficiencias suelen manifestarse en cavidad bucal de múltiples maneras, por lo que autores Donoso et al (11) describen los hallazgos estomatológicos en pacientes con depresión del sistema inmune. En el presente artículo se recopila información integrativa de la literatura sobre las principales manifestaciones clínicas de los trastornos inmunológicos, familiarizando al odontólogo con estas de tal manera que se facilite el diagnóstico y manejo multidisciplinario del paciente con depresión del sistema inmunológico.

2. Metodología

Fuentes de Información: para el desarrollo de esta revisión integrativa de la literaria las fuentes de información que se utilizaron fueron las siguientes bases de datos en salud: Doaj, Redalyc, Medline a través de PubMed, Scielo, Latindex y Dialnet.

Criterios de búsqueda: el protocolo de búsqueda incluyó el uso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español: Medicina Oral; Inmunodeficiencia;

Inmunología; Semiología; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; y de descriptores en inglés validados en Medical Subject Headings (MeSH): Oral Medicine; Immunodeficiency, Immunology; Semiology; Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Criterios de inclusión: investigaciones descriptivas o experimentales, casos clínicos, revisiones literarias o sistemáticas y capítulos de libros.

Criterios de exclusión: comentarios, cartas, o síntesis editoriales e investigaciones con conflictos de interés.

Estrategia de búsqueda: la búsqueda inicial arrojó una gran cantidad de artículos que fueron analizados bajo la técnica de skimming and scanning (12), La cual funcionó como filtro para seleccionar finalmente 60 documentos.

3. Resultados

Las manifestaciones en cavidad bucal de las inmunodeficiencias empiezan a presentarse principalmente cuando hay una disminución en el número de linfocitos cd4, específicamente entre un rango de 200 a 500 células/ μ l (13). A continuación, se describen estos hallazgos bucales y su relación con patologías específicas o factores externos e internos.

3.1. Lesiones Blancas

3.1.1. *Candidiasis Bucal*

Se define como una infección micótica oportunista causada por hasta 100 especies diferentes de *Cándida albicans*. Su sitio anatómico predilecto en cavidad bucal es la cara dorsal de lengua, sin embargo, también se reporta en caras laterales, en mucosa yugal y encía marginal. Sus formas clínicas más frecuentes en boca son la pseudomembranosa, eritematosa y la queilitis angular (14-18).

En la forma pseudomembranosa, se observa una pseudomembrana de color blanco-amarillenta, con bordes bien definidos. Al raspar esta lesión se desprenden fácilmente dejando una zona enrojecida la cual suele ser sintomática; en otro orden de ideas la forma eritematosa se caracteriza por presentar una zona de color rojo, bordes no definidos y con sintomatología dolorosa (19-21).

Según Harris et al (22) esta lesión suele estar asociada al sida en etapas avanzadas, cuando los valores de linfocitos son menores de 500. Sin embargo, esta manifestación también se reporta en pacientes diabéticos no tratados (23), en neonatos con inmunodeficiencia primaria (24), en sujetos con enfermedad renal crónica (25),

en pacientes oncológicos (26), en población con desnutrición y en sujetos con estrés crónico (27).

3.1.2. *Leucoplasia Velloso*

Clínicamente la LV se presenta de dos formas: la homogénea se caracteriza por presentar una placa blanca no desprendible (diferencia con candidiasis), de bordes definidos, textura rugosa, y asintomática (figura 1). En la forma no homogénea el color no es blanco uniforme debido a que tiende a presentar zonas rojas, algunas veces erosivas y sintomáticas. Los sitios anatómicos más afectados por esta lesión son los bordes laterales de lengua y la mucosa yugal (28).

Se deben tener en cuenta criterios indicativos de degeneración maligna, tales como: induración, infiltración dura en su base, persistencia de un halo congestivo o de un edema, extensión de sus límites, fisura o ulceración, crecimiento rápido de excrecencias de tipo verrugoso en su superficie, aparición de dolor fuerte o dolor referido, hemorragias o trismus. La detección a tiempo es fundamental para evitar su progresión (29-30).

Su etiología está asociada a múltiples factores, tales como: el tabaquismo, infecciones víricas, bacterianas, virales, y a la inmunodeficiencia causada por el VIH-SIDA (31). Esta lesión ha sido reportada incluso en individuos con un recuento superior a 500 células T CD4/mm y suele considerarse una de las primeras manifestaciones de dicha patología (32-33).



Figura 1. Fotografía intraoral. Placa blanca homogénea de superficie rugosa y bordes no definidos en cara ventral de lengua.

Fuente: elaboración propia.

3.1.3. Lesiones Bucles Ulcerativas

Herpes Labial: esta es la forma clínica más común de la infección por virus del herpes simple tipo 1 (34). En individuos sanos se da la aparición de vesículas que en pocos días dejan ulceraciones en forma de racimo de máximo 5mm en borde bermellón de labios. En inmunocomprometidos estas ulceraciones suelen ser de mayor tamaño extendiéndose incluso a todo el borde bermellón de ambos labios y a las comisuras, son dolorosas y su cicatrización tarda varias semanas o hasta lograr un equilibrio inmunológico. El herpes intraoral recidivante en inmunodeficientes se caracteriza por una rápida progresión o por presentarse en formas extensas e incluso atípicas (figura 2), los sitios anatómicos más afectados son: paladar duro y blando, encías y mucosa yugal (35-36).



Figura 2. fotografía Intraoral. múltiples vesículas, ulceraciones y zonas eritematosas en encía palatina y paladar duro.

Fuente: elaboración propia.

Infección por Citomegalovirus (CMV): es un virus ADN de doble cadena que al igual que el VHS pertenece a la familia de los herpes virus. La prevalencia del CMV en la población es del 60%, esto se debe a su fácil transmisión por vía oral, sexual, transfusiones y por transmisión perinatal. El CMV suele manifestarse solo en pacientes inmunocomprometidos, por lo que se considera una infección oportunista (37-38).

Según Toche et al (39) el CMV en cavidad bucal se manifiesta como una ulcera única, crónica y dolorosa (figura 3) lo que limita notablemente la alimentación, para Ferreras (40) es posible encontrar la presencia de múltiples úlceras asociadas al CMV en mucosa labial y yugal, lo que sugiere que se puede presentar en varias formas clínicas.

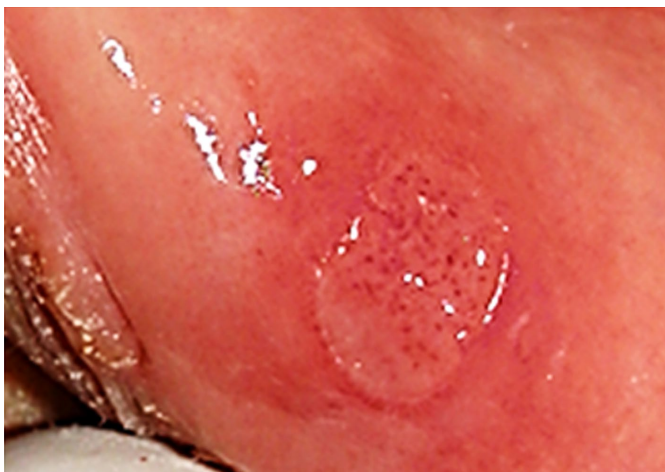


Figura 3. fotografía intraoral. Ulcera con bordes delimitados, forma redondeada, de aproximadamente 5mm de diámetro en semimucosa labial inferior.

Fuente: elaboración propia.

Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR): esta se presenta como múltiples ulceraciones dolorosas, ubicadas en toda mucosa bucal, con halo eritematoso, tamaño variable y en ocasiones con centro necrótico (figura 4) (41-42). Su etiología está relacionada a diversos factores externos e internos; sin embargo, según Maksomovskaia et al (43) los pacientes con EAR presentan niveles bajos de IgG2, IgA y linfocitos T, lo que sugiere que se presenta principalmente en individuos con disfunción del sistema inmunológico.



Figura 4. fotografía intraoral. Ulceras cubiertas por pseudomembranosa, rodeadas por halos eritematosos ubicadas en tercios anterior y medio de paladar duro.

Fuente: elaboración propia.

Sarcoma de Kaposi: neoplasia maligna la cual se manifiesta en el 20% de los pacientes diagnosticados con Sida, de estos el 70% se manifiesta en cavidad bucal y zona peribucal (44-45). En etapas tempranas aparecen maculas, nódulos y lesiones exófiticas y en etapas avanzadas se generan úlceras sangrantes y dolorosas que progresivamente generan destrucción de los tejidos (46).

3.1.4. Infección de Virus del Papiloma Humano (VPH)

Este virus pertenece a la familia Papillomaviridae, este infecta y se replica en el núcleo de células epiteliales. Los subtipos de alto riesgo en generar lesiones malignas se asocian en un 100% a los casos de cáncer de cuello uterino; también se vinculan con el desarrollo de neoplasias extra cervicales, como en cabeza y cuello, en especial la orofaringe (cavidad nasal y cavidad bucal). Su contagio y transmisión se debe principalmente a las prácticas de sexo oral sin barreras (47-49).

En pacientes inmunocomprometidos existe el doble de riesgo de contraer una infección por VPH y una mayor probabilidad de desarrollar carcinoma escamo celular que en sujetos sin dicha patología. Esto se debe a una deficiente respuesta del sistema inmune y a una interacción de ambos virus (50-51).

La literatura reporta que en cavidad bucal el VPH suele manifestarse con vegetaciones, pápulas y verrugosidades. Su forma clínica característica es el condiloma acuminado (figura 5). Su apariencia es nodular blanda y sésil, con una superficie parecida a la coliflor, su tamaño puede variar, su color es generalmente blanco y sin trauma suele ser asintomático. En pacientes inmunodeficientes suele haber una constante recurrencia cuando se realiza extirpación quirúrgica (52-53).



Figura 5. fotografía intraoral. Verrugosidad de base sésil, superficie rugosa, forma ovalada, de aproximadamente 5mm de diámetro en semimucosa labial superior.

Fuente: elaboración propia.

3.1.5. Enfermedades Periodontales Necrosantes (EPN)

Las EPN se presentan cuando existe una disfunción de la respuesta inmunitaria del huésped. En individuos con inmunosupresión grave o avanzada puede incluso poner en riesgo la vida, en esta categoría se encuentran los pacientes diagnosticados con sida, individuos con desnutrición extrema o infecciones severas (54-55). En pacientes con inmunosupresión temporal o leve, las EPN se suelen presentar de una forma más leve, en esta categoría están los fumadores activos e individuos con estrés crónico (56).

Los microorganismos involucrados en estas enfermedades son: *Treponema* sp., *Selenomonas* sp., *Fusobacterium* sp., y *Bacteroides melaninogenicus* sp. *intermedius* (*P. intermedia*) (57).

Las características clínicas principales de las EPN son la presencia de necrosis y úlceras en papilas interdentes, las cuales son sangrantes, dolorosas y generan una marcada y característica halitosis (58). Se debe tener en cuenta que en la Gingivitis necrosante solo hay compromiso del tejido gingival, en la Periodontitis necrosante hay además una pérdida ósea rápida (figura 6) y en la estomatitis necrosante existe compromiso de otros sitios de la mucosa bucal y además suele generar osteítis y secuestros óseos; en sujetos con inmunosupresión grave o avanzada puede incluso generar perforaciones en piel de la cara a lo que se le denomina Cancrum oris (59-60).



Figura 6. fotografía intraoral. Evidentes úlceras, recesiones e inflamación en tejido gingival.

Fuente: elaboración propia.

4. Conclusiones

Los individuos inmunodeficientes suelen presentar diversas manifestaciones bucales de infecciones o patologías oportunistas. Es importante la identificación temprana de estas en pacientes aun no diagnosticados, para así poder tratarlos y lograr equilibrar su sistema inmunológico a tiempo.

Se considera pertinente la publicación de investigaciones en este campo, especialmente en protocolos de tratamiento de estas lesiones en cavidad bucal, que eviten la alteración de la calidad de vida de estos sujetos.

Referencias

1. Ballester J, Macías C. El sistema inmunológico: comentarios de interés básico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 19:2-3.
2. Monserrat A, Gómez M, Sosa A, Prieto M. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Rev. Medicine.* 2017. 12(24): 1369-78.
3. Fuentes P, Jiménez P, Espinosa P. Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2016; 25(3):84-88.
4. Woodland D. Facets of Innate Immunity to Viral Infection. *Viral Immunol.* 2018; 31(9):595-610
5. Díaz D, Úbeda M, López A, Álvarez M. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Rev. Medicine.* 2017 12 (24):1388-1397
6. Prieto A, Barbarroja J, Haro S, Monserrat J. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Rev. Medicine.* 2017; 12 (24): 1398-1407
7. Bruscia E, Bonfield T. Innate and Adaptive Immunity in Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2016; 37(1): 17 - 29
8. González V, Pérez M, Morón P. Inmunodeficiencias primarias. *Rev. Medicine.* 2016; 12(21): 1191-1200
9. Turley A. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. *J Clin Immunol.* 2015; 35(2): 199-205.

10. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Manel J, Pericás J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*. FMC . 2020; 27 (3): 63-74.
11. Donoso F. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Rev. chil. infectol.* 2016; 33(1): 27-35.
12. Marchi L, McEvoy B. The Literature Review: Six Steps to Success. *Corwin Press*. 2009; 2: 42-46.
13. Patton L. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dent Clin North Am.* 2013; 57: 673-98.
14. Katirae F, Khalaj V, Khosravi AR, Hajiabdolbaghi M. Sequences type analysis of *Candida albicans* isolates from Iranian human immunodeficiency virus infected patients with oral candidiasis. *Act. Méd. Iranica.* 2014; 52(3):187-91.
15. Li YY, Chen WY, Li X, Li HB, Li HQ, Wang L, et al. Asymptomatic oral yeast carriage and antifungal susceptibility profile of HIV-infected patients in Kunming, Yunnan Province of China. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13:46.
16. Dos Santos P, McArthur C, Africa C. Multi-drug resistant oral *Candida* species isolated from HIV-positive patients in South Africa and Cameroon. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79(2): 222-237
17. Pakfetrat A, Falaki F, Delavarian Z, Dalirsani Z, Sanatkhani M, Zabihi Marani M. Oral Manifestations of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015; 27 (78): 43-54.
18. Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 10:112-22.
19. Castro LA, Alvarez MI, Martinez E. Pseudomembranous candidiasis in HIV/AIDS patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* 2013; 175(1-2):91-8.
20. Rojas T, Rubio E, Viera N, Morón A, Meza L. Características clínicas y microscópicas de *Candida albicans*. *MedULA.* 2013; 22(1): 6-10.
21. Rebolledo M, Sanchez M, Bettín A, Mosquera H, Lozano A. Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. *Rev Cubana Estomatol.* 2020; 57(1).
22. Harris J, Herrera A. Candidiasis bucal en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. *Rev Cubana Estomatol.* 2016; 53(1),

23. Estrada G, Marquez M, Diaz J, Agüero L. Candidiasis bucal en pacientes con diabetes mellitus. *MEDISAN*. 2015; 19(11):1317
24. Jose R, Chandra S, Puttabuddi J, Vellappally S, Al Khuraif A, Halawany H, et al. Prevalence of oral and systemic manifestations in pediatric HIV cohorts with and without drug therapy. *Current HIV Research*. 2013; 11(6):498-505.
25. Rosa E, Miramontes M, Sánchez Luis, Mondragón A. Colonización e infección bucal por *Candida* sp. en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en diálisis. *Nefrología (Madr.)* 2013; 33(6): 764-770.
26. Otero E, Peñamaría M, Rodríguez M, Martín B, Blanco A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Av Odontoestomatol*. 2015; 31(3): 135-148.
27. Pineda J, Cortés A, Uribarren T, Castañón L. Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. *Rev. Méd. Risaralda*. 2017; 23(1): 38-44.
28. Sulbaran A. Leucoplasia Pilosa bucal. Presentación de caso clínico. *Act. Odonto. Venez.* 2014; 52(1).
29. García P, Vallejo M, García J, Seoane J. Enfoque del diagnóstico y tratamiento de la leucoplasia oral. *Artículos Originales Otorrinolaringología*. 2015; 1:1-8.
30. Palmerín A, Cantero A, Tejero M. Leucoplasia oral (Oral leukoplakia). *Aten Primaria*. 2020; 52(1):59-60.
31. Van der Waall I. Oral leukoplakia the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20:e685–e692.
32. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Jafari S, Anbari F, Rahmani S. Oral white lesions: An updated clinical diagnostic decision tree. *Dent J (Basel)*. 2019; 7: E15.
33. Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis*. 2018; 24(1):179-183.
34. Retamal A, Suazo A, Garrido I, Kalergis A, González P. Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simplex. *Rev. chil. infectol*. 2015; 32(1): 58-70.
35. Gallardo R, Castillo K, Alegria P, Blackburn E. Manifestaciones Orales en pacientes VIH/SIDA del Hospital Base de Valdivia en Chile, un estudio descriptivo de corte transversal. *Rev. CES Odonto*. 2016; 29 (2): 45-52

36. Cardozo M, Tovar V, Guerra E. Prevalencia de Herpes Bucal en Pacientes VIH Positivos Atendidos en el Centro de Atención a Personas con Enfermedades Infecciosas Durante el Período 1999 - 2004. *Acta odontol. Venez.* 2009; 47(1): 28-37.
37. Porter S R, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson T A, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2000; 18: 569-78
38. Szpirglas H. Diagnosis of mouth ulcers. *Rev Prat.* 2002; 52: 375-9
39. Toche P, Salinas J, Guzman A, Afani A, Jadue N. Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial. *Rev Chil Infect.* 2007; 24 (3): 215-219
40. Ferreras J. Enfermedad invasiva gastrointestinal por citomegalovirus resistente a ganciclovir. *Revistaseden.* 2009; 12(1).
41. Pachó J, Piñol F. Estomatitis aftosa recurrente: Actualización. *Rev Cubana Estomatol.* 2005; 42(1).
42. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* 2018; 11(2): 47-50.
43. Maksomovskaia LN, Tsarev VN, Davydona MM, Shishchenko VM. The clinico-immunological characteristics of the course of recurrent aphthous stomatitis. *Stomatologia (Mosk).* 1995; 74(1):16-9.
44. Maya A, Segovia S, Madrigal S, Abrego I, Salas J. Sarcoma de Kaposi en región oral y maxilofacial, una neoplasia olvidada. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2018; 40(1): 22-26.
45. Pantanowitz L, Khammissa RA, Lemmer J, Feller L. Oral HIV-associated Kaposi sarcoma. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42:201-77.
46. Arul A, Kumar A, Verma S, Arul A. Oral Kaposi's sarcoma: Sole presentation in HIV seropositive patient. *J Nat Sci Biol Med.* 2015; 6(2):459-61.
47. Martínez A, Baldiris R, Díaz A. Papiloma bucal producido por VPH y su relación con carcinoma. *Rev. Clín. Med. Fam.* 2012; 5(2):144-145
48. Carmona M, Porto I, Lanfranch H, Medina W, Werner L, Maturana S. Manifestaciones bucales de enfermedades de transmisión sexual identificadas en tres servicios de estomatología en Sur América. *Univ. Salud.* 2018; 20(1):82-88

49. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018; 126(1): 49-66
50. Donoso F, Ampuero S. HPV genotypes in oral papilloma in Hospital San Juan de Dios HIV (+) patients. *Rev. chil. infectol.* 2019; 36(4): 469-474.
51. Beachler D, Sugar E, Margolick J, Weber K, Strickler H, Wiley D, et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol.* 2015; 181(1): 40-53.
52. Cháirez A, Vega M, Zambrano G, García C, Maya G, Cuevas G. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. *Int. J. Odontostomat.* 2015; 9(2):233-238.
53. Pringle G. The role of human papillomavirus in oral disease. *Dent Clin North Am.* 2014; 58 (2): 385-99.
54. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Periodoncia Clinica.* 2018; 11: 94-110
55. Albandar J, Susin C, Hughes F. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J. Periodontol.* 2018; 45: S171-S189.
56. Chapple I, Mealey B, van Dyke T. Consensus report: Periodontal health and gingival diseases/ conditions. *J Periodontol.* 2018; 45: S68-S77.
57. Bascones A. Enfermedad periodontal necrosante como manifestación de una enfermedad sistémica. *Anales de la Real Academia de Doctores de España.* 2019; 4 (3): 282-293
58. Atout R, Todescan S. Managing patients with necrotizing ulcerative gingivitis. *J Can Dent Assoc.* 2013;79: 46-55
59. Maita L, Ramos D, Maita L, Gálvez L. Las enfermedades periodontales necrotizantes. Parte I. *Odontol. Sanmarquina.* 2014; 17 (1): 35-39.
60. Maita L, Catañeda M, Gálvez L, Maita LM, Navarro C, Ramos D. Enfermedades periodontales necrotizantes II: Aspectos clínicos. *Odontol. Sanmarquina.* 2016; 19(2): 35 -40.