

Revisión Bibliográfica/ Literature review

Alteraciones orales asociadas a candida en pacientes oncológicos

Oral disorders associated with candida in oncological patients

Caballero, Zoraida¹- De Lima, Bruna²- Tramontini, Cellina²- Doro, Giane²

Oliveira, Marianna²- Segovia Nancy³

1. Instituto de Previsión Social, Hospital Regional Ciudad del Este. Servicio de Odontología -Universidad Nacional de Concepción, Facultad de Odontología, FOUNC.
2. Universidad Privada del Este. Facultad de Ciencias de la Salud “Prof. Dr. Manuel Riveros” Carrera: Medicina – Sede Ciudad del Este.
3. Universidad Privada del Este. Facultad de Ciencias de la Salud “Prof. Dr. Manuel Riveros” Dirección de Investigación. Carrera: Medicina – Sede Ciudad del Este.

Cómo referenciar este artículo/ How to reference this article

Caballero, Zoraida; De Lima, Bruna; Tramontini, Cellina; Doro, Giane; Oliveira, Marianna; Segovia Nancy Alteraciones orales asociadas a candida en pacientes oncológicos. *Rev. Acad. Scientia Oralis Salutem. 2022; 3(2): 67-78.*

RESUMEN

La piel y mucosas de individuos sanos es colonizada de forma asintomática por un hongo comensal, la *Candida albicans*. Una candidemia, infección de mucosa o sepsis fulminante puede generarse cuando ocurran rupturas en las barreras cutáneas y mucosas. El paciente con diagnóstico de cáncer recibe tratamiento radioterápico, hormonal, o quimioterápico; estos tratamientos pueden afectar de forma indirecta la cavidad bucal, susceptibilizando al paciente a contraer infecciones, entre ellas la candidiasis oral. Con la finalidad de describir alteraciones orales relacionadas a *Candida* en pacientes oncológicos, se realizó esta revisión de la literatura utilizando fuentes primarias y secundarias, en base de datos como Biblioteca Virtual de Salud; Google Académico, CICCOC, Elsevier, Scielo, Cochrane, Pubmed cuyos artículos fueron publicados de 2018 a 2022. El cáncer y las interacciones fúngicas han sido bien estudiados, algunas alteraciones orales asociadas a *Candida* son queilitis angular, mucositis, candidiasis hiperplásica crónica de la lengua y estomatitis protética.

PALABRAS CLAVE: *Candida*, Cáncer, Candidiasis oral

SUMMARY/ ABSTRACT

The skin and mucous membranes of healthy individuals are asymptotically colonized by a commensal fungus, Candida albicans. A candidemia, mucosal infection or fulminant sepsis can be generated when ruptures occur in the cutaneous and mucosal barriers. The patient diagnosed with cancer receives radiotherapy,

*Autor de Correspondencia: Zoraida Caballero zorocaballeros@gmail.com

Fecha de recepción: Noviembre 2022. Fecha de aceptación: diciembre 2022



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

hormonal, or chemotherapy treatment; These treatments can indirectly affect the oral cavity, making the patient susceptible to contracting infections, including oral candidiasis. In order to describe oral alterations related to Candida in cancer patients, this review of the literature was carried out using primary and secondary sources, in databases such as the Virtual Health Library; Google Scholar, CICO, Elsevier, Scielo, Cochrane, Pubmed whose articles were published from 2018 to 2022. Cancer and fungal interactions have been well studied, some oral disorders associated with Candida are angular cheilitis, mucositis, chronic hyperplastic candidiasis of the tongue and denture stomatitis.

KEY WORDS: *Candida, Cancer, Oral Candidiasis*

1. Introducción

En el año de 1839 Bernhard Von Langenbeck determinó la etiología de la candidiasis esofágica y orofaríngea relacionada a un hongo, desde entonces se identifica un reino fúngico variado y extenso. El hongo Candida es el principal agente que causa candidiasis, y se le atribuyen casi 200 especies de géneros diferentes, sin embargo, son dañinas solo una pequeña cantidad de estas, pudiendo provocar infecciones. Candida albicans es un patógeno de gran relevancia en la candidiasis, éste junto con otras bacterias colonizan y residen diferentes partes del cuerpo esencialmente la boca, el tracto intestinal, tubo digestivo y tracto reproductivo de la población sana, la microbiota oral normal y el sistema inmune son los principales responsables de su posterior proliferación y desarrollo.¹

La candidiasis de las mucosas (oral, gastrointestinal y vaginal).frecuentemente es el primer

signo del deterioro de la función inmunológica. La severidad de estas es directamente proporcional a la severidad de la disfuncionalidad del sistema inmune. En la Candida, la habilidad de competir con otros microorganismos por nutrientes, la capacidad de evadir las defensas del hospedero, y la propiedad de adherencia, interactúan entre sí, aumentando la frecuencia de la candidiasis en el paciente inmunosuprimido.²

Microorganismos críticos de la salud y la enfermedad componen el microbioma oral. La interrupción del microbioma influye en las enfermedades orales, especialmente de pacientes inmunocomprometidos. La interacción del microbioma es antagónica, mutualista, y sinérgica, en el que interacciones polimicrobianas optimizan la capacidad de C. albicans para crear biopelículas, ampliando la colonización de la mucosa oral por la levadura, estas interacciones pueden

*Autor de Correspondencia: Zoraida Caballero zorycaballeros@gmail.com

Fecha de recepción: Noviembre 2022. Fecha de aceptación: diciembre 2022



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

exacerbar una respuesta inflamatoria en las células epiteliales orales.³

Poblaciones con distintos tipos de cáncer, luego del tratamiento a través de la quimioterapia recolectaron 162 tipos de cepas de levaduras y hongos, aquí la xerostomía y mala higiene bucal representan un compromiso para la colonización oral por levaduras. Otro riesgo representa la cantidad de sesiones de quimioterapias. En cuanto a los tumores, estos presentan mayor colonización que neoplasias hematológicas, sin embargo neoplasias hematológicas presentan más infecciones orales que tumores.⁴

Pacientes que reciben radioterapia también presentan infecciones por *Candida*, frecuentemente la *Candida albicans* es la especie aislada, la depuración oral y los mecanismos inmunológicos comprometidos generan una protección deficiente, lo que conducen a cambios en la microbiota oral, mucositis oral, ulceración, disgeusia y disfagia son alteraciones que se presentan en estos pacientes, luego de este tipo de tratamiento. Las ulceraciones orales y la xerostomía facilitan el crecimiento de la *Candida*.⁵

2. Revisión de Literatura

Generalidades de la *Candida*

La *Candida* es un microorganismo oportunista. Corresponde al grupo de levaduras, este género de hongo es tipo Deuteromicetos u hongos imperfectos,

estos son levaduriforme, adoptan diferentes formas, la gemación es el método de reproducción en el ser humano, y la adhesión mucosa es favorecida por carbohidratos e inhibida por saliva. Se trata de un saprófito oral común; que puede formar biopelículas, para supervivencia estratégica en el entorno oral. Además de formar biopelículas, este género es capaz de producir exoenzimas, proteasas y metabolitos para adherirse a las células epiteliales e inhibir la función de las células polimorfonucleares.⁷

Otro factor esencial para la supervivencia es el reconocimiento de receptores celulares en el hospedero por *C. albicans*. Este microorganismo evoluciona de comensal a patógeno por su habilidad para colonizar células epiteliales en la mucosa seleccionando adicionalmente otros atributos que promuevan su invasión. La *Candida* es microorganismo endógeno en una variedad de órganos, y pueden pasar de un estado simbiótico inofensivo a uno patógeno. En infecciones orales causadas por especies de *Candida* se encuentran *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* entre otros.⁸

Taxonomía

En los últimos años la taxonomía de los hongos causantes de infecciones en el hombre ha cambiado sustancialmente, especialmente debido al rápido desarrollo de las técnicas de secuenciación de ADN que han permitido avanzar en el conocimiento de las relaciones

filogenéticas entre estos microorganismos. El número de especies fúngicas potencialmente patógenas ha sufrido un espectacular aumento, siendo muchas de ellas especies crípticas que forman parte de complejos de especies que han sustituido a lo que antes eran consideradas como simples morfoespecies.⁹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha categorizado diecinueve tipos de hongos en prioridad crítica, alta y media, estos 19 hongos son los más peligrosos para la salud pública. *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Candida auris* fueron hongos incorporados a importancia crítica.¹⁰

A nivel taxonómico, *C. albicans* se clasifica como un complejo de especies estrechamente relacionadas que incluye a *C. albicans* sensu stricto (s.s), *C. dubliniensis* y *C. africana*. Morfológicamente, las colonias de este complejo se observan de color crema, brillantes o levemente cerosas, suaves y generalmente lisas. Algunas cepas se presentan rugosas y otras con bordes irregulares. Microscópicamente, las células son subesféricas, en gemación, con tamaños entre $3-8 \times 2-7 \mu\text{m}$, con producción de pseudomicelio. Para su clasificación, se han descrito pruebas fisiológicas que permitirían diferenciar las especies del complejo. Entre ellas, el color de las colonias en medios cromogénicos, el crecimiento a 45°C , producción de clamidosporas, diferentes morfologías de

colonias cuando se cultiva en medios complementados, además de la inhibición del crecimiento de *C. dubliniensis* en una mayor concentración de sal en el medio y la incapacidad de asimilar xilosa. Al ser especies tan estrechamente relacionadas morfológicas, bioquímica y genéticamente la discriminación precisa a menudo es difícil y poco reproducible.¹¹

Patogenia de la *Candida*

La levadura *Candida albicans* continúa siendo el agente de infección fúngica más aislado, sin embargo, han surgido datos que indican un cambio en la epidemiología que explica un creciente de especies no *albicans*.¹²

Las infecciones causadas por levaduras del género *Candida* se clasifican como infecciones sistémicas, algunas especies de *Candida* hacen parte del microbioma normal del humano y se sabe que aproximadamente el 10% es responsable de las infecciones en humanos, siendo *C. albicans* el agente más frecuente. En el 2009 surge una nueva levadura emergente, *Candida auris*, aislada por primera vez de una paciente japonesa con infección en el canal auditivo; esta levadura se encuentra relacionada con otras especies cercanas filogenéticamente como *C. haemulonii*, y ha sido reportada en aproximadamente 33 países de seis continentes.¹³

La especie *Candida auris*, tiene una creciente implicación en brotes graves de infección nosocomial. Es una levadura con la capacidad de colonizar la piel y persistir

en entornos de atención médica, lo que permite una fácil transmisión entre pacientes; causando infecciones invasivas graves como candidemia, pericarditis, infecciones del tracto urinario y neumonía.¹⁴

La patogenicidad de estos microorganismos está fuertemente relacionada a la capacidad de: adherirse a las superficies, realizar morfogénesis, y formar biopelículas; estas propiedades a su vez influyen en la secreción de toxinas, evasión de la respuesta inmune y resistencia a antifúngicos¹⁵

La célula se adhiere al hospedero, a otra célula fúngica o a una superficie abiótica como catéteres o prótesis dentales. Este proceso se puede producir a dos niveles: primero de una forma reversible, a través de interacciones electrostáticas entre la célula y la superficie; y segundo, de forma irreversible, por la participación de adhesinas (glicoproteínas) tales como agglutinin-like sequence.¹⁴

Las etapas de la formación de biopelículas de *C. albicans* han sido muy estudiadas y definidas, en la adhesión, las células se unen a una superficie ya sea biótica o abiótica por ejemplo, mucosa oral o prótesis removible, la proliferación, donde tiene lugar la multiplicación celular y la aparición de formas filamentosas, que a su vez sirven de andamiaje para sostener la estructura de la biopelícula, la maduración, caracterizada por la acumulación de una matriz autoproducida de exopolímeros; y la dispersión, etapa en la que células

levaduriformes son liberadas desde la biopelícula para colonizar otros nichos¹⁵

Alteraciones asociada a Candida

Queilitis angular

La queilitis angular es una lesión eritematosa erosionada, no vesiculada, en las comisuras de la boca que puede ser unilateral o bilateral. Puede ocurrir espontáneamente, pero con frecuencia se desarrolla más en personas portadoras de aparatos protésicos y ortodóncicos intraorales. Hay distintos grados de queilitis angular según sus características clínicas:

Grado 0: comisura normal y sana

Grado 0/1: pequeños rasguños o cortes en el borde del bermellón en la comisura sin extenderse a la piel de alrededor

Grado 1: lesión limitada a la comisura labial. La piel adyacente está ligeramente comprometida

Grado 2: lesión con una fisura más amplia en longitud y profundidad que el grado 1

Grado 3: lesión consistente en varias fisuras radiando de la comisura a la piel

Grado 4: lesión que no presenta fisuras, pero sí eritema de la piel contigua del borde del bermellón¹⁶

Estomatitis Protésica:

La identificación de *Candida* permite asignar lesiones de muchas formas de estomatitis a una de las categorías histológicas específicas asociadas con *Candida*. En la mayoría de los casos, se trata de una candidiasis atrófica crónica. La mucosa que cubre la dentadura está eritematosa. Hay tres tipos:

- Newton tipo I: inflamación circunscrita, hiperemias puntiformes, presencia de manchas rojas que rodean a los conductos excretores de las glándulas salivales
- Newton tipo II: eritema difuso, afectan exclusivamente a la mucosa cubierta por la prótesis
- Newton tipo III: mucosa hiperémica con superficie granular o nodular.⁸

Glositis romboidal media:

La glositis romboidal media asociada a candidiasis se presenta como una mácula eritematosa con forma de rombo o elíptica ubicada en la parte media del dorso de la lengua inmediatamente delante de las papilas caliciformes. Histológicamente se observa ausencia de papilas filiformes, epitelio con crestas epiteliales hiperplásicas y presencia de hifas de *Candida* en la superficie del epitelio.¹⁷

Candidiasis

La candidiasis oral es una enfermedad que afecta los tejidos de la mucosa oral y que está caracterizada por el sobrecrecimiento e invasión superficial de microorganismos fúngicos pertenecientes al género *Candida*, siendo *Candida albicans* la principal especie representativa de éste. A pesar de que últimamente se ha reportado un incremento de infecciones provocadas por especies no-albican, se ha descrito que actualmente *C. albicans* es responsable de más del 95% de los casos de candidiasis oral. Se ha constatado frecuentemente la presencia de *C. albicans* en los tejidos orales de individuos sanos, y se estima que

el 80% de la población es portadora asintomática de este microorganismo en las superficies orales¹⁸

Mucositis

Las manifestaciones de la mucositis pueden ocurrir en diferentes escenarios, afecta aproximadamente al 20% - 40% de los pacientes que reciben Quimioterapia convencional sola, 60% - 85% de los pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas y casi el 100% de los pacientes sometidos a radioterapia en la región de cabeza y cuello. A menudo se define erróneamente como "aftas" en la boca, la mucositis es extremadamente dolorosa, incluso en sus formas no ulceradas. Su curso clínico varía según el régimen de tratamiento del cáncer utilizado, a pesar de presentar una progresión clínica predecible. En general, la presencia de eritema es común a partir del 3er y 4º día post-quimioterapia, con pico de formación de úlceras entre el 7º y el 10º. Este curso tiende a ser más largo y más severo en pacientes sometidos a quimiorradioterapia combinada. La escala recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la más utilizada a nivel mundial para clasificar la mucositis, ya que combina datos funcionales (capacidad para comer) con datos objetivos (eritema, ulceración).¹⁹

Se manifiesta clínicamente en etapas iniciales como zonas eritematosas, que se encuentran afectando principalmente a la mucosa queratinizada, como la mucosa oral y labial, piso de la cavidad oral, lengua y

paladar blando con la quimioterapia. También puede afectar superficies mucosas expuestas en forma directa a la radiación de cabeza y cuello. Las lesiones iniciales establecidas en ambos casos sufren una decoloración blanquecina debido a la falta de descamación de queratina, la cual posteriormente se desprende y es reemplazada por mucosa atrófica, edematosa, eritematosa y friable, la que finalmente progresa a múltiples erosiones y úlceras, de gran tamaño, poca profundidad, fondo necrótico y halos eritematoso en su periferia.²⁰

La duración y severidad de la estará determinada por el tipo de droga, dosis, vía y frecuencia de administración, apareciendo habitualmente 3 a 7 días después de iniciada la quimioterapia y prolongándose entre 2 a 3 semanas. En casos de tratamiento con radioterapia directa en la región cérvico facial, se espera que el 100 % de los pacientes sometidos a esta radiación presenten mucositis, cuya severidad dependerá del volumen de radiación, esquema de aplicación y del uso combinado o no con quimioterapia.²¹

La mucositis se produce en un complejo conjunto de pasos biológicos que afectan, no solo el epitelio, sino también a la submucosa. Se plantea una serie de 5 etapas en el proceso de mucositis: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de señal, ulceración, y curación. Estas etapas constan de una serie de eventos biológicos que comienzan con el daño del ADN producidos por el tratamiento y la

producción de especies reactivas del oxígeno, que desencadenan los pasos posteriores.²²

Candida y cáncer

El ser humano vive en comensalismo con los microorganismos en un sistema biológico equilibrado, el cual en estadios de inmunosupresión como el cáncer se altera causando infecciones crónicas que podrían afectar la sobrevivencia del paciente y/o el efecto del tratamiento para el control de estas.⁷

La cavidad bucal se considera muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radiación y de la quimioterapia, los efectos sobre el sistema inmunológico ocasionan en estos pacientes sensibilidad a la infección, y a su vez cambios en la cavidad bucal, como la disminución del flujo salival, disminución de lactoferrina, lisozimas y citoquinas salivales que en conjunto favorecen la invasión por *Candida*. Se ha evidenciado que una condición oncológica predispone a una infección por *C. albicans*, sin embargo, otras especies de *Candida* no se les conoce del todo su relación con procesos oncológicos.⁷

Alrededor del 70 % de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico presentan complicaciones orales derivadas de la estomatotoxicidad directa o indirecta, como mucositis y xerostomía, que pueden conducir a la colonización de la mucosa por bacterias, hongos y virus, La mucositis se caracteriza

por ser una reacción inflamatoria tóxica que promueve lesiones erosivas o ulcerativas que potencialmente pueden afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal.

23

A pesar de los importantes avances en las últimas tres décadas en el tratamiento de pacientes bajo quimioterapia, con infecciones fúngicas orales y sistémicas, estas entidades siguen siendo una dificultad clínica significativa en esta población. Se hace indispensable el manejo integral de las infecciones bucales por *Candida* en pacientes oncológicos, con un específico y oportuno manejo farmacológico y clínico con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y la tolerancia del paciente y su tolerancia al tratamiento antineoplásico.²⁴

La producción de compuestos de nitrosamina a partir de *Candida albicans* en mucosa oral puede considerarse un factor predisponente a la carcinogénesis. La interacción de esta especie con otros factores como el hábito de fumar, el alcoholismo y estados de inmunosupresión, pueden activar protooncogenes específicos iniciando neoplasia.²⁵

3. Material y Método

Los criterios para la valoración de los estudios de esta revisión fueron

Tipo de estudios seleccionados

Se limitaron a aquellos que incluían pacientes con cáncer tratados con quimioterapia o radioterapia que presenten candidiasis en región oral

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.

Se realizó una búsqueda electrónica, estructurada de la literatura en fuentes de informaciones primarias y secundarias respectivamente, en CICO, Science Direct, Elsevier, Google Scholar, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) y su base de datos lilacs, biblioteca científica electrónica en línea (SciELO) con la base de datos del mismo nombre, biblioteca Cochrane, en los idiomas inglés, portugués y español. Abarcando publicaciones desde el año 2018 al 2022.

Se usaron los siguientes términos de búsqueda: cáncer, *Candida*, candidiasis oral, oncología

Fueron seleccionados 64 artículos basado en los términos de búsqueda, de los que fueron excluidos publicaciones duplicadas, reporte de casos y que no sean de acceso libre, o de texto completo

4. Discusión

Rebolledo Cobos (2020) relata que pacientes con cáncer tratados, presentan diferentes especies de *Candida*, estas especies se encuentran distribuidas de forma variable, siendo más común la frecuencia de aparición de *C. albicans*. en un estudio identificaron en linfomas y leucemias, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón y cáncer de

cérvix. Seguido de la identificación de estos tipos de cáncer se logró identificar que las leucemias, linfomas, el cáncer de tiroides, de estómago y cérvix presentaron frecuencia de *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), en el 8,8 % los demás *C. albicans* en un 13,3%.⁷

C. albicans fue la especie más frecuentemente encontrada en pacientes con cáncer, de varias literaturas, además esta especie estuvo presente en la mayoría de los pacientes que presentaron candidiasis oral. Aunque en menor porcentaje, se encontraron especies diferentes a *Candida albicans* colonizando la cavidad bucal. Además estudios brindan información sobre la asociación entre la presencia de microorganismos y el aumento del riesgo de desarrollo de cáncer.

Especies de *Candida* son capaces de impulsar el inicio y la propagación de procesos cancerosos, sin embargo estas no son oncogénicas por sí mismas. La candidiasis, podría ser predictor de riesgo de cáncer, puede resultar del cáncer y su establecimiento podría verse favorecido por la inmunosupresión resultante de la quimioterapia del cáncer.²

Las infecciones fúngicas modulan el desarrollo del cáncer, ya que las mismas afectan al huésped a través de diversos mecanismos: dentro de la célula se

acumulan mutaciones genéticas causadas por perturbaciones en respuesta al daño del ADN, modificando la expresión del oncogén involucrado en la supervivencia y proliferación celular; inflamación oncogénica inducida por toxinas fúngicas que dañan el ADN y sus metabolitos inductores de carcinógenos; y colonización o infección fúngica que produce una inflamación intensa que favorece el crecimiento de tumores primarios y metástasis, lo que hace que los tumores sean resistentes a los medicamentos de quimioterapia y suprime las respuestas inmunitarias anticancerígenas del huésped.⁸

5. Conclusión.

Infecciones fúngicas orales asociadas, están establecidas en pacientes con cáncer, cuando estos son sometidos a radioterapia en regiones de cabeza y cuello el riesgo a esta condición es alto. La radioterapia conduce a hipofunción salival ya que la misma puede actuar directamente sobre glándulas salivares consecuentemente aumento del riesgo de desarrollar infecciones fúngicas. Otro tipo de terapia, la quimioterapia produce una disminución de las defensas del huésped, la inmunosupresión genera un riesgo de infecciones orales, como la candidiasis. La mucositis oral es otra consecuencia, que representa una condición inflamatoria común en pacientes con cáncer, sumándose el factor de la capacidad reducida para mantener una higiene oral adecuada, puede

aumentar la aparición de candidiasis o incluso agravar las condiciones previas.²⁷

Las levaduras del género *Candida* siguen siendo responsables de infecciones bucales en estadios de inmunosupresión. En estudios sobre los mismos, las mujeres son más afectadas que los hombres y el cáncer de mama suele ser con frecuencia el tipo de cáncer más usual entre aquellos que padecieron candidiasis bucal, sobre todo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.²⁶

6. Bibliografía

- Mallya, Sachidananda, and Shrikara Mallya. "Candida and Oral Candidosis—A Review." *Journal of Health and Allied Sciences NU* 9.02 (2019): 39-44. CC BY-NC-ND 4.0 · Journal of Health and Allied Sciences NU 2019; 09(02): 39-44
DOI: 10.1055/s-0039-1695651
- Figueroa Pérez Yanela, Pérez Aréchaga Dianet, Borges García Tairy, Ortiz Díaz Leonardo Abilio, Cabrera García Ana Gloria, Jiménez Rodríguez Yunieski. Potencial de transformación maligna de las lesiones blanquecinas bucales. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2021 Jun [citado 2022 Nov 28]; 50(2): e1071. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000200015&lng=es. Epub 01-Ago-2021.
- Arzmi MH, Dashper S, McCullough M. Polymicrobial interactions of *Candida albicans* and its role in oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2019 Aug;48(7):546-551. doi: 10.1111/jop.12905. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31183906.
- Aslani, N., Janbabaie, G., Abastabar, M. *et al.* Identificación de levaduras orales poco comunes de pacientes con cáncer por espectrometría de masas MALDI-TOF. *BMC Infect Dis* **18**, 24 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2916-5>
- Putta P, Natarajan K, Beeraka SS, Manne RK, Sarath PV. Prevalencia de diferentes especies de hongos en saliva y muestras de hisopado de pacientes sometidos a radioterapia por cáncer bucal. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;15(3):1180-1186. doi: 10.22207/JPAM.15.3.07
- Lazo Víctor, Hernández Gina, Méndez Rafael. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz. Med.* [Internet]. 2018 Ene [citado 2022 Ago 22]; 18(1): 75-85. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000100011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11>.
- Martha Rebolledo Cobos, Marisol Sanchez Molina, Alfonso Bettín Martínez, Helen Mosquera Cárdenas, Andrés Lozano Gómez. Candidiasis bucal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. *Revista cubana de estomatología*. 2020;57(1).. Accessed 2022.
- Silva Jimenez, Karen Guiomar'S. "Compresión clínica y microbiológica de especies de *Candida* en mucositis oral: una revisión integradora de la literatura." (2022).
- Josep Guarro, Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 30, Issue 1, 2012, Pages 33-39, ISSN 0213-005X, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.006>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X11003016>)
- Lista de patógenos fúngicos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud para guiar la investigación, el desarrollo y la acción de salud pública. Organización Mundial de la Salud (OMS). 25 de octubre de 2022 | Reporte , ISBN:978-92-4-006024-1 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

11. Vieille, Peggy. "Identificación de cepas del complejo *Candida albicans* aisladas de muestras clínicas en la región de Valparaíso, Chile." *Boletín Micológico* 37.1 (2022).
DOI: <https://doi.org/10.22370/bolmicol.2022.37.1.3217>
12. Samora, Marta Alexandra Oliveira. *A emergência de Candida auris como agente patogénico multirresistente responsável por surtos de infecção nosocomial*. Diss. Universidade de Lisboa (Portugal), 2019.
13. Alvarado Casas, Maira Lyseth. *Expresión De Factores De Virulencia De Candida Auris Como Contribuyentes En La Patogenicidad*. 2021. Tesis de Maestría
oai:repositorio.unbosque.edu.co:20500.12495/7401
<http://hdl.handle.net/20.500.12495/7401>
14. Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral candidiasis: A disease of opportunity. *Journal of Fungi*, 6(1), 1–28.
<https://doi.org/10.3390/jof6010015>
15. Sandoval P. Caracterización de la actividad antifúngica y anti-virulencia de especies arbóreas nativas de la Patagonia chilena sobre *Candida albicans* [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Odontología; 2022 [citado: 2022, noviembre]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/188192>
16. Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Vidal Bonifacio, B., Lopez-Ribot, J. L., & Uppuluri, P. (2019). *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.04.001>
17. Sanz-Orrio Soler, Iciar. "Estudio longitudinal sobre la colonización oral por especies de " *Candida* " en pacientes ortodóncicos antes, durante y después del tratamiento con aparatología fija." (2021).
18. Delgado Azañero Wilson, Arrascue Dulanto Manuel, Lévano Loayza Sandro. Candidiasis hiperplásica crónica de la lengua: Una lesión con cambios displásicos. *Rev. Estomatol. Herediana* [Internet]. 2021 Oct [citado 2022 Nov 28]; 31(4): 303-310. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552021000400303&lng=es. Epub 05-Oct-2021. <http://dx.doi.org/10.20453/reh.v31i4.4099>
19. Villar CC, Dongari-Bagtzoglou A. Fungal diseases: Oral dysbiosis in susceptible hosts. *Periodontol* 2000. 2021 Oct;87(1):166-180. doi: 10.1111/prd.12378. PMID: 34463992
20. Blakaj A, Bonomi M, Gamez ME, Blakaj DM. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:29-34. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.013. Epub 2019 Jun 6. Review.
21. Lalla, R. V.; Solé, S.; Becerra, S.; Carvajal, C.; Bettoli, P.; Letelier, H.; Santini, A.; Vargas, L.; Cifuentes, A.; Larsen, F.; et al. Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Support Care Cancer*, 28(12):5871-9, 2020.
22. Navarro-Wike Pablo Ignacio, Leiva-Contreras Cristóbal Alejandro, Donoso-Hofer Francisca. *Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento*. *Int. J. Odontostomat*. [Internet]. 2021 Mar [citado 2022 Nov 28]; 15(1): 263-270. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SO718-381X2021000100263&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100263>.
23. Jeldres Mathias, Amarillo Dahiana, Lorenzo Federico, Garcia Federico, Cuello Mauricio. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev. Urug. Med. Int.* [Internet]. 2021 Mar [citado 2022 Nov 28]; 6(1): 4-

13. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000100004&lng=es. Ep ub 01-Mar-2021. <https://doi.org/10.26445/06.01.1>.
24. Vanessa Castro de Souza e Silva, Viviane de Cássia Oliveira, Álvaro Francisco Lopes de Sousa, Felipe Lazarini Bim, Ana Paula Macedo, Denise de Andrade, Evandro Watanabe, Prevalence and susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from patients in cancer therapy, *Archives of Oral Biology*, Volume 119, 2020, 104906, ISSN 0003-9969, <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104906>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996920302843>)
25. Rebolledo Cobos M, de la Cruz Villa A, Hernández Miranda K, Núñez BB. Lesiones bucales en pacientes adultos mayores con hipertensión arterial de una institución geriátrica de Barranquilla. *Cienc. Salud Virtual [Internet]*. 30 de junio de 2018 [citado 29 de noviembre de 2022];10(1):4-14. Disponible en: <https://revistas.curn.edu.co/index.php/cienciaysalud/article/view/997>
26. Gili MA, Segovia SM, Lezcano MR. Producción de nitrosaminas por *Candida albicans* y su relación con lesiones de la cavidad oral. Revisión de la literatura. *Odontol Sanmarquina [Internet]*. 15 de febrero de 2021 [citado 28 de noviembre de 2022];24(1):85-8. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/19700>
27. Sánchez-Molina M, Rebolledo-Cobos M, Filott-Tamara M, Viloría S, Bettín-Martínez A. Diversidad de especies de *Candida* recuperadas de la cavidad bucal de pacientes oncológicos en barranquilla, Colombia. *Revista argentina de microbiología*. 2022. doi:10.1016/j.ram.2022.05.011
28. Borges de Lima Dantas,*Erielma Lomba Dias Julião, Juliana Santos de Jesus Azevedo, Júlia Vianna Neri Andrade Reis *Candidíase oral em pacientes submetidos à terapia antineoplásica: uma revisão de literatura*, 2022. <https://periodicos.ufba.br/index.php/revfo/article/view/38251/21766>