

# Antifungal treatment for oral candidiasis

## Tratamiento antifúngico en la candidiasis bucal

Marcia Godoy<sup>1</sup>, María Isabel Brusca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana. Facultad De Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Odontología. Argentina.

Received: 18-02-2024

Revised: 16-06-2024

Accepted: 01-11-2024

Published: 01-01-2025

How to Cite: Godoy M, Brusca MI. Antifungal treatment for oral candidiasis. Interamerican Journal of Health Sciences. 2025; 5:258. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2025258>

### ABSTRACT

**Introduction:** the use of antifungal and/or fungistatic drugs of the azole or echinocandin type has decreased its effectiveness due to the mutagenic capacity of the *Candida* species.

**Objective:** to characterize aspects related to the antifungal treatment and resistance of oral candidiasis.

**Method:** a bibliographic search of articles published during the last 10 years will be carried out in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases; in the English and Spanish languages. The selection of the works was carried out from the title and the abstract in a first instance, by a single operator.

**Results:** adding the articles searched with the key words, 5 501 articles were obtained in the three different databases. Based on the title of each article, 5 400 studies were excluded for not being in accordance with the inclusion criteria. 51 articles were eliminated after reading the abstract. In the complete reading of 50 articles, 30 works were chosen.

**Conclusions:** the search for an ideal antifungal agent remains a challenge as resistance to these treatments has developed, such that no antifungal agent currently meets all the requirements of an ideal drug for the treatment of *Candida*.

### KEYWORDS

*Candida*; Emerging Pathogens; Antifungal Drugs; Antifungal Treatments.

### RESUMEN

**Introducción:** la utilización de medicamentos antifúngicos y/o fungistáticos del tipo de los azoles o equinocandinas han disminuido su efectividad debido a la capacidad mutagénica de la especie *Candida*.

**Objetivo:** caracterizar aspectos relacionados con el tratamiento antifúngico y resistencia de la candidiasis bucal.

**Método:** se realizará una búsqueda bibliográfica de artículos publicados durante los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Académico; en los idiomas inglés y español. La selección de los trabajos se realizó a partir del título y el resumen en una primera instancia, por un operador único.

**Resultados:** sumando los artículos buscados con las palabras claves se obtuvieron 5 501 artículos en las tres bases diferentes. En base al título de cada artículo, 5 400 estudios fueron excluidos por no ser acordes a los criterios de inclusión. 51 artículos fueron eliminados luego de la lectura del resumen. En la lectura completa de 50 artículos fueron elegidos 30 trabajos.

**Conclusiones:** la búsqueda de un antifúngico ideal continúa siendo un desafío ya que se ha desarrollado resistencia a estos tratamientos, de tal forma que ningún antifúngico actualmente cumple con todos los requisitos de un medicamento ideal para el tratamiento de la *Candida*.

### PALABRAS CLAVE

*Candida*; Patógenos Emergentes; Fármacos Antifúngicos; Tratamientos Antifúngicos.

## INTRODUCCIÓN

*Candida* spp es una de las especies de levaduras más comunes dentro de la cavidad oral como comensal habitual, que a su vez es hallada frecuentemente como agente etiológico de infecciones superficiales (piel y mucosas) como también en infecciones sistémicas en huéspedes con factores de riesgo, ocasionando índices elevados de mortalidad a nivel mundial.<sup>(1)</sup>

Varias especies son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como patógenos fúngicos a investigar y poder desarrollar acciones de salud pública, donde están en sentido crítico: *Candida auris* y *albicans*, y en alta prioridad: *C. glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*.<sup>(2)</sup>

En la actualidad, la capacidad mutagénica de la *Candida* spp, como la sobrevida en superficie, son un factor de difusión de la enfermedad a tener presente, sin olvidar los propios factores de virulencia que le son característicos. En las últimas décadas han emergido nuevas especies en diversos lugares del mundo como *C. dubliensis* en Dublín, *C. auris* en Japón, que acorde a la globalización imperante se han diseminado con rapidez, reportándose casos de infecciones sistémicas micóticas.

La utilización de medicamentos antifúngicos y/o fungistáticos del tipo de los azoles o equinocandinas han disminuido su efectividad debido a la capacidad mutagénica de la especie *Candida*, lo cual impulso el uso de otras alternativas medicamentosas como la nistatina, el tamoxifeno, terpenos, probióticos, péptidos con acción antifúngica o cocteles de citoquinas, entre otras. Todas las drogas utilizadas poseen efectos adversos.

El género *Candida* pertenece al reino Fungi, división Ascomycota, subdivisión Deuteromycotina clase Blastomycetes, familia Cryptococcacea. Se han descrito aproximadamente 200 especies que se caracterizan por ser levaduras globosas, elipsoidales que se reproducen de forma asexual por gemación. Pueden presentar pseudohifas e hifas. Bioquímicamente se asimilan y fermentan carbohidratos, son anaerobios facultativos.<sup>(2)</sup>

Los pacientes expuestos a ámbitos hospitalarios por larga estadía, terapia de antibióticos, uso de catéteres en algunos casos, que se convierten en multiplicadores de microorganismos emergentes, donde se pueden encontrar especies del complejo de *C. haemulonii*, quien, a su vez, es fenotípicamente similar a la *C. Auris*.<sup>(3)</sup>

El tratamiento de la candidiasis sugería la anfotericina como terapia de elección, sin embargo, los azoles y las equinocandinas también son utilizadas como herramientas terapéuticas.<sup>(4)</sup>

El tratamiento clínico de la candidiasis oral se basa en la prescripción de antifúngicos convencionales administrados en forma de suspensiones, comprimidos o geles orales. Sin embargo, estas formulaciones debido a la acción de la saliva son incapaces de mantener la concentración del agente activo en la lesión durante un periodo de tiempo adecuado, provocando efectos secundarios importantes e interacciones con fármacos de uso común en pacientes crónicos.<sup>(5)</sup>

Las especies del género *Candida* son parte de la microbiota de la piel, mucosa oral, gastrointestinal y vaginal de los seres humanos. De especial interés es su presencia en la cavidad oral como comensales habituales,<sup>(1)</sup> ya que aún en pacientes sanos se han hallado presencia de hifas de este microorganismo.<sup>(4)</sup>

Se prueba medicamentos de origen natural, el extracto etanólico del propóleo chileno de Olmué inhibe, en agar Sobouraud in vitro, inhibe el desarrollo de *Candida* spp. La candidiasis puede iniciarse como infecciones leves y superficiales de la piel y de las mucosas, y producir también infecciones sistémicas graves con riesgo de vida para el paciente.<sup>(6)</sup>

Conocer la especie de *Candida* spp. presente en cada caso, permite establecer el perfil de susceptibilidad y sensibilidad hacia diferentes antifúngicos o combinaciones medicamentosas, permitiendo una mejor y más pronta resolución de la infección micótica, no sólo disminuyendo el tiempo de enfermedad, sino mejorando la calidad de vida del paciente.<sup>(7)</sup>

La resistencia a los antifúngicos es el resultado de una serie de factores, como cambios genéticos específicos en el objetivo celular, el aumento en la producción de las moléculas diana y la expulsión activa de antifúngicos a través de sistemas de bombeo de salida, coincidiendo así el criterio de varios autores.<sup>(8,9,10,11,12,13)</sup>

Debido a esto han surgido sistemas mucoadhesivos en base a fármacos convencionales, capaces de adherirse a la mucosa bucal mejorando su biodisponibilidad, aumentando su periodo de liberación y consecuentemente, su efecto local en la ubicación blanco.<sup>(7)</sup>

Por lo antes planteado se traza como objetivo del presente artículo caracterizar aspectos relacionados con el tratamiento antifúngico y resistencia de la candidiasis bucal.

## MÉTODO

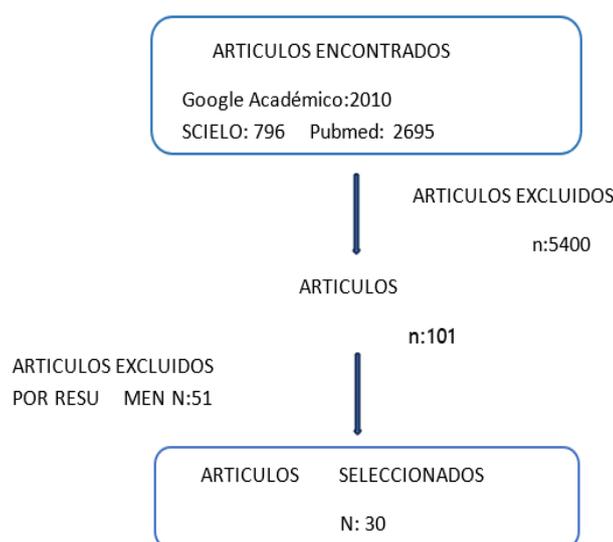
Se realizará una búsqueda bibliográfica de artículos publicados durante los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Académico; en los idiomas inglés y español. La selección de los trabajos se realizó a partir del título y el resumen en una primera instancia, por un operador único.

**Criterios de inclusión:** artículos científicos originales y revisiones bibliográficas publicados entre los años 2013-2023, que tengan mencionadas en sus artículos las especies: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. hameuloni*, como tratamientos y posibles nuevas especies.

**Criterios de exclusión:** artículos escritos sobre candida en un idioma diferente al español o inglés. Aquellos que traten sobre candida vaginal. Los que contengan referencias a candida pero que no aporten datos relevantes al estudio considerado. Los que sean descriptivos de un único caso.

## RESULTADOS

Sumando los artículos buscados con las palabras claves se obtuvieron 5.501 artículos en las tres bases diferentes. En base al título de cada artículo, 5400 estudios fueron excluidos por no ser acordes a los criterios de inclusión. 51 artículos fueron eliminados luego de la lectura del resumen. En la lectura completa de 50 artículos fueron elegidos 30 trabajos.



**Figura 1.** Flujograma de selección de los artículos

## DISCUSIÓN

Las resistencias no solo están dadas por la especie de candida sino también por factores inherentes al huésped como existencia de enfermedades prevalentes, infecciones sistémicas masivas, septicemias, como pacientes inmunocomprometidos, entre otros; al mismo tiempo que factores de virulencia propios de la Candida que incluyen la formación de tubo germinal, adherencias, cambio fenotípico, formación de biopelículas y la producción de enzimas hidrolíticas.<sup>(14)</sup>

La colonización de *C. auris* también es un problema creciente, ya que eventualmente puede causar infecciones y brotes invasivos. Actualmente, no existe una acción recomendada para la descolonización de *C. auris*, y esto, junto con su resistencia a múltiples fármacos, la convierte en una levadura difícil de manejar. Se encuentra emergente en nuestro país. Su incidencia y prevalencia se vio acrecentada por el aumento de pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en el periodo de la pandemia por COVID-19, y del transporte de este patógeno no sólo en el individuo per se, sino también en objetos.<sup>(7)</sup>

En la actualidad, las enfermedades sistémicas por Candida son la cuarta causa principal de estas infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo, siendo a su vez, causadas en un 90 % por una “oportunista” Candida: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. Krusei*.<sup>(15)</sup>

Existen tres formas de resistencia de la Candida hacia los azoles:

1. Introducción de bombas de expulsión multifármaco en la pared celular del hongo permitiendo que la célula bombee el fármaco para disminuir la inhibición de enzimas y la alteración de la pared celular. Las bombas son el resultado de la regulación positiva de genes con mutaciones puntuales (CDR1/CDR2 y MDR1) y factores de transcripción (TAC1 y MDR1), que codifican las bombas de salida, observadas en las cepas de *C. glabrata* resistentes a azoles.<sup>(15)</sup>

2. Alteración o regulación positiva del gen que codifica la enzima a la que se dirige (ERG11), donde se produce una alteración del sitio de unión de la enzima impidiendo que se unan los azoles.<sup>(14)</sup>

3. Desarrollo de vías de derivación alternativas, como resultado de mutaciones, para evitar la alteración de la membrana celular y acumulación de productos tóxicos que impidan el normal funcionamiento por acción de los azoles.<sup>(16)</sup>

Ante la resistencia a azoles como antifúngicos se incrementó el uso de equinocandinas cuya acción inhibe la síntesis de  $\beta$ 1,3 D-glucano (polisacárido presente en la pared celular) mediante la inhibición no competitiva de  $\beta$ -(1,3) D-glucano sintetasa, siendo un antifúngico de amplio espectro.

Las equinocandinas también vieron afectada su acción ante mutaciones de la célula fúngica (genes FKS1 y FKS2, donde se sustituye la serina 645 por prolina, fenilalanina y tirosina) en el sitio de destino.<sup>(14)</sup> El tratamiento con antimicóticos convencionales se ve afectado por la resistencia multidroga de las *Candida* spp. repercutiendo a nivel mundial en los protocolos de tratamiento para estas infecciones.<sup>(16)</sup>

*C. albicans* es la principal causa de candidiasis en la mayoría de los ámbitos clínicos. Es un patógeno oportunista que reside en la en la cavidad bucal, la conjuntiva, en el tracto gastrointestinal y genitourinario.<sup>(15)</sup> Cuando el huésped se encuentra inmunocomprometido, *C. albicans* puede causar desde infecciones superficiales hasta diseminaciones internas. Factores de virulencia ligados a su capacidad de cambiar de morfología (levadura, pseudohifas e hifas), como la formación de biopelículas permiten que las células se adhieran y proliferen, no sólo en el huésped sino también en dispositivos biomédicos, convirtiéndose éstos en focos de diseminación.<sup>(16)</sup>

Existen dos mecanismos por los que *Candida albicans* puede adquirir resistencia a un azol:

1. Por mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol.

2. Por la alteración en las bombas de expulsión: ATP binding cassette (ABC) y facilitadores mayores (MF).

<sup>(14)</sup> *Candida albicans* puede volverse resistente a los azoles, polienos y equinocandinas al aumentar el número de bombas de salida en la célula, como se describió anteriormente (Tabla 1). El desarrollo de resistencia de especies de *Candida* a los fármacos antifúngicos parece deberse a la plasticidad genómica del hongo.<sup>(15)</sup>

El tamoxifeno posee un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de cepas bucales clínicas de *C. albicans* sensible y resistente a azoles, de acuerdo con los estudios realizados por Muthalar, M, Passero, P, Bálsamo, F y colaboradores.<sup>(6)</sup> Los antimicóticos utilizados en el tratamiento pueden ser fungistáticos o fungicidas, siendo los más utilizados los derivados imidazólicos. Existen cepas específicas que son intrínsecamente resistentes a los azoles, por lo que es necesario conocer la cepa de *Candida* spp. para la toma de decisión de un tratamiento y pronóstico.<sup>(16)</sup>

En la cavidad bucal predominan *C. albicans* en mayor medida, y se encuentran también en la placa y bolsas periodontales, junto a *C. dubliniensis*, ambas en asociación con bacterias anaerobias. Las prótesis removible y aparatología de ortodoncia son factores predisponentes a la colonización de *C. albicans* y *C. tropicalis* a los 6 meses.<sup>(6)</sup>

Ante la resistencia a azoles y equinocandinas por parte de la especie candida, se estudia la posibilidad de hacer uso del tamoxifeno. La nistatina y el miconazol son los medicamentos antimicóticos tópicos más utilizados a pesar de requerir un largo periodo de tratamiento. El fluconazol oral es eficaz en el tratamiento de la candidiasis oral que no responde al tratamiento tópico. Otras alternativas de tratamiento sistémico, oral o intravenoso, menos utilizadas son el itraconazol, el voriconazol o el posaconazol. Las novedades disponibles incluyen equinocandinas (anidulafungina, caspofungina) e isavuconazol. Otras alternativas son los nuevos fármacos, como el ibrexafungerp, o el uso de anticuerpos, citoquinas y péptidos antimicrobianos.<sup>(6)</sup>

Las especies mencionadas pueden encontrarse en la cavidad bucal y pasar al torrente sanguíneo ante una inmunodeficiencia del huésped, como otros factores predisponentes: enfermedades sistémicas (diabetes, HIV, SIDA, enfermedades oncológicas, transplantados), como de larga hospitalización como sucedió con el COVID-19 entre otras situaciones (intervenciones quirúrgicas, dializados), o la falta de medidas de profilaxis referidas a la eliminación de micosis adheridas a superficies (prótesis removibles, aparatos de ortodoncia, catéteres, manos), lo cual no simplifica su control de proliferación para estandarizar protocolos de acción.<sup>(17)</sup>

## CONCLUSIONES

La búsqueda de un antifúngico ideal continúa siendo un desafío ya que se ha desarrollado resistencia a estos tratamientos, de tal forma que ningún antifúngico actualmente cumple con todos los requisitos de un medicamento ideal para el tratamiento de la candida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Negroni M. Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica. BOOKS 2010. [https://books.google.com/cu/books?hl=es&lr=&id=Gxmui-vjZBgC&oi=fnd&pg=PA1&dq=1-%09Negroni,+M.+Microbiolog%C3%ADa+estomatol%C3%B3gica.+Fundamentos+y+gu%C3%ADa+pr%C3%A1ctica.+Argentina&ots=QoHDIDF5kQ&sig=j0UQVHr0NoYIcZJ97jyvezH1kRU&redir\\_esc=y#v=onepage&q=1-%09Negroni%2C%20M.%20Microbiolog%C3%ADa%20estomatol%C3%B3gica.%20Fundamentos%20y%20gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica.%20Argentina&f=false](https://books.google.com/cu/books?hl=es&lr=&id=Gxmui-vjZBgC&oi=fnd&pg=PA1&dq=1-%09Negroni,+M.+Microbiolog%C3%ADa+estomatol%C3%B3gica.+Fundamentos+y+gu%C3%ADa+pr%C3%A1ctica.+Argentina&ots=QoHDIDF5kQ&sig=j0UQVHr0NoYIcZJ97jyvezH1kRU&redir_esc=y#v=onepage&q=1-%09Negroni%2C%20M.%20Microbiolog%C3%ADa%20estomatol%C3%B3gica.%20Fundamentos%20y%20gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica.%20Argentina&f=false).
2. Riera F. Asociación Panamericana de Infectología. Infecciones fúngicas sistémicas : manual práctico.3a edición bilingüe. ApiInfectologia 2019. <https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/MANUAL-MICOSIS.pdf>.
3. Muñoz del Valle G. Candida glabrata Un patógeno emergente. Dialnet 2015;10. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5460373>.
4. Salazar Vásquez M, Sacaquispe Contreras S. Presencia de hifas de candida en adultos con mucosa oral clínicamente saludable. Revista Estomatológica Herediana 2005. [https://doi.org/file:///C:/Users/Alex/Documents/Downloads/ojsadm,+1978-3739-1-CE%20\(1\).pdf](https://doi.org/file:///C:/Users/Alex/Documents/Downloads/ojsadm,+1978-3739-1-CE%20(1).pdf).
5. Navarrete Cuadrado K, Estrada J, Salinas H, Bolaño Cervantes M. Infección nosocomial por Candida haemulonii en un lactante mayor. Dialnet 2020;15. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8456850>.
6. Muthular M, Passero P, Bálsamo F. Efecto inhibitorio del dietilestilbestrol sobre aislamientos clínicos de Candida albicans sensibles y resistentes a los azoles. Revista Iberoamericana de Micología 2019;36. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140619300312>.
7. Bravo J. Candida haemulonii: causa infrecuente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Revista Infection 2018;22. [http://www.scielo.org/co/scielo.php?pid=S0123-93922018000100058&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org/co/scielo.php?pid=S0123-93922018000100058&script=sci_arttext).
8. Santo Guanoluisa JM, Ron Mora ÁS. Bacterial resistance of microbial agents causing urinary tract infections in pregnant women. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4:728. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024728>.
9. González Salas R, Vidal Del Río MM, Medina Valencia MP, Jaramillo López MG. Bibliographic review on hepatopancreatic microsporidiosis in white shrimp penaeus vannamei: a current emerging disease. Salud, Ciencia y Tecnología 2023;3:601. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023601>.
10. Peláez Yáñez LA, Orraca Castillo O, García García M, Lugo Hernández A, Lorenzo Rodríguez MA, Vitón Castillo AA. Chronic mucocutaneous candidiasis: case report. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024.1368>.
11. Aguiar Muñoz NR, Yauli Flores CF. Current Perspectives on Antifungal Resistance: Focus on Opportunistic Mycoses. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4:1064. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20241064>.
12. Rodríguez Plasencia A, Ortiz Vásquez GE, Donoso Noroña RF, Gómez Martínez N. Impact of antimicrobial resistance in critically ill patients in the intensive care unit. Salud, Ciencia y Tecnología 2023;3:648. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023648>.
13. Zambrano Zambrano DT, Tabares Rosero LG. Influence of the use of psychotropic drugs on the increase of Escherichia coli resistance. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4:701. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024701>.
14. Pristov K, Ghannoum M. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. Science Direct 2019;25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X19301491>.
15. Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. Online Library 2013. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2013/204237>.
16. López-Ávila K, Dzul-Rosado K, Lugo-Caballero C. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles

en *Candida albicans*. Una revisión. *Scielo* 2016;27. <https://www.scielo.org.mx/pdf/revbiomed/v27n3/2007-8447-revbiomed-27-03-127.pdf>.

17. Du H, Bing J, Hu T, Ennis C, Nobile C. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog* 2020;16. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008921>.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Curación de datos*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Análisis formal*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Investigación*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Metodología*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Administración del proyecto*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Recursos*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Software*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Supervisión*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Validación*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Visualización*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Redacción – borrador original*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.

*Redacción – revisión y edición*: Marcia Godoy, María Isabel Brusca.