



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA  
CANDIDIASIS ORAL

Sara Fernanda Baloco Núñez

Sevilla, 2021



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA


D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA CANDIDIASIS ORAL”, ha sido realizado por Da. SARA FERNANDA BALOCO NÚÑEZ, bajo mi tutela y dirección, cumpliendo según mi criterio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Trabajo Fin de Grado.

Y para que as conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 31 de Mayo de 2021.

Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

<b>Código Seguro De Verificación</b>	SesBoW+QKDnvp1GJOUAEFg==	<b>Fecha</b>	24/05/2021
<b>Firmado Por</b>	ANGEL MARTINEZ-SAHUQUILLO MARQUEZ		
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/SesBoW+QKDnvp1GJOUAEFg==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/SesBoW+QKDnvp1GJOUAEFg==</a>	<b>Página</b>	1/1





Facultad de Odontología



D<sup>a</sup>. SARA FERNANDA BALOCO NÚÑEZ con DNI 29534735-K, alumna del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autora del Trabajo Fin de Grado titulado: NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA CANDIDIASIS ORAL

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2020/2021, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla a 31 de mayo de 2021.

Fdo.: Sara Fernanda Baloco Núñez.

# **ÍNDICE**

<b>1. RESUMEN / ABSTRACT</b>	<b>4-5</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6-8</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
3.1.OBJETIVO GENERAL	
3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>10-11</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>12-19</b>
<b>6. DISCUSION</b>	<b>20-27</b>
6.1. FACTORES PREDISPONENTES DEL HUÉSPED	
6.2. FARMACOTERAPIA ANTIMICÓTICA CONVENCIONAL	
6.3. NUEVOS TRATAMIENTOS	
6.3.1. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN	
6.3.2. TERAPIA FOTODINÁMICA	
6.3.3. TRATAMIENTOS NATURALES	
6.3.3.1. PROBIÓTICOS	
6.3.3.2. PLANTAS MEDICINALES	
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>28</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>29- 30</b>

## 1. RESUMEN

La candidiasis oral (CO) es una de las infecciones fúngicas más comunes que aparece en la cavidad oral. Su principal agente causal es la *Candida*, un hongo oportunista que se encuentra en la flora oral normal. Sin embargo, en ocasiones puede ocurrir un desequilibrio que provoca la disbiosis de este hongo dando lugar a la enfermedad.

Esta patología cuenta con diferentes formas de presentación clínica, siendo importante su identificación para llevar a cabo un buen diagnóstico.

El tratamiento de la CO supone un reto para la medicina actual. La resistencia de las diferentes especies de *Candida* a los fármacos convencionales y la difícil identificación de los factores subyacentes que la producen, hacen difícil su erradicación. Por esta razón, existe la necesidad urgente de investigar nuevas terapias que nos proporcionen mejores resultados que las utilizadas hasta ahora.

Este trabajo pretende presentar terapias prometedoras en el tratamiento de la CO, como la terapia fotodinámica (TFD), tratamientos naturales como extractos de plantas y probióticos y nuevos fármacos. Sin embargo, hemos llegado a la conclusión de que, a pesar de mostrar buenos resultados, hacen falta un mayor número de estudios para poder considerarlos efectivos.

## **ABSTRACT**

Oral candidiasis (CO) is one of the most common fungal infections that appears in the oral cavity. Its main causative agent is *Candida*, an opportunistic fungus found in normal oral flora. However, sometimes an imbalance can occur that causes dysbiosis of this fungus, leading to the disease.

This pathology has different forms of clinical presentation, its identification being important to make a good diagnosis.

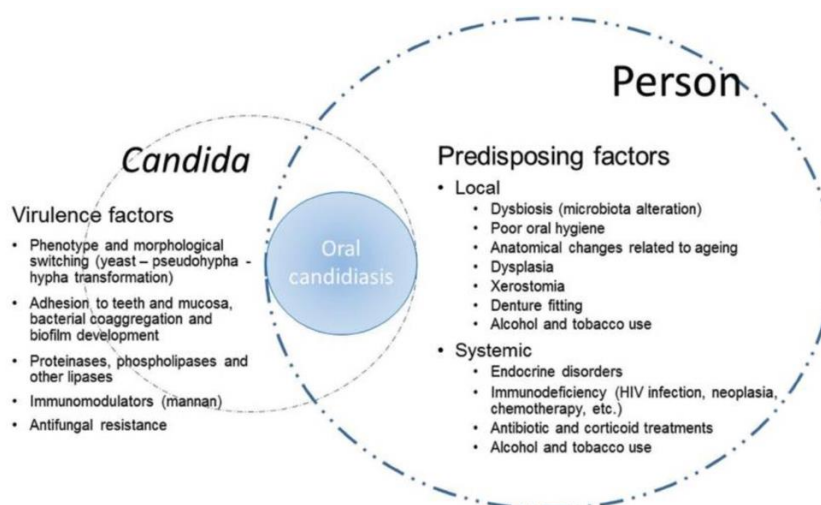
The treatment of CO is a challenge for today's medicine. The resistance of the different *Candida* species to conventional drugs and the difficult identification of the underlying factors that produce it, make its eradication difficult. For this reason, there is an urgent need to investigate new therapies that provide us with better results than those used so far.

This work aims to present promising therapies in the treatment of CO, such as photodynamic therapy (TFD), natural treatments such as plant extracts and probiotics, and new drugs. However, we have concluded that, despite showing good results, a greater number of studies are needed to be able to consider them effective.

## 2. INTRODUCCIÓN

La candidiasis oral (CO) es una infección fúngica común que afecta a la cavidad bucal (1). Esta enfermedad puede tener diferentes formas de presentación, generalmente se manifiesta como un sobrecrecimiento superficial en la mucosa, pero en ocasiones puede aparecer de manera recurrente o incluso volverse resistente al tratamiento, provocando la propagación de la infección por el torrente sanguíneo, causando en algunos casos la muerte (2,3).

El principal agente causal es la *Candida Albicans*, un hongo oportunista que se encuentra en condiciones normales en la microbiota oral humana, siendo el individuo un portador asintomático. Sin embargo, los cambios en el huésped, pueden producir un crecimiento excesivo, que añadido a los factores de virulencia de esta especie, determina su transformación de comensal a patógena, dando lugar a la afección (1).



**Figura 1:** Factores de predisposición del huésped y factores de virulencia de *Candida* involucrados en la patogénesis de la candidiasis oral (3).

A pesar de que la *C. Albicans* es la responsable de la enfermedad en el 80% de los casos, la siguen en orden decreciente la *C. Glabrata*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis*, *C. Guilliermondii*, *C. Kefyr* y *C. Parapsilosis*, las cuales han adquirido importancia por tener una mayor resistencia a los fármacos antifúngicos (4).

La prevalencia de la CO es mayor en países desarrollados y en personas con edades extremas. La incidencia ha aumentado en los últimos años, debido, en parte, a su

asociación a factores predisponentes como uso de dentaduras, xerostomía, inmunodeficiencia y tratamiento con antibióticos o corticoides. Prueba de esto, es la aparición de la candidiasis pseudomembranosa hasta en el 30% de los bebés, aumentando su prevalencia en individuos con cáncer (hasta el 60%) o SIDA (más del 90%) (3,5).

Además, según un estudio publicado por *Sangeorzan et al. en 1994* realizado sobre una población de 92 personas infectadas con VIH, el 84% de ellas fueron colonizadas por levaduras, apareciendo la *C. Albicans* en el 81% de los aislamientos. Afirmando de nuevo la alta prevalencia de esta infección fúngica en pacientes inmunodeprimidos (6).

Mediante una historia clínica completa y la exploración física podemos realizar un correcto diagnóstico de la CO. La confirmación de éste se puede obtener mediante un frotis, una muestra de enjuague oral o de saliva, un cultivo o una biopsia (7). Es importante saber que esta enfermedad tiene múltiples formas clínicas y además la podemos encontrar en varias localizaciones a la vez (1).

Podemos encontrar diferentes clasificaciones para la CO, la más común divide la enfermedad en 3 formas: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. Sin embargo, podemos encontrar otras manifestaciones clínicas como la estomatitis subprotésica asociada a *Candida*, la queilitis angular y el eritema gingival lineal en las que la terapia antimicótica no es eficaz en ocasiones, debido a la existencia de enfermedades subyacentes y a la etiología multifactorial de la enfermedad (2).

El tratamiento frente a la CO se basa en tres principios: diagnóstico temprano y preciso, tratar los factores de predisposición o enfermedades subyacentes y el uso apropiado de antifúngicos, valorando la eficacia / toxicidad del fármaco en cada caso (3,5). Una higiene oral adecuada, las revisiones periódicas y el control de los factores predisponentes es fundamental para la prevención y el tratamiento de la enfermedad (3). Sin embargo, en ocasiones no se puede eliminar la causa subyacente y una correcta higiene oral no es suficiente, por lo que se requieren terapias diferentes, como el uso de fármacos antimicóticos tópicos o sistémicos (7). La elección de este medicamento dependerá del estado inmunitario del paciente, del tipo de infección por *Candida* y las características farmacológicas del antimicótico disponible (3).



Actualmente, no existe una amplia gama de fármacos antifúngicos comparado con la variedad de antibióticos que existe en el mercado, lo cual refleja la dificultad de desarrollar un agente con actividad frente un tipo de célula eucariota sin causar toxicidad en el huésped (4). El principal mecanismo de acción de éstos consiste en la alteración de la membrana celular fúngica actuando sobre moléculas esenciales como el ergosterol, en el caso de los azoles; el 1,3-β-D-glucano, en las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina); o mediante la unión al ergosterol, en los polienos (anfotericina B y nistatina). Los azoles forma el grupo más extenso, el cual se divide en imidazoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol, etc.) y triazoles (fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol). La acción de los polienos y las equinocandinas suele ser fungicida, mientras que los azoles actúan como fungistáticos a dosis terapéuticas. Otros medicamentos con acciones frente a los hongos como flucitosina, griseofulvina y terbinafina, no se usan habitualmente en la candidiasis oral (3).

La resistencia de las células presentes en las biopelículas formadas en la cavidad oral por las diferentes especies de *Candida* frente a los antisépticos y antifúngicos convencionales, impulsa el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. Hoy en día, se investigan diferentes campos, como la terapia fotodinámica, los tratamientos naturales y nuevos compuestos con actividad antimicótica prometedora (8).

Antifungal drugs	Species of <i>Candida</i>						
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida</i> spp.
Nystatin	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Amphotericin B	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Miconazole	●●	■○	●●	●●	○	●●	●
Clotrimazole	●●	■	●●	●●	○	●●	●
Fluconazole	●●	■○	●●	●●	○	■○	●
Isavuconazole	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Itraconazole	●●	■○	●●	○	○	■○	●
Posaconazole	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
Voriconazole	●●	●	●●	●●	●	●●	●●
Anidulafungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●
Caspofungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●
Micafungin	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●

Antifungal activity: ●● very active, ● active, ■ variable activity, ○ resistant.

**Tabla 1:** Actividad *in vitro* de los principales fármacos antimicóticos contra las principales especies de *Candida* que causan infección oral (3).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

La candidiasis oral es una infección fúngica que afecta a gran parte de la población mundial, pudiendo aparecer a nivel local o sistémico, consiguiendo comprometer diferentes órganos y sistemas. El tratamiento frente a esta enfermedad es un tema complejo, ya que la CO puede estar relacionada con otra patología subyacente la cual se debe diagnosticar y controlar previamente. Además, el aumento de su prevalencia debido a la resistencia frente a los fármacos antimicóticos convencionales promueve el estudio de nuevas alternativas para combatir de esta afección.

Esta revisión bibliográfica se centra en identificar las principales causas subyacentes que provocan la aparición de la enfermedad, analizar los fármacos antimicóticos convencionales y el estudio de nuevos tratamientos antifúngicos capaces de luchar contra las especies de *Candida* que provocan la CO, con el objetivo de conocer los resultados obtenidos en diferentes investigaciones y valorar la eficacia de estas terapias alternativas.

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Conocer los nuevos tratamientos prometedores existentes frente la CO con el fin de conseguir una terapia más eficaz de la enfermedad. Además de analizar los principales factores que desencadenan esta patología y los fármacos convencionales.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Dar a conocer los nuevos tratamientos antifúngicos con resultados prometedores.
- Determinar la eficacia de las alternativas terapéuticas antifúngicas propuestas en la actualidad.

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

El material utilizado para cumplir nuestro objetivo, fue en primer lugar, la búsqueda en la plataforma *Pubmed*, la cual también incluye la base de datos de *Medline*. Además, la plataforma FAMA de la Biblioteca de Salud de la Universidad de Sevilla fue de gran ayuda para la obtención de los artículos encontrados en *Pubmed*. Por último, también hicimos uso de la aplicación *Mendeley* para gestionar y ordenar las referencias bibliográficas.

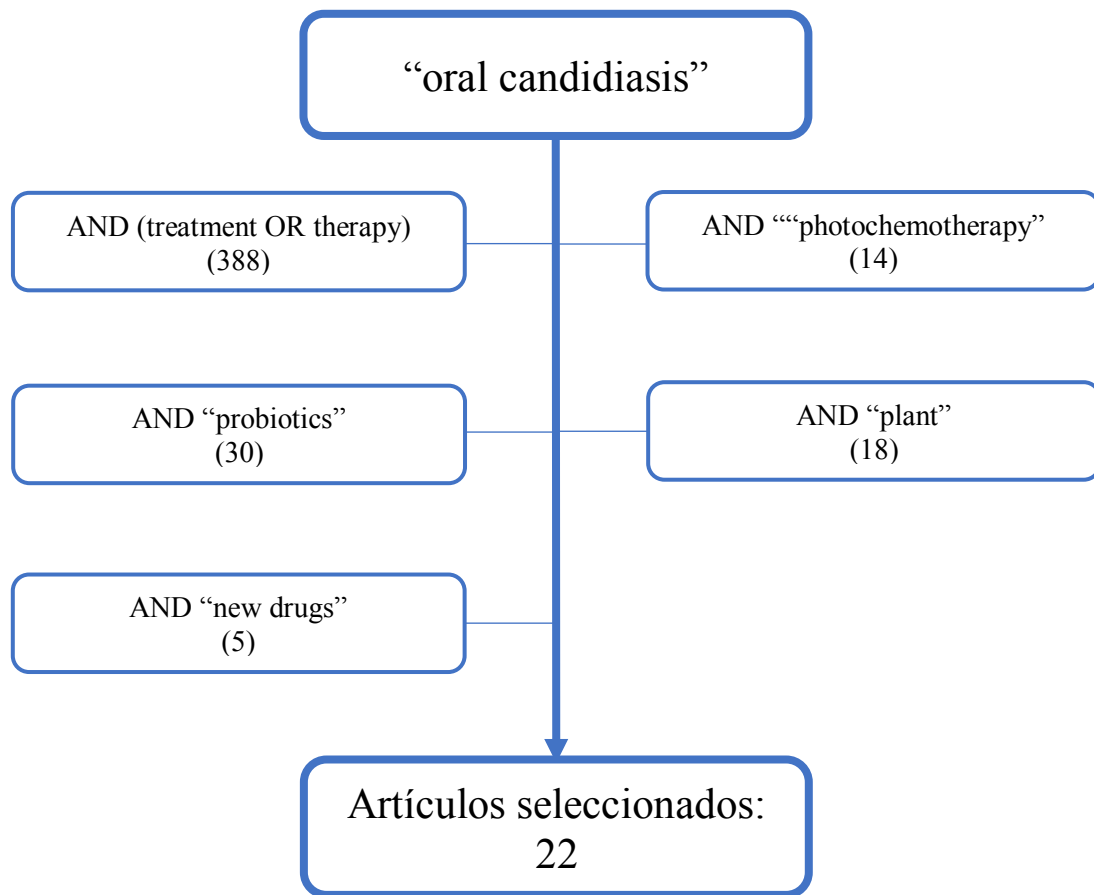
La estrategia de búsqueda fue en primer lugar “*oral candidiasis*” AND (*treatment OR therapy*”), para encontrar datos interesantes sobre el tema a tratar. Además, aplicamos diferentes filtros de inclusión para conseguir una información completa y actual:

- Fecha de publicación: últimos 5 años
- Full text o texto completo
- Idiomas: español e inglés

Posteriormente, utilizamos otras estrategias de búsqueda para poder abordar de manera completa nuestro estudio. Éstas fueron:

- “*oral candidiasis*” AND “*photochemotherapy*”
- “*oral candidiasis*” AND “*probiotics*”
- “*oral candidiasis*” AND “*plant*”
- “*oral candidiasis*” AND “*new drugs*”

Por otra parte, en algunas búsquedas ha sido necesario eliminar el filtro referente a la fecha de publicación, debido a la falta de estudios realizados sobre el tema.



## 5. RESULTADOS

TÍTULO AUTOR AÑO	REVISTA	TIPO DE ARTÍCULO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
<p>Oral candidiasis: A disease of opportunity.</p> <p>Vila, Taissa Sultan, Ahmed S. Montelongo-Jauregui, Daniel Jabra-Rizk, Mary Ann</p> <p>2020</p>	Journal of Fungi	Revisión	Conocer la CO, así como sus formas de presentación, etiología y tratamiento, además de la comparación con su aparición en un modelo murino.	La <i>C. Albicans</i> es una especie que se adapta fácilmente pudiendo causar infección en diferentes localizaciones, por esta razón nace la necesidad de crear nuevos antifúngicos.
<p>Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives.</p> <p>Lombardi, Andrew Ouanounou, Aviv</p> <p>2020</p>	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	Revisión	Identificar la CO como una enfermedad común en odontología, además de aportar información sobre sus presentaciones clínicas, diagnóstico y alternativas al tratamiento.	La CO es una enfermedad oportunista con diferentes manifestaciones y tratamientos. Los 2 principios clave para su eliminación es la identificación y eliminación de los factores subyacentes y la reducción de la carga fúngica. Después de esto ya estaría indicado la terapia farmacológica (tanto tópica como sistémica).
<p>Diagnosis and management of oral candidosis.</p> <p>Lewis, M. A.O. Williams, D. W.</p> <p>2017</p>	British Dental Journal	Revisión	Exponer el diagnóstico y tratamiento de la CO.	La <i>Candida</i> es un hongo que normalmente se encuentra en la cavidad oral, pero si las defensas del huésped se muestran comprometidas,

				<p>pueden aparecer diferentes signos y síntomas patológicos. El tratamiento consiste en identificar y eliminar los factores predisponentes del huésped, pero en algunos casos es necesario la terapia antimicótica.</p>
<p>Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs.</p> <p>Quindós, Guillermo Gil-Alonso, Sandra Marcos-Arias, Cristina Et al.</p> <p>2019</p>	<p>Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal</p>	<p>Revisión</p>	<p>Analizar las herramientas terapéuticas disponibles y su utilidad en cada situación clínica.</p>	<p>Nistatina, miconazol y fluconazol son fármacos muy efectivos en el tratamiento frente la CO. A pesar de ello, existen alternativas para el tratamiento de infecciones recurrentes, como los nuevos triazoles, equinocandinas o presentaciones lipídicas de anfotericina B.</p>
<p>Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: Colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance.</p> <p>Sangeorzan, Jon A. Bradley, Suzanne F. He, Xiaogang Et al.</p> <p>1994</p>	<p>The American Journal of Medicine</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Conocer la epidemiología de la CO en pacientes infectados por VIH.</p>	<p>Una multitud de cepas diferentes de Candida colonizan al paciente infectado por VIH. El fluconazol es el fármaco más efectivo para la cura de la CO, pero existe resistencia a este fármaco con frecuencia cuando el paciente tiene bajos los niveles de CD4 y toma fluconazol de manera profiláctica.</p>

<p>Oral candidiasis.</p> <p>Millsop, Jillian W. Fazel, Nasim</p> <p>2016</p>	<p>Clinics in Dermatology</p>	<p>Revisión</p>	<p>Conocimiento de la CO, ademas de sus presentaciones clínicas y tratamiento.</p>	<p>La CO es una enfermedad común con buen progreso si se diagnostica y se trata. Sus formas clínicas pueden variar, por lo que es importante un buen diagnostico. Mantener una buena higiene y la terapia antifúngica es fundamental para su erradicación.</p>
<p>Current treatment of oral candidiasis: A literature review.</p> <p>Garcia-Cuesta, Carla Sarrion-Pérez, Maria Gracia Bagán, Jose V.</p> <p>2014</p>	<p>Journal of Clinical and Experimental Dentistry</p>	<p>Revisión</p>	<p>Establecer el tratamiento adecuado en cada caso de CO.</p>	<p>La nistatina y la Anfotericina B son los fármacos más utilizados. El fluconazol es el fármaco de elección para la terapia sistémica, pero éste no siempre es eficaz, por lo que es necesario distinguir otros como el itraconazol o el ketoconazol.</p>
<p>Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis.</p> <p>Rodrigues, Célia F. Rodrigues, Maria E. Henriques, Mariana C.R.</p> <p>2018</p>	<p>Current Medicinal Chemistry</p>	<p>Revisión</p>	<p>Conocer alternativas terapéuticas prometedoras frente la CO.</p>	<p>La TFD, los extractos de plantas y aceites esenciales, la miel y nuevos compuestos farmacológicos han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la CO. Estas terapias muestran mejores condiciones clínicas que los tratamientos convencionales, además reducen en mayor medida los</p>

				niveles de Candida, pero aún se necesitan mas estudios in vivo en humanos, además de conocer la toxicidad de estos compuestos.
<p>Improving practice guidelines for the treatment of denture-related erythematous stomatitis: A study protocol for a randomized controlled trial.</p> <p>de Souza, Raphael F. Khiyani, Muhammad Faheem Et al.</p> <p>2017</p>	Trials	Ensayo clínico	Confirmar que el cepillado palatino en pacientes portadores de dentadura, reduce los niveles de aparición de la CO.	El cepillado palatino reduce la prevalencia de CO en pacientes que portan dentaduras.
<p>Cofactors of mortality among hospitalized HIV-infected children initiating ART in Kenya.</p> <p>Njuguna, irene n. Cranmer, lisa m. Et al.</p> <p>2016</p>	Journal of acquired immune deficiency syndromes	Ensayo clínico	Identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en los niños infectados con VIH.	La CO es una característica clínica importante que predice la mortalidad en niños infectados con VIH gravemente enfermos.
<p>Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis.</p> <p>Fang, Jiaying Huang, Bin Ding, Zan</p> <p>2021</p>	The journal of prosthetic dentistry	Metanálisis de redes Bayesianas	Investigar la eficacia de los fármacos antimicóticos en la CO.	El fluconazol obtiene mejores resultados en la reducción del riesgo de la tasa de curación de la CO.



<p>The potential management of oral candidiasis using anti-biofilm therapies.</p> <p>Chanda, Warren Joseph, Thomson P. Wang, Wendong Et al.</p> <p>2017</p>	<p>Medical Hypotheses</p>	<p>Revisión</p>	<p>Identificación de nuevas terapias no tóxicas para el tratamiento de la CO, debido a la resistencia de esta enfermedad a los antifúngicos convencionales.</p>	<p>Las terapias con productos naturales, la utilización de probióticos y los tratamientos con TFD obtienen buenos resultados para el tratamiento de la CO.</p>
<p>Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model.</p> <p>Teichert, M C Jones, J W Usacheva, M N M A Biel</p> <p>2002</p>	<p>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Evaluar la eficacia de la TFD mediada por el AM para tratar la CO en ratones, imitando lo que aparece en humanos.</p>	<p>La TFD obtiene resultados positivos en el tratamiento de la CO, pero los resultados muestran un efecto dosis-dependiente del AM.</p>
<p>Assessment of sensitivity of selected Candida strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue – In vitro research.</p> <p>Wiench, Rafał Skaba, Dariusz Stefanik, Natalia Et al.</p> <p>2019</p>	<p>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</p>	<p>Estudio <i>in vitro</i></p>	<p>Eficacia de la TFD utilizando laser de diodo de 635 nm y AT en la eliminación de especies de <i>Candida</i>.</p>	<p>Se produjo una reducción significativa de las UFC con la utilización de la TFD.</p>
<p>Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human</p>	<p>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</p>	<p>Revisión</p>	<p>Actualizar la información sobre la TFD mediada por</p>	<p>Los resultados obtenidos en la reducción de CO gracias a la TFD</p>

<p>studies: The state of the art.</p> <p>Boltes Cecatto, Rebeca Siqueira de Magalhães, Laís Fernanda Setúbal Et al.</p> <p>2020</p>			<p>AM en el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas.</p>	<p>mediada por el AM son positivos , pero aun se necesitan realizar estudios de mayor envergadura para proporcionar datos útiles.</p>
<p>Treatment of oral candidiasis using Photodithazine®-mediated photodynamic therapy in vivo.</p> <p>Carmello, Juliana Cabrini Alves, Fernanda Et al.</p> <p>2016</p>	PLOS ONE	<p>Estudio <i>in vivo</i></p>	<p>Comprobar la eficacia de la TFD en la CO en un modelo murino usando Photodithazine1.</p>	<p>La TFD combinada con Photodithazine1 obtuvo resultados positivos en la eliminación de la CO en ratones.</p>
<p>Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic.</p> <p>Mundula, Tiziana Ricci, Federica Barbetta, Beatrice Baccini, Michela Amedei, Amedeo</p> <p>2019</p>	Nutrients	<p>Revision sistemática y metanálisis</p>	<p>Conocer el efecto de la ingesta de probióticos, prebióticos y simbióticos en las UFC de las diferentes especies de <i>Candida</i> en muestras orales y palatinas.</p>	<p>Los probióticos muestran un efecto beneficioso en la reducción de las UFC de las especies de <i>Candida</i>.</p>
<p>Probiotics as a prophylaxis to prevent oral candidiasis in patients with Sjogren's syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial.</p> <p>Kamal, Yasmine</p>	Rheumatology y International	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>Evaluar la eficacia de los probióticos a corto plazo en la reducción del crecimiento de las especies de <i>Candida</i> en pacientes con</p>	<p>Los probióticos ayudar a reducir significativamente los niveles de <i>Candida</i> en pacientes con Síndrome de Sjögren.</p>

Kandil, Mahmoud Eissa, Mervat Et al.  2020			Síndrome de Sjögren.	
Antifungal activity of solvent extracts of <i>Piper betle</i> and <i>Ocimum sanctum</i> Linn on <i>Candida albicans</i> : An in vitro comparative study.  Sivareddy, Basireddy Reginald, Bernard Ajay Sireesha, D Et al.  2017	Journal of oral and Maxillofacial Pathology	Estudio comparativo <i>in vitro</i>	Comprobar la actividad antifúngica frente la <i>C. Albicans</i> de extractos obtenidos de <i>Piper betle</i> and <i>Ocimum sanctum</i> Linn y compararla con el fluconazol.	El extracto de acetato de etilo de hoja de <i>Piper betle</i> madura mostró una mejor actividad anticandidal que el tulsí y el fluconazol.
Antifungal effect of <i>Echinophora platyloba</i> on expression of CDR1 and CDR2 genes in fluconazole-resistant <i>Candida albicans</i> .  Khajeh, Elias Shokouh, Seyed Javad Hosseini Et al.  2016	British Journal of Biomedical Science	Ensayo clínico	Investigar el efecto del extracto de <i>E. platyloba</i> sobre la expresión de los genes CDR1 y CDR2 en aislados clínicos de <i>C. albicans</i> resistentes al fluconazol.	<i>E. Platyloba</i> es eficaz para reducir la expresión de CDR1 y CDR2, lo cual es importante en la resistencia al fluconazol en especies de <i>Candida</i> .
Antifungal effect of the bark and root extracts of <i>Punica granatum</i> on oral <i>Candida</i> isolates.  Lavaee, Fatemeh Motaghi, Darya Jassbi, Amir Reza Et al.  2018	Current Medical Mycology	Ensayo clínico	Comparar la actividad antifúngica de los extractos acuoso, etanólico y metanólico de la corteza y las raíces de <i>P. granatum</i> con el fluconazol y la	Los extractos metanólicos y etanólicos de la corteza y raíz de <i>Punica granatum</i> tuvieron fueron efectivos frente la infección por <i>Candida</i> .

			nistatina frente la infección por <i>Candida</i> .	
<p>Development of a bioadhesive nanoformulation with <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. extract against <i>Candida albicans</i>.</p> <p>Roque, Luís Duarte, Noélia Bronze, Maria Rosário Et al.</p> <p>2018</p>	<p>Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research</p>	<p>Estudio <i>in vitro</i></p>	<p>Desarrollo de una sustancia eficaz frente la CO a partir de compuestos obtenidos de la <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.</p>	<p>Los extractos etanólicos de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. mostraron los resultados más prometedores contra <i>C. Albicans</i>.</p>

## 6. DISCUSIÓN

Para el tratamiento de la candidiasis oral es necesario la eliminación de los factores predisponentes de la enfermedad. Sin embargo, como bien sabemos, no siempre se puede identificar correctamente la causa subyacente, por lo que debemos recurrir a diferentes terapias antimicóticas.

El propósito de esta revisión de la bibliografía es conocer qué fármacos o terapias nuevas prometedoras existen para el tratamiento de la CO. Así como los factores predisponentes del huésped que facilita la aparición de la enfermedad y el conocimiento de los agentes antimicóticos tradicionales.

La razón de la realización de este estudio radica en el aumento progresivo de la resistencia a los fármacos antimicóticos convencionales y como consecuencia, la dificultad para tratar la enfermedad. Por ello, exponemos a continuación las antiguas y nuevas terapias encontradas y su actividad frente a la enfermedad.

### 6.1. FACTORES PREDISPONENTES DEL HUÉSPED

El protocolo llevado a cabo para el tratamiento de la CO consiste en identificar los factores relacionados con la aparición de la enfermedad y reducir la carga fúngica. Estos factores pueden ser locales o sistémicos y su tratamiento o eliminación es fundamental para la lucha contra la infección(2,7).

Algunos de los factores locales predisponentes de la CO son la higiene oral deficiente y el uso de prótesis removibles, por lo que es importante la corrección de dispositivos inadecuados, además de evitar el uso demasiado prolongado del mismo, eludiendo así el trauma de la mucosa. Por otra parte, se aconseja remojar la dentadura por la noche durante aproximadamente 30 minutos en vinagre blanco, hipoclorito al 0,1% o clorhexidina al 2%, enjuagarlas y secarlas al aire libre, contribuyendo a la mejora de la higiene de la misma (1,2,7). Además, un estudio realizado por *De Souza et al. en 2017* demuestra que el cepillado palatino reduce la inflamación y el transporte de *Candida* sin necesidad de fármacos antifúngicos, demostrando de esta forma la importancia de la higiene oral a la hora de tratar la enfermedad (9).

La saliva ayuda a impedir la unión de la *Candida* al epitelio oral, por lo que la xerostomía debe tratarse mediante un mayor consumo de agua o el uso de sialagogos. El consumo de

tabaco puede favorecer también la aparición de CO debido a la posible reducción salival (1,2).

Por otra parte, dentro de los factores sistémicos relacionados con la CO, se recomienda reducir al máximo la toma de antibióticos de amplio espectro y en el caso de esteroides tópicos, si se utilizan en forma de inhalador, es aconsejable enjuagar la boca tras su uso (2).

Es importante también tener en cuenta que las enfermedades inmunosupresoras como el VIH predisponen al paciente a padecer CO, afectando gravemente a la salud de estos (1). Según un ensayo clínico publicado en la *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* en 2019 la CO es una característica clínica importante que predice la mortalidad en niños infectados por VIH (10).

## **6.2. FARMACOTERAPIA ANTIMICÓTICA CONVENCIONAL**

Tras tener en cuenta los factores predisponentes para el tratamiento de la CO sin lograr éxito en su erradicación, se pueden indicar fármacos antimicóticos. Estos medicamentos pueden ser tópicos o sistémicos. Los primeros se indican en casos leves, mientras que los segundos se indican en casos de resistencia a los antifúngicos tópicos, en pacientes en los que haya diseminación de la candidiasis o en inmunodeprimidos (7). En cuanto a la elección del fármaco, es importante tener en cuenta la relación eficacia / toxicidad del mismo (5).

Los tres tipos de fármacos antimicóticos que son fundamentales en el tratamiento de la CO son los polienos, azoles y equinocandinas (2). El mecanismo de acción de los éstos consiste en la alteración de la membrana celular inhibiendo moléculas necesarias para la célula (3).

Dentro de los polienos encontramos la nistatina y la anfotericina B, las cuales se unen específicamente a las moléculas de ergosterol presentes en la membrana celular, provocando la necrosis de la célula fúngica al aumentar la permeabilidad y la fuga del contenido intracelular.

Los azoles son antimicóticos de amplio espectro. Actúan como fungistáticos, inhibiendo la enzima CYP450 lanosterol 14- $\alpha$ -dimetilada, evitando la conversión del lanosterol en ergosterol. Entre ellos encontramos los imidazoles (ketoconazol, miconazol y clotrimazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol).

Las equinocandinas actúan inhibiendo la síntesis de  $\beta$ -(1,3)-D-glucano, afectando a la integridad y estabilidad osmótica de la célula fúngica, causando la lisis de ésta. Las células de los mamíferos no contienen  $\beta$ -(1,3)-D-glucano, por lo que este fármaco no tiene actividad sobre ellas. El espectro de acción de las equinocandinas incluye la mayoría de las especies de *Candida*, actuando como un agente fungicida. Este tipo de fármacos están indicados en infecciones por *Candida* potencialmente mortales, administrándose de manera intravenosa. Dentro de las equinocandinas encontramos tres fármacos disponibles: caspofungina, micafungina y nidulafungina (2).

DRUG	FORMULATION	DOSE	ADVERSE EFFECT
Anfotericin b	50mg for infusion	100-200mg/6h	Renal, cardiovascular, spinal and neurological
Nystatin	Suspension 60ml Ointment 30g Tablets	4-6ml / 6h 2 to 4 applications / day 2 every 8h	Well tolerated.  Uncommon Nausea, vomiting, gastrointestinal effects
Clotrimazole	Gel 1% Tablets 10mg	3 times / day 5 times / day	Occasionally Skin irritation, burning sensation
Miconazole	Gel	100mg /6h	Uncommon Burning, irritation, nausea, diarrhea,
Ketoconazole	Gel 2% Tablets Suspension 30 or 10cc	3 times/ day 200mg 1-2/day	Nausea, vomiting Abdominal pain.
Fluconazole	Tablets Suspension	50 - 100mg/day 10mg/ml	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain.
Itraconazole	Capsule	100-200mg/day	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain.

**Tabla 2:** Agentes antimicóticos (5).

Según un metaanálisis de la red bayesiana publicado por *Jiaying Fang et al*, en *The Journal of Prosthetic Dentistry* en febrero de 2021, las cápsulas y la solución oral de itraconazol, las tabletas y geles orales de miconazol, el clotrimazol, el fluconazol, el ketoconazol, la nistatina y la antotericina B tienen un mayor efecto contra la CO en comparación con el placebo. Además, el fluconazol fue mejor que otros medicamentos en cuanto a la reducción del riesgo de la tasa de curación (11).

Existen otros fármacos con actividad antifúngica que se pueden utilizar combinados con los medicamentos mencionados anteriormente. Estos preparados incluyen clorhexidina, yodo de povidona, soluciones de violeta de genciana, permanganato de potasio, hiposulfito de azul de metileno o sodio, propilenglicol, sulfuro de selenio, ácido bórico y derivados del ácido cafeico (2).

### 6.3. NUEVOS TRATAMIENTOS

Desde la época de Hipócrates (460-370 a.C.) se ha hablado de la CO. Ésta se denominaba “enfermedad del enfermo”, haciendo hincapié en la naturaleza patógena oportunista de las diferentes especies de *Candida*. Como bien sabemos, la especie más común que aparece en esta patología es la *Candida Albicans*, pero actualmente, el aumento de la resistencia a los fármacos antimicóticos convencionales, nos muestra el incremento de la prevalencia de otras especies de *Candida*.

La transformación de este hongo, de comensal a patógeno, está determinada por los factores predisponentes del huésped y los factores de virulencia de la *Candida*. Dentro de estos últimos cabe destacar la capacidad de formar biopelículas, pues aumenta su resistencia, ya que es difícil eliminarlas debido a su compleja estructura y a su carácter recalcitrante. Por tanto, la erradicación de éstas, tanto de las formas iniciales hasta las ya instauradas, es un objetivo diana en la investigación de nuevos tratamientos (8).

Las biopelículas formadas en la CO son agregados de levaduras, hifas y pseudohifas que se organizan en forma de red recubierta por polisacáridos extracelulares auto producidos. La adhesión entre las especies de *Candida* que forman la biopelícula y el epitelio oral, está mediada por la unión entre receptores en la pared celular (Als3p) y proteínas presentes en la pared de la hifa (Hwp1). Una vez producida esta cohesión, la *Candida* es capaz de llevar a cabo un cambio dimórfico, dando lugar a formas filamentosas (hifas y pseudohifas), las cuales son capaces de invadir fácilmente los tejidos del huésped, radicando aquí su patogenicidad (1,12).

Además, su difícil tratamiento se debe a la matriz de polisacáridos que la recubre, dificultando la penetración del fármaco y al lento crecimiento que proporciona fuerza a la biopelícula (12).



Es por esto que la aparición de nuevas cepas y la dificultad de luchar contra las biopelículas nos empuja a la investigación de terapias alternativas que proporcionen resultados efectivos frente a la CO (8).

### **6.3.1.FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN**

Los azoles, polienos y equinocandinas son los grupos de fármacos más utilizados para tratar la CO. Entre ellos, los que muestran mejores resultados son la nistatina, miconazol y fluconazol. Sin embargo, su toxicidad, baja selectividad y el aumento progresivo de resistencias a éstos nos impulsa al estudio de alternativas farmacológicas con mejores resultados. Por esta razón, en la actualidad están en investigación diversos fármacos, con la finalidad de encontrar ventajas con respecto a los convencionales.

Entre ellos podemos encontrar Ibrexafungerp, que es un triterpenoide que se puede administrar por vía oral e intravenosa y además es activo frente las especies de *Candida* resistentes, como *C. glabrata* y *C. auris*, además de ser una alternativa al fluconazol y equinocandinas. También aparece Rezafungin, una equinocandina que tiene una acción similar a las equinocandinas convencionales. Manogepix es otro antifúngico en investigación que actúa a nivel de la pared celular de los hongos inhibiendo la Gwt1, impidiendo la síntesis del glicosilfosfatidilinositol. Por último, cabe destacar otros agentes con mecanismos de acción novedosos como el inositol aciltransferasa AX001 y el inhibidor de la dihidrooronoato deshidrogenasa F901318 y VL-2397, los cuales podrían ser menos susceptibles a la resistencia de las especies fúngicas que dan lugar a la CO (2,8).

### **6.3.2. TERAPIA FOTODINÁMICA**

La terapia fotodinámica (TFD) ha demostrado resultados prometedores frente a la CO. Este tratamiento consiste en la utilización de sustancias fotosensibles (tintes) activadas mediante una longitud de onda específica, que en presencia de oxígeno da lugar a una respuesta fototóxica, causando la muerte celular por estrés oxidativo.

Dentro de las sustancias fotosensibles se han utilizado diferentes tipos, tanto naturales como sintéticos. Las que son utilizadas con mayor frecuencia son las derivadas de las

fenotiazinas, dentro de las cuales destacamos el azul de metileno (AM) y el azul de toluidina (AT) (8).

*Sousa et al.* llevaron a cabo un estudio *in vitro* sobre el efecto de la radiación láser y el AM sobre las especies de *Candida*, llegando a la conclusión de que se redujeron significativamente los porcentajes de *C. albicans* (88,6%), *C. dubliniensis* (84,8%), *C. krusei* (91,6%) y *C. tropicalis* (82,3%) (8). Otro estudio realizado por *Teichert et al.* en 2002 para comprobar la eficacia de la TFD combinada con el AM sobre un modelo murino inmunodeprimido imitando lo que se encuentra en pacientes humanos, llegaron a la conclusión de que el efecto depende de la dosis del AM, confirmando que las dosis de 450 y 500 µg/ml consigue erradicar la CO (13). Por otra parte, *Scwingel et al.* comprobaron la eficacia de la TFD en un estudio de casos y controles, en el que un grupo fue tratado frente a la CO mediante antimicóticos convencionales, para otro grupo utilizó el láser y en el último grupo combinó la TFD con el AM, demostrando que tanto los antimicóticos convencionales como la TFD tenían resultados eficaces, pero solo la TFD era capaz de erradicar la enfermedad, evitando recidivas (14).

Un estudio *in vitro* realizado por *Boltes et al.* demuestra la eficacia de la TFD combinada con AT, dependiendo de los parámetros del láser frente a *C. Albicans*, *C. Glabrata* y *C. Krusei* (15). Además, también se ha comprobado la eficacia de la combinación del AT con la irradiación LED en un estudio realizado por *Soares et al.*, donde comprobaron que se inhibió la adhesión (en un 55%) de las especies de *Candida* al epitelio oral, concluyendo su potencial utilización como método profiláctico, pues la adhesión de las levaduras al huésped es un proceso necesario en la formación de biopelículas (8).

Por último, cabe destacar la existencia de un fotosensibilizador de segunda generación, llamado Photodithazine®, el cual combinado con una luz LED consigue una eficacia similar a la nistatina frente a la CO en un estudio *in vivo* realizado en ratones por *Carmello et al.* (16). Este resultado es interesante, ya que la nistatina aún cuenta con una actividad antifúngica frente a la *Candida* bastante buena.

Además de la obtención del efecto deseado mediante esta terapia, es interesante su uso en presencia de resistencias frente a antifúngicos convencionales, ya que la aparición de éstas en la TFD es poco probable. Pero a pesar de que los resultados de esta terapia

parecen ser prometedores, es necesario obtener una mayor información sobre su mecanismo de actuación en el organismo y de sus posibles riesgos para el tejido sano (8).

### **6.3.3. TRATAMIENTOS NATURALES**

#### **6.3.3.1. PROBIÓTICOS**

Los probióticos son microorganismos vivos que consumidos en cantidades adecuadas parecen ser beneficiosos para la salud. Los de origen humano parece que mejoran la función de barrera de la mucosa, modulan el sistema inmunológico y tienen un efecto antagonista frente a los patógenos, ayudando al restablecimiento de una flora oral sana. Aunque aún no está claro su mecanismo de acción, consiguen reducir significativamente los niveles de *Candida*, pudiéndose utilizar de manera profiláctica y terapéutica. Los más usados son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (8).

Ya un estudio *in vivo* realizado en 1997 por *Wagner*, nos informaba de la actividad antimicótica de éstos frente a la CO (17). *Elahi et al.* demostraron que tras la ingesta de cepas probióticas hubo una rápida reducción de *Candida Albicans* en ratones. Además, un estudio reciente realizado por *Kamal et al.*, nos confirma que un probiótico dotado de *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* y *B.bifidum* consiguió reducir el crecimiento de *Candida* en pacientes con Síndrome de Sjögren (18).

Sin embargo, a pesar de los buenos resultados obtenidos en estos estudios, aún no se puede considerar un tratamiento eficaz contra la CO, ya que hay otros estudios que muestran resultados no concluyentes. Estas diferencias pueden deberse a las diversas técnicas de administración existentes o a las especies probióticas empleadas (8).

#### **6.3.3.2. PLANTAS MEDICINALES**

Desde la prehistoria se han utilizado las plantas con fines terapéuticos y actualmente, varios estudios demuestran su actividad antimicrobiana frente a diferentes patógenos. El análisis de este tipo de tratamientos se lleva a cabo debido a la búsqueda de terapias menos tóxicas y más eficaces que las utilizadas convencionalmente.

Un ejemplo de este tipo de terapia, es el uso de *Piper betle* y *Ocimum sanctum* Linn (“Tulsi”), las cuales son plantas medicinales comunes. Su efecto antimicrobiano se debe a los metabolitos secundarios liberados. Un estudio comparativo in vitro realizado por *Sivareddy et al.* muestra que el extracto de acetato de etilo de *Piper betle* tiene mejor efecto que “Tulsi” y fluconazol frente a *C. Albicans* (19). Además, otra investigación en la que se estudia de nuevo el fluconazol, es la realizada por *Khajeh et al.*, que nos informa que el extracto de *Echinophora platyloba* tiene efecto sobre los genes CDR1 y CDR2, los cuales influyen significativamente en la resistencia de las especies de *Candida* a este fármaco antimicótico común (20).

Por otra parte, se han encontrado varias investigaciones que exponen que los extractos de etanol de diferentes plantas muestran resultados satisfactorios en cuanto a la reducción de *Candida*. Según *Lavaee et al.* los extractos metanólicos y etanólicos de *Punica granatum* muestran actividad frente a CO, pudiendo utilizarse como pasta de dientes o enjuague (21). Además, *Roque et al.* nos informan de que los extractos etanólicos obtenidos de *Glycyrrhiza glabra L.* son los que muestran mejores resultados frente a CO (22).

Existe una amplia variedad de extractos de plantas utilizados para combatir la CO. Estudios recientes muestran resultados prometedores en cuanto a este tema, lo cual nos invita al análisis de éstos para su inclusión en la terapia frente a enfermedades como la CO (8).

## 7. CONCLUSIONES

1. La candidiasis oral es una infección fúngica que ha adquirido mayor importancia hoy en día. El aumento de su prevalencia debido a la resistencia a los fármacos antifúngicos convencionales y la dificultad de encontrar las causas subyacentes, convierte la erradicación de la enfermedad en un reto para la medicina actual.
2. La especie que aparece con mayor frecuencia en la CO es la *C. Albicans*, pero actualmente *C. Glabrata*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis*, *C. Guilliermondii*, *C. Kefyr* y *C. Parapsilosis* han adquirido gran importancia por su mayor resistencia a los antimicóticos.
3. El tratamiento de la candidiasis oral debe ser de carácter multidisciplinar, actuando sobre los factores predisponentes del huésped previo a la elección de la terapia antimicótica.
4. Los fármacos antifúngicos convencionales que muestran mejores resultados son la nistatina, el miconazol y el fluconazol.
5. La capacidad fúngica de las diferentes especies de *Candida* de formar biopelículas les confiere una alta patogenicidad, por lo que el impedimento de esta formación es un objetivo fundamental en la investigación de nuevas alternativas terapéuticas.
6. Actualmente, se estudian nuevos fármacos con acción frente a especies de *Candida* resistentes a los fármacos convencionales como el Ibrexafungerp, Rezafungin, Manogepix, inositol aciltransferasa AX001 y el inhibidor de la dihidrooronoato deshidrogenasa F901318 y VL-2397.
7. La terapia fotodinámica, los tratamientos naturales como los probióticos o los extractos de plantas y los nuevos fármacos en investigación, muestran resultados prometedores frente al tratamiento de la CO.
8. Aún son necesarios un mayor número de estudios *in vivo* para poder considerar las nuevas terapias alternativas de la CO como efectivas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *Journal of Fungi*. 2020;6(1):1–28.
2. Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 2020 Nov;130(5):533–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.08.011>
3. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2019;24(2):e172–80.
4. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal* [Internet]. 2017;223(9):675–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>
5. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán J v. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2014;6(5):e576–82.
6. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: Colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *The American Journal of Medicine*. 1994;97(4):339–46.
7. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology* [Internet]. 2016;34(4):487–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.022>
8. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques MCR. Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;26(14):2515–28.
9. de Souza RF, Khiyani MF, Chaves CAL, Feine J, Barbeau J, Fuentes R, et al. Improving practice guidelines for the treatment of denture-related erythematous stomatitis: A study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):1–8.
10. NJUGUNA IN, CRANMER LM, WAGNER AD, LACOURSE S, MUGO C, BENKI-NUGENT S, et al. Cofactors of mortality among hospitalized HIV-infected children initiating ART in Kenya. *Physiology & behavior*. 2016;176(1):100–106.
11. Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Prosthetic Dentistry* [Internet]. 2021;125(2):257–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.12.025>
12. Chanda W, Joseph TP, Wang W, Padhiar AA, Zhong M. The potential management of oral candidiasis using anti-biofilm therapies. *Medical Hypotheses* [Internet]. 2017;106:15–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.029>

13. Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2002;93(2):155–60.
14. Boltes Cecatto R, Siqueira de Magalhães L, Fernanda Setúbal Destro Rodrigues M, Pavani C, Lino-dos-Santos-Franco A, Teixeira Gomes M, et al. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: The state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [Internet]. 2020;31(May):101828. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101828>
15. Wiench R, Skaba D, Stefanik N, Kępa M, Gilowski Ł, Cieślak G, et al. Assessment of sensitivity of selected *Candida* strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue – In vitro research. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2019;27(June):241–7.
16. Carmello JC, Alves F, Basso FG, de Souza Costa CA, Bagnato VS, Mima EGDO, et al. Treatment of oral candidiasis using Photodithazine®- mediated photodynamic therapy in vivo. *PLoS ONE*. 2016;11(6):1–18.
17. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis : A Systematic. *Nutrients*. 2019;11(2449):1–19.
18. Kamal Y, Kandil M, Eissa M, Yousef R, Elsaadany B. Probiotics as a prophylaxis to prevent oral candidiasis in patients with Sjogren’s syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatology International* [Internet]. 2020;40(6):873–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04558-9>
19. Sivareddy B, Reginald BA, Sireesha D, Samatha M, Reddy KH, Subrahamanyam G. Antifungal activity of solvent extracts of Piper betle and *Ocimum sanctum* Linn on *Candida albicans*: An in vitro comparative study. *Journal of oral and Maxillofacial Pathology*. 2017;21(3):244–51.
20. Khajeh E, Shokouh SJH, Rajabibazl M, Roudbary M, Rafiei S, Aslani P, et al. Antifungal effect of *Echinophora platyloba* on expression of CDR1 and CDR2 genes in fluconazole-resistant *Candida albicans*. *British Journal of Biomedical Science*. 2016;73(1):44–8.
21. Lavaee F, Motaghi D, Jassbi AR, Jafarian H, Ghasemi F, Badiiee P. Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* isolates. *Current Medical Mycology*. 2018;4(4):20–4.
22. Roque L, Duarte N, Bronze MR, Garcia C, Alopaeus J, Molpeceres J, et al. Development of a bioadhesive nanoformulation with *Glycyrrhiza glabra* L. extract against *Candida albicans*. *Biofouling* [Internet]. 2018;34(8):880–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/08927014.2018.1514391>