



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

**TÍTULO: Predisposición de candidiasis oral y su relación
en pacientes con COVID-19. Revisión sistemática.**

**FORMA DE TITULACIÓN:
Actividad de investigación**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA**

P R E S E N T A :

Diana Stephanie Corona Gutierrez



TUTOR: Mtra. Paloma Netzayeli Serrano Díaz

ASESOR: Dr. René García Contreras

León, Guanajuato, México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I	9
ANTECEDENTES.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
CAPÍTULO II	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVO	16
CAPÍTULO III	17
METODOLOGÍA.....	17
CAPÍTULO IV	20
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

DEDICATORIAS

Dedicado a mis padres, por apoyarme en cada decisión que he tomado en mi vida, por impulsar mis sueños y levantarme cuando yo no podía hacerlo sola, porque todo lo que soy ahora es gracias a el amor que en mi han puesto. Ustedes son los que con su cariño incondicional me han impulsado siempre a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades. Ahora que concluyo mis estudios les dedico a ustedes este logro. Gracias por estar a mi lado en este momento tan importante de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeras y amigas que estuvieron desde el primer día a mi lado. Gracias por acompañarme durante todo este trayecto y darme ánimos cuando más lo necesitaba, por esas tardes de clínica y las develadas por tareas, trabajos y exámenes, por extenderme su mano en los momentos difíciles y ser mi familia todo este tiempo que estuve lejos de mi hogar.

Es momento de terminar una maravillosa etapa de nuestras vidas, pero también es el inicio de otra igual de importante. Espero poder seguir a su lado apoyándonos y viéndonos crecer cada día

RESUMEN

Introducción: En marzo del 2020 la OMS declaró la enfermedad COVID-19 como una pandemia. La candidiasis es una de las infecciones micóticas más frecuentes en boca, con una incidencia del 7% y 65% entre personas sanas y de edad adulta; su capacidad de infección disminuye por el equilibrio biológico con los mecanismos de defensa del hospedero, aunque este equilibrio puede verse alterado por diversos factores durante la enfermedad por COVID-19. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo que predisponen a un paciente con COVID-19 a desarrollar candidiasis oral mediante revisión de la literatura. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *Web of Science*, *ScienceDirect* y *Scopus* con la estrategia de búsqueda “COVID-19” AND “oral candidiasis”, posterior a la aplicación de criterios de selección, fueron incluidos 8 artículos. **Resultados:** Se identificaron diferentes artículos en los que se presentaron 13 pacientes con COVID-19 que desarrollaron candidiasis oral, en su mayoría mujeres y 4 con antecedentes patológicos de relevancia. Durante el tratamiento por COVID-19, 8 pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, 2 corticoesteroides y un paciente intubado. **Conclusiones:** Los odontólogos debemos estar conscientes de la relación que existe entre ambas enfermedades pues si bien COVID-19 no tiene una relación directa con candidiasis oral, el uso de antibióticos de amplio espectro, corticosteroides y ventilación mecánica son terapias que se aplican teniendo efectos secundarios que los definen como factores de riesgo para candidiasis ora, y es aquí donde la atención odontológica juega un papel importante para su prevención y control.

Palabras clave: COVID-19, candidiasis oral, SARS-CoV-2, manifestaciones orales, coronavirus, infecciones fúngicas.

ABSTRACT

Introduction: In March 2020, the WHO declared the disease COVID-19 as a pandemic. Candidiasis is one of the most frequent fungal infections in the mouth, with an incidence from 7% to 65% among healthy and adult people; its infection capacity decreases due to the biological balance with the host's defense mechanisms, although this balance can be altered by various factors during the COVID-19 disease. **Objective:** To identify the risk factors that predispose a patient with COVID-19 to develop oral candidiasis. **Materials and methods:** A bibliographic search was carried out in PubMed, Web of Science, ScienceDirect and Scopus databases with the search strategy "COVID-19" AND "oral candidiasis", after the application of selection criteria, were included. 8 items. **Results:** 13 patients with COVID-19 who developed oral candidiasis were identified, mostly women and 4 with a relevant pathological history. During treatment for COVID-19, 8 patients received broad-spectrum antibiotics, 2 corticosteroids, and 1 intubated patient. **Conclusions:** Dentists must be aware of the relationship between the two diseases because although COVID-19 does not have a direct relationship with oral candidiasis, the use of broad-spectrum antibiotics, corticosteroids and mechanical ventilation are therapies that are applied with side effects that are defined as risk factors for oral candidiasis, and this is where dental care plays an important role for its prevention and control.

Keywords: COVID-19, oral candidiasis, SARS-CoV-2, oral manifestation, coronavirus, fungal infections.

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) comenzó a finales 2019, como una nueva enfermedad con la capacidad de ser transmitida con gran facilidad de persona en persona. Esta es causada por un nuevo virus perteneciente a la familia Coronaviridae, que puede llegar a desarrollar en los pacientes el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), es por ello que el agente causal fue identificado como un nuevo coronavirus clasificado como SARS-CoV-2 (1).

El perfil clínico del paciente con COVID-19 es variado, pudiendo presentar varios síntomas al mismo tiempo o incluso ser asintomáticos. Estos signos y síntomas suelen ser evidentes tras un período de incubación de 2 a 14 días a partir del momento del contagio. Los pacientes contagiados suelen presentar de manera común síntomas como dolor de cabeza, fiebre, tos seca, fatiga, vómitos, diarrea y alteraciones en el gusto y olfato; aunque en pacientes más graves se pueden presentar infiltraciones pulmonares y disnea, entre otros síntomas. Su vía de transmisión es por medio de gotas de secreciones respiratorias, pudiendo ser el contagio de forma directa o indirecta. De manera directa nos referimos al contacto del virus con boca, nariz u ojos. De manera indirecta nos referimos al contacto con estas secreciones mediante alguna superficie contaminada anteriormente. Además, este virus puede transmitirse tanto por personas asintomáticas como sintomáticas infectadas (1,2).

Se ha observado que las personas de edad avanzada y con problemas de salud, como enfermedades sistémicas, suelen ser más propensas a sufrir una enfermedad grave si resultan ser contagiadas por este virus. Sin embargo, COVID-19 puede afectar a cualquier persona, independientemente de su edad, pudiendo caer en una enfermedad leve, grave o incluso la muerte (3).

Por otro lado la candidiasis es una infección micótica producida por el microorganismo *Candida albicans*, considerado como una de las principales causas de infecciones hospitalarias; según Nobile y Johnson representa el 15% de todos

los casos de sepsis y la causa del 40% de las infecciones del torrente sanguíneo debido a su facilidad para proliferar en los dispositivos médicos que comúnmente se utilizan (4).

Candida albicans se considera como un microorganismo oportunista que forma parte de la microbiota comensal de la cavidad oral. No obstante, la capacidad de infección por *Candida albicans* disminuye al existir un equilibrio biológico entre la microbiota comensal bacteriana y los mecanismos de defensa del hospedero; por lo que al verse alterado este equilibrio se logra su proliferación para convertirse en una infección, debido a diversos factores que se presentan durante la enfermedad por COVID-19 como inmunosupresión del paciente, falta de higiene oral, administración de medicamentos, ventilación mecánica, disminución de flujo salival por medicamentos y antecedentes patológicos de relevancia como la diabetes (5).

Existe incertidumbre sobre las manifestaciones en la salud bucal de los pacientes con COVID-19 y si estas podrían ser causadas por la infección viral directa, posibles infecciones oportunistas o efectos secundarios de los tratamientos recibidos.

La revisión sistemática tuvo como objetivo investigar la relación entre COVID-19 y la candidiasis oral, debido a la preocupación por la salud bucal de los pacientes con COVID-19. Se busca determinar si las manifestaciones orales en estos pacientes son resultado de la infección viral directa, infecciones oportunistas o efectos adversos de los tratamientos recibidos.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

Los coronavirus normalmente afectan a los animales y son frecuentes en diferentes especies como camellos, gatos y murciélagos. Sin embargo, los coronavirus que afectan a humanos fueron identificados por primera vez a mediados de la década de 1960, por la científica británica June Almeida, una técnica de laboratorio que fue pionera en los métodos de identificación de virus (6).

De este tipo de coronavirus capaces de infectar humanos se han identificado 7 virus diferentes. Cuatro de ellos se consideran muy comunes, con poca afección en la salud de los infectados y de bajo poder de propagación, reconocidos como HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Los otros tres hacen referencia a las formas más recientes de coronavirus encontradas y también las que mayor afección e impacto han tenido en la salud, conocidos como SARS-CoV, MERS-CoV y el más reciente SARS-CoV2 causante de la enfermedad COVID-19. SARS-CoV surge por primera vez en humanos en el año 2002 en la provincia de Guangdong, China. Se creen que al igual que SARS-CoV2 su origen proviene de los murciélagos, y de la misma manera aparece como una enfermedad similar al resfriado común que avanza hasta provocar problemas respiratorios graves e incluso la muerte, considerándose con una tasa de mortalidad incluso más alta que SARS-CoV2. Para marzo de 2003, esta infección viral se propagó rápidamente afectando a 26 países y provocando más de 8000 contagios. Por otro lado, MERS-CoV aparece por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, en un ser humano que refería una enfermedad similar al resfriado común, con origen proveniente de los camellos. Este virus se considera con una alta tasa de mortalidad, pero a diferencia del SARS-CoV2 su probabilidad de contagio es relativamente baja. Aunque no llegó a considerarse una epidemia, se diagnosticaron infectados en casi 20 países (7–9).

SARS-CoV2 fue reportado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre del 2019, donde se mostró un grupo de pacientes, algunos en condiciones críticas, quienes cursaron una neumonía viral atípica y compartían haber tenido contacto previo, la mayoría de ellos relacionados con el mercado de comida de mariscos y animales exóticos en la provincia de Hubei. Fue aquí donde esta ciudad se convirtió en el epicentro de un brote de neumonía de etiología desconocida. El 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de Salud declaró al COVID-19 como "emergencia de salud pública de alcance internacional", y en marzo del mismo año con 37,364 casos reportados fuera de China se declaró pandemia (2,10).

En México fue reportado el primer reporte de un caso por COVID-19 el 27 de febrero del 2020 en la Ciudad de México, a partir de aquí el primer fallecimiento se registró el 18 de marzo del mismo año (11).

MARCO TEÓRICO

COVID-19.

Los coronavirus se distinguen en 4 géneros conocidos como alfa, beta, delta y gamma. De estos solo los alfa y beta son capaces de infectar a humanos, mientras que los delta y gamma afectan únicamente entre animales. Dentro de los siete coronavirus que afectan a humanos y clasificados entre los alfa y beta, cuatro se presenta con frecuencia en forma de un resfriado común en todas partes del mundo, siendo los tipos 229E (alfa coronavirus), OC43 (beta coronavirus), NL63 (alfa coronavirus) y HKU1 (beta coronavirus). Por otro lado, el número de casos positivos de SARS-CoV-2 ha superado en gran medida el número de casos de MERS-CoV y SARS-CoV, aunque la tasa de mortalidad indica que el MERS-CoV y el SARS-CoV tenían más probabilidades de causar la muerte en un individuo infectado (12).

Este nuevo virus llamado SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus perteneciente a la familia Coronaviridae, nombrado así por su forma de corona dada por su cápsula lipo-protéica en forma de esfera y rodeada de las glicoproteínas-S (11).

SARS-CoV-2 es un virus con un genoma de ARN positivo no segmentado, encapsulado. La proteína de espigas (S) es codificada por su genoma y es importante para la virulencia de la enfermedad, ya que es responsable de unirse con alta afinidad a los receptores ACE2 presentes en diferentes partes del cuerpo, incluyendo pulmones, esófago, intestino, lengua y glándulas salivales de la cavidad oral. Esta unión fuerte permite que la membrana del virus se adhiera completamente a la membrana celular y entre en la célula por endocitosis. Una vez dentro, las partículas virales liberan su ARN, que se une al ADN de la célula y inicia el ciclo de replicación viral en el organismo (13,14).

Las herramientas de diagnóstico disponibles hasta el momento se han basado en la detección de genes virales, detección de anticuerpos humanos y detección de antígenos virales, entre las que se ha encontrado que la detección de genes virales por PCR es la técnica más fiable (15).

El cuadro clínico de COVID-19 varía desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica, con riesgo de compromiso sistémico dado por sepsis, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). El 80% de las veces los síntomas son leves y consisten en fiebre (98%), tos seca (76%), odinofagia, cefalea (8%), rinorrea, mialgias y/o astenia (44%). En estadios más graves está la disnea (55%), taquipnea, cianosis (en niños) e hipoxia (16).

CANDIDIASIS ORAL

Candida albicans es la especie de *Candida* más frecuentemente identificada en la mucosa oral debido a sus habilidades para adherirse y su alto nivel de patogenicidad, además esta forma parte de la flora oral normal en los individuos sanos. Más del 80% de las lesiones orales son causadas por *Candida albicans* (17).

Este hongo forma biopelículas altamente estructuradas compuestas por múltiples tipos de células como células redondas en forma de levadura, células ovaladas de pseudohifas y células alargadas de hifas y pseudohifas las cuales cumplirán para

apoyar la estabilidad arquitectónica; todas estas células presentes en una matriz de polisacáridos, carbohidratos, proteínas y componentes desconocidos (18,19).

Epidemiología

Los hongos de la especie *Cándida* son microorganismos comunes en la boca, el sistema gastrointestinal, la piel y la vagina y se consideran agentes infecciosos endógenos específicos. Son poco virulentos, no se transmiten fácilmente y solo causan infecciones en la mucosa cuando hay una predisposición local o general. Por esta razón, la candidiasis es considerada una infección oportunista, que hace referencia a que normalmente se desarrolla cuando ya hay antecedente de otra enfermedad que se encuentra debilitando al organismo. Es una de las infecciones micóticas más comunes en la boca, con una incidencia del 7% a 65% entre personas sanas y de edad adulta. (20).

Etiología

Se pueden identificar diferentes especies del género *Candida* como *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dublinensis* entre otras, pero de estas especies, la más frecuentemente reportada es *Candida albicans*. Para que este hongo se convierta en patógeno de la cavidad bucal tienen que coincidir una serie de factores tanto sistémicos como locales que se describen a continuación (19,21).

Factores sistémicos

- Infancia o vejez
- Embarazo.
- Inmunodeficiencias (VIH)
- Alteraciones endocrinas: diabetes mellitus, hipotiroidismo.
- Trastornos nutricionales: deficiencias de Fe, folatos y Vit B12.
- Inmunosupresión por enfermedades malignas: leucemia aguda, agranulocitosis.
- Defectos de inmunidad: SIDA, aplasia tímica, corticosteroides.

Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

- Uso de antibióticos de amplio espectro.
- Uso de corticoides.

Factores locales

- Alteraciones del epitelio.
- Xerostomía: síndrome de Sjögren, irradiación, empleo de drogas, etc.
- Dieta rica en carbohidratos.
- Leucoplasias. Cáncer bucal.
- Uso de prótesis (estomatitis protética).
- Tabaquismo.
- Uso de corticoides tópicos.

Clasificación propuesta por Holmstrup y Axéll (22)

Forma aguda.

- Pseudomembranosa: Clínicamente las lesiones se presentan como manchas blancas parecidas a gotas de yogurt o leche que suelen ser asintomáticas. Estas manchas tienen la característica de desprenderse fácilmente al pasar una gasa, dejando expuesta una superficie eritematosa y se presentan con mayor frecuencia en lengua, paladar y mucosa yugal.
- Eritematosa: Es una lesión poco frecuente que clínicamente se presenta como manchas enrojecidas bien delimitadas y el paciente refiere dolor o ardor.

Forma crónica.

- Pseudomembranosa: Se presenta con las mismas características que forma aguda, a diferencia de la duración de la infección que es más prolongada.
- Eritematosa: Se presenta con las mismas características que forma aguda, a diferencia de la duración de la infección que es más prolongada.

Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

- Leucoplasia: Lesión asintomática generalmente retrocomisural y bilateral en forma de parches o placas alargadas. Tiene una consistencia dura similar a la de una leucoplasia.
- Forma nodular: Se localiza en la región retrocomisural como formaciones nodulares duras. Estas lesiones modifican la coloración de la mucosa, pero pueden estar recubiertas de una capa queratósica adherida.

Candidiasis asociada con otras lesiones.

- Queilitis angular: Lesión caracterizada por la presencia de fisuras rojas brillantes situadas en las comisuras y generalmente bilaterales. Estas se ven favorecidas por los pliegues debido a la pérdida de dimensión vertical (edentulismo, relación vertical reducida).
- Glositis romboidal media: Lesiones asintomáticas de coloración rojiza o rosa caracterizada por una zona depapilada situadas en la lengua.
- Estomatitis por prótesis: estas lesiones aparecen en la mucosa cubierta por prótesis. Clínicamente se observan como zonas eritematosas.

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios demuestran que los pacientes con COVID-19 pueden ser más susceptibles a la infección por *Candida albicans*. Es probable que el aumento del riesgo se deba al uso prolongado de esteroides y antibióticos, los cambios en la dieta, las fluctuaciones hormonales y el debilitamiento del sistema inmunitario que podría derivarse de afecciones subyacentes como la diabetes o el cáncer. Aunado a esto, otra consideración ante estas lesiones es el desarrollo más agresivo que pueden tener al estar acompañadas de otras lesiones simultaneas que no cedan ante el uso de antifúngicos convencionales, como pueden ser herpes, lengua geográfica, disgeusias y diferentes tipos de leucoplasias, entre otros.

Y aunque a la fecha se han publicado diversos artículos relacionando estas dos condiciones, existe muy poca información que establece de forma específica la aparición de un cuadro de candidiasis con un solo factor determinado en este tipo de pacientes (23–25).

Es por ello que para evitar complicaciones posteriores se recomiendan evaluaciones médicas con el fin de detectar con prontitud cualquier posible aparición de una infección fúngica, al tiempo que se establecen medidas preventivas para mejorar los resultados de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores que predisponen a un paciente con COVID-19 a desarrollar una coinfección con candidiasis oral?

JUSTIFICACIÓN

La ejecución de la presente investigación conllevará a identificar los factores de riesgo que pueden hacer que los pacientes con COVID-19 sean más propensos a

contraer infecciones por *Candida*. Diversos estudios han mostrado que este tipo de pacientes tienden a ser más sensibles a infecciones secundarias debido a la inmunosupresión que genera la misma enfermedad, aunado a ciertas características durante su desarrollo que propician el ambiente ideal para la proliferación de candidiasis oral, como es el uso de ciertos fármacos para combatir a SARS-CoV-2.

Esta información es esencial para la prevención y el control temprano de posibles infecciones que puedan comprometer el estado del paciente, así como llevar un correcto manejo del tratamiento farmacológico para la resolución de ambos estados de salud, sin tener una repercusión bilateral. Además, es importante conocer los factores que contribuyen a la infección por *Candida* en pacientes con COVID-19 para desarrollar un protocolo adecuado y efectivo del manejo en pacientes con estadios más graves.

OBJETIVO

El objetivo de la presente revisión sistemática fue el de identificar los factores de riesgo que predisponen a un paciente con COVID-19 a desarrollar candidiasis oral.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de la bibliografía en cuatro bases de datos: *PubMed*, *Web of Science*, *Science Direct* y *Scopus*. La búsqueda en la base de datos fue realizada hasta 12 de julio del 2022.

Los componentes PICO considerados en la búsqueda bibliográfica son:

- P (Problema): Pacientes adultos con COVID-19.
- I (Intervención): Terapias recibidas por pacientes con COVID-19.
- C (Comparación): NA.
- O (Resultados): El uso de antibióticos de amplio espectro, corticoesteroides y ventilación mecánica son factores que predisponen el desarrollo de CO durante la enfermedad por COVID-19.

Criterios de elegibilidad

1. Criterios de inclusión
 - a. Texto completo de reportes de caso o serie de casos.
 - b. Artículos en idioma inglés.
 - c. Publicaciones a partir del 2019 a la fecha.
 - d. Textos que hagan referencia la candidiasis oral presente en pacientes con COVID-19.
2. Criterios de exclusión

- a. Artículos que no sean reportes de caso o serie de casos como artículos de revisión, ensayos clínicos, capítulos de libros, guías de práctica, estudios descriptivos transversales, entre otros.
- b. Estudios que no hagan referencia a la candidiasis oral como manifestación clínica en pacientes portadores de COVID-19.
- c. Estudios en idiomas distintos al inglés.

3. Criterios de eliminación

- a. Artículos con información repetida.
- b. Artículos que no proporcionan la información que se requiere para la revisión.
- c. Artículos que no refieren al área de odontología.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda inicial se llevó a cabo utilizando las palabras “COVID-19” y “*Oral candidiasis*” en las bases de datos anteriormente mencionadas, de la que se obtuvo un total de 412 artículos. Todos los títulos fueron analizados de acuerdo con su título o resumen, aunque la mayoría fueron descartados por no corresponder al tema de interés en específico, no hacer referencia a manifestaciones orales y no corresponder a reportes de caso o series de casos clínicos; de esta evaluación quedaron incluidos 56 estudios, de los cuales quedaron 28 después a la eliminación de duplicados.

Posteriormente se aplicaron los criterios de elegibilidad, en donde se hizo una revisión más minuciosa de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, por lo que se eliminaron 19 artículos debido a que eran artículos en español, revisiones de la literatura, ensayos clínicos, guías de práctica, estudios descriptivos transversales o, a pesar de mencionar manifestaciones orales en

pacientes con COVID-19, no mencionaban la candidiasis oral como una manifestación oral en estos pacientes.

Se analizaron completamente 9 artículos, de los cuales se eliminó 1 por falta de información ya que no mencionaba información detallada sobre el estado de los pacientes. Se obtuvo un total de 8 artículos los cuales fueron aceptados en este estudio por cumplir con todos los requerimientos deseados. Este proceso de búsqueda de información se puede ver estructurado en la figura 1 (Diagrama de flujo).

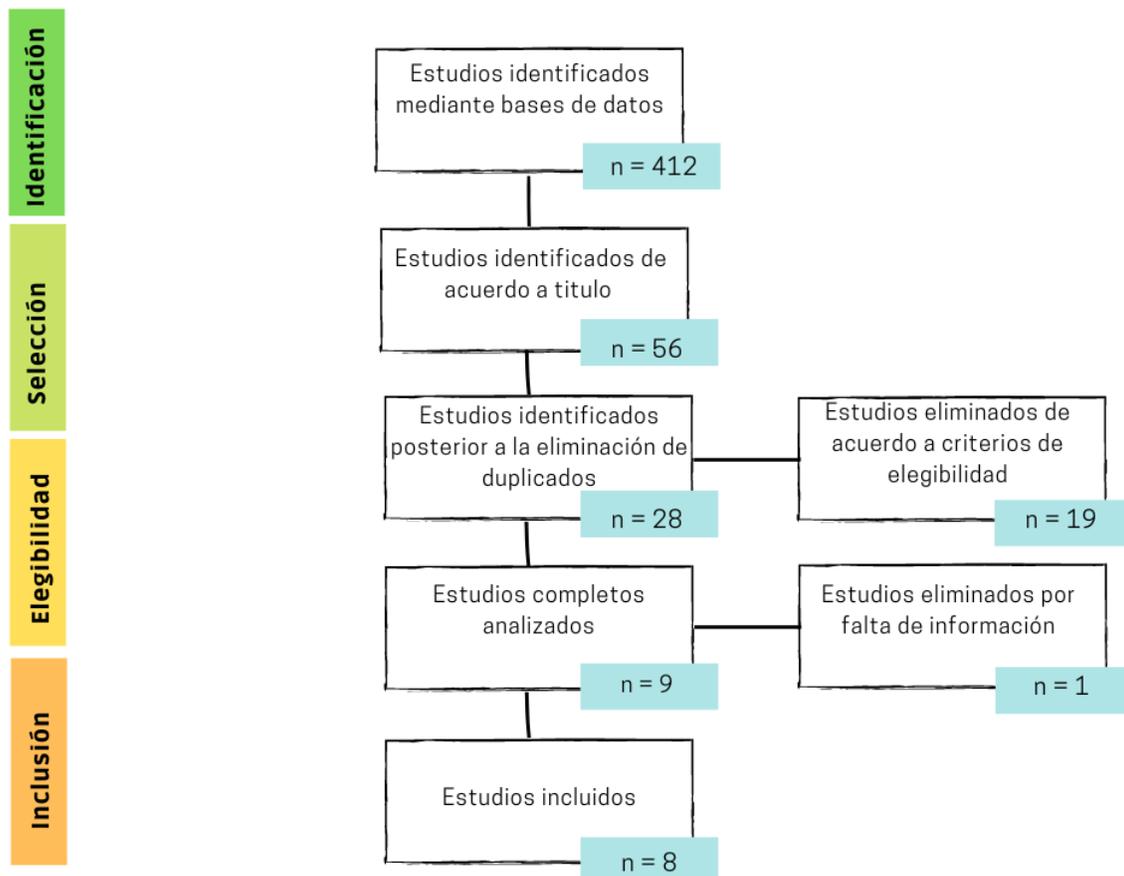
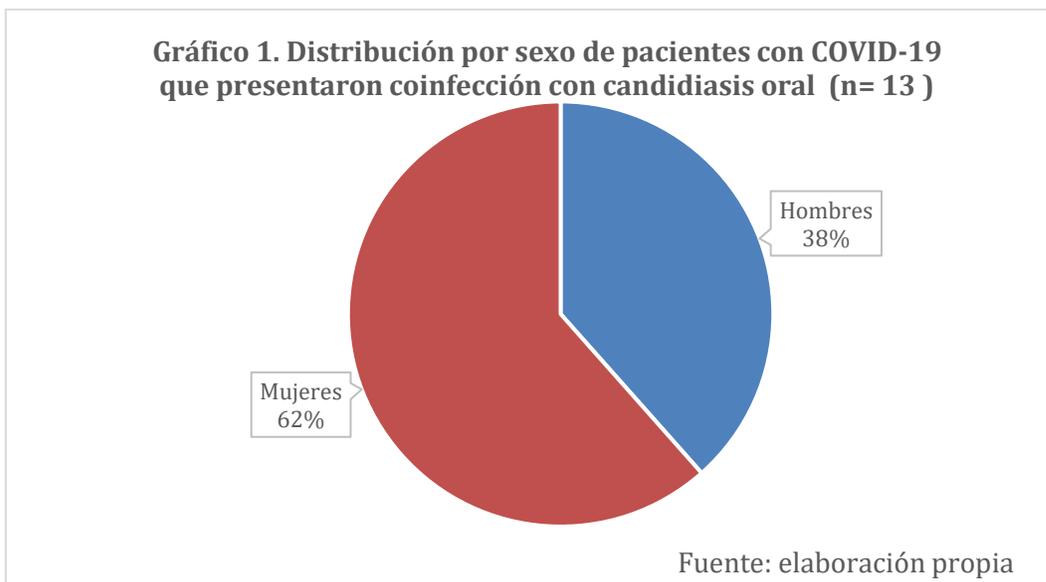


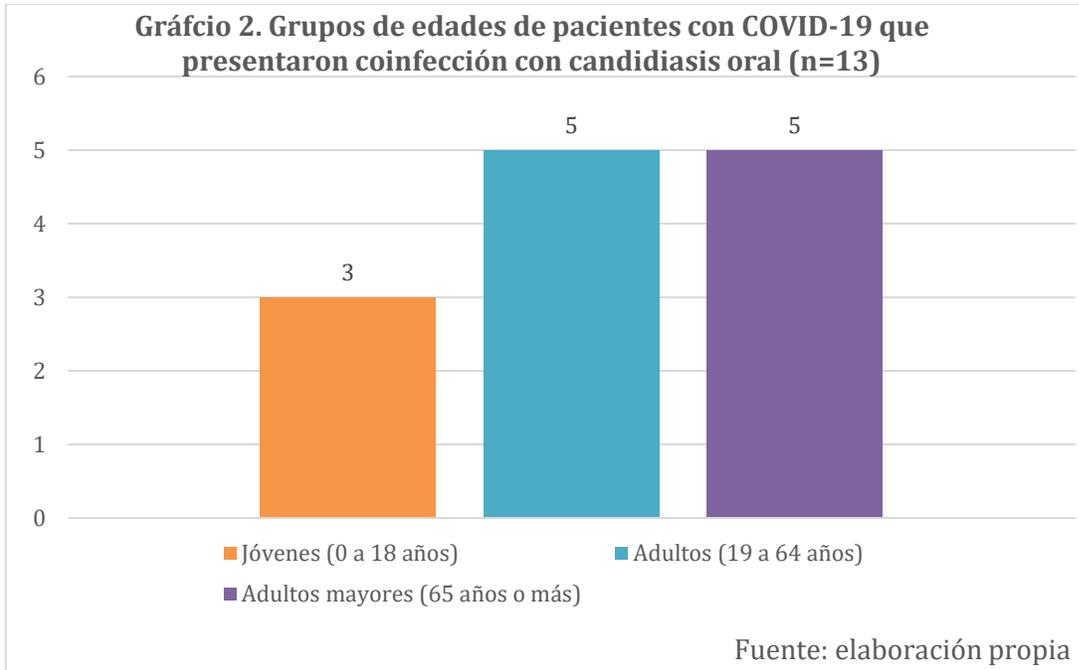
Figura 1. Diagrama de flujo

CAPÍTULO IV

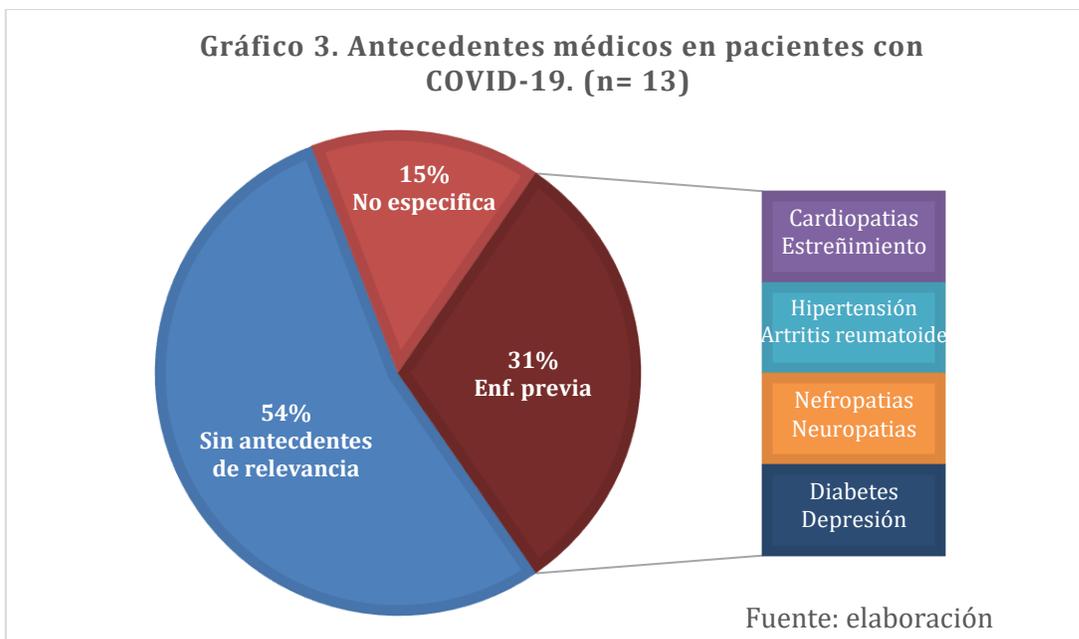
RESULTADOS

De los artículos seleccionados se identificaron 13 pacientes con COVID-19 que desarrollaron candidiasis oral, de los cuales en su mayoría fueron mujeres, siendo 8 pacientes de sexo femenino y 5 de sexo masculino; con una edad promedio de 44 años, y posicionando a la mayor parte de los pacientes en los grupos de edad de adultos y adultos mayores, de acuerdo con los rangos de edad manejados por la SEP y como se muestra en las siguientes gráficas (26).



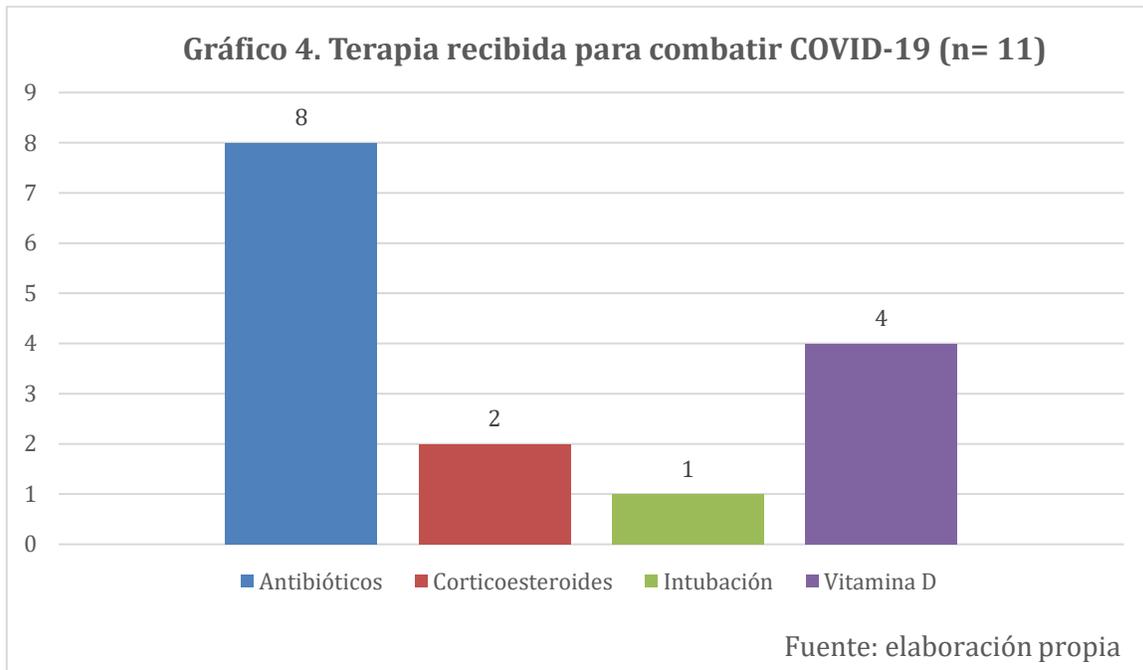


Del total de pacientes solo 11 pacientes fueron evaluados sobre su historial médico y 4 refirieron antecedentes personales patológicos de relevancia, como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares y artritis reumatoide; 7 no referían antecedentes patológicos de relevancia.



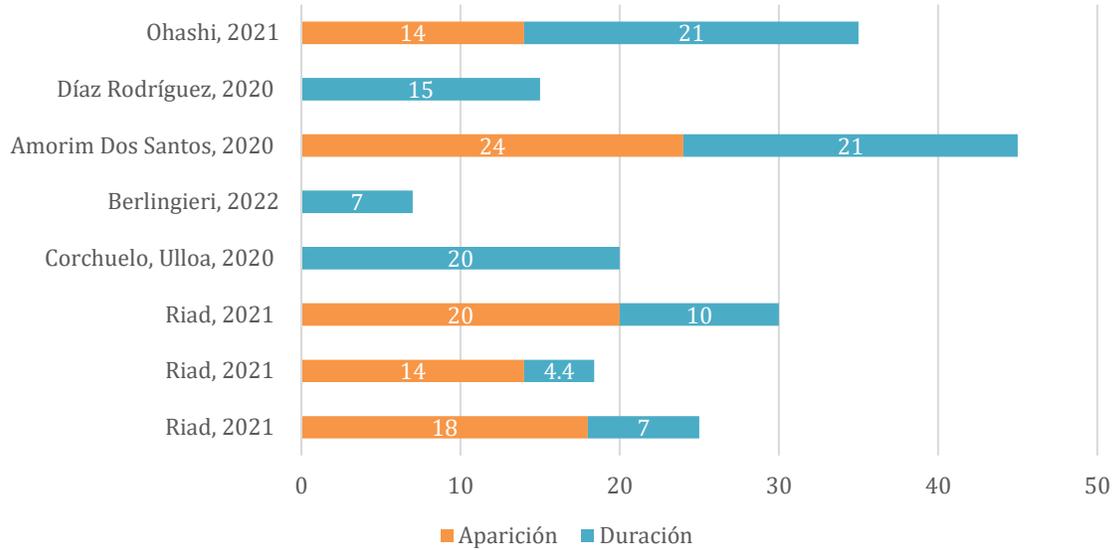
Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

De total de pacientes solo 11 fueron evaluados sobre su tratamiento recibido por COVID-19. De este total, el 72.7% de la población fueron tratados con antibióticos de amplio espectro, destacando entre ellos el uso de azitromicina, y el 18.1% con corticoesteroides; también fueron administrados otros medicamentos como vitamina D, rivaroxabán, ácido acetilsalicílico, remdesavir, lopinavir, ritonavir, hidroxicloroquina, ibuprofeno, acetilcisteína, bromuro de ipratropio, lactoferrina, multivitamínicos y pantoprazol; y se registró un paciente que fue sometido a intubación.



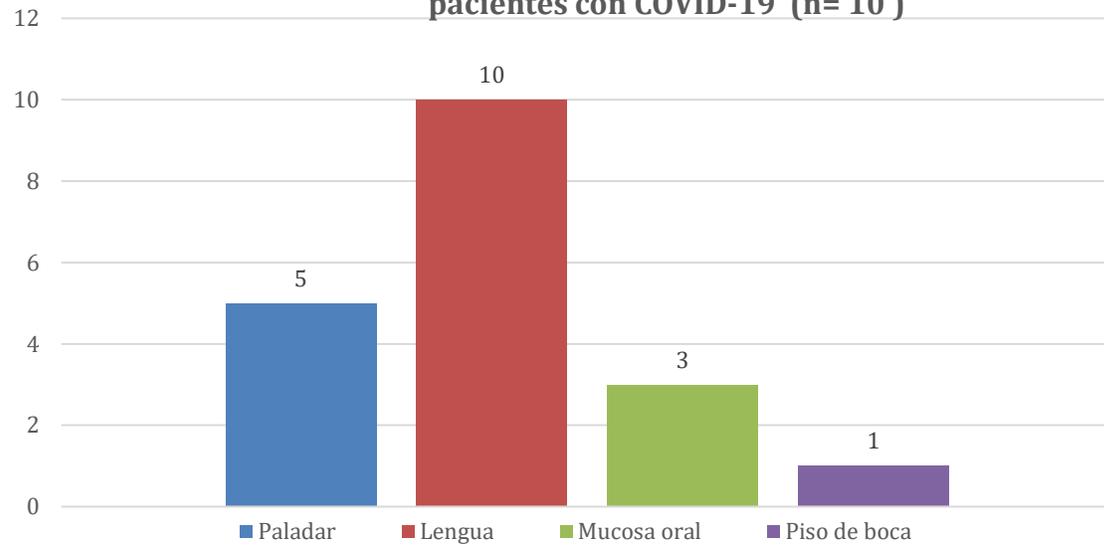
El tiempo de aparición de la candidiasis oral fue de 14 hasta 24 días tras el diagnóstico por COVID-19 y la duración de esta misma varió entre 7 y 21 días hasta su desaparición, sin presentar mayores complicaciones y mediante el uso de antifúngicos. Su localización más frecuente fue en lengua, seguido de paladar y mucosa oral, como se muestra en la Gráfica 6.

Gráfico 5. Periodo de tiempo entre aparición y duración de Candidiasis oral (n= 8)



Fuente: elaboración propia

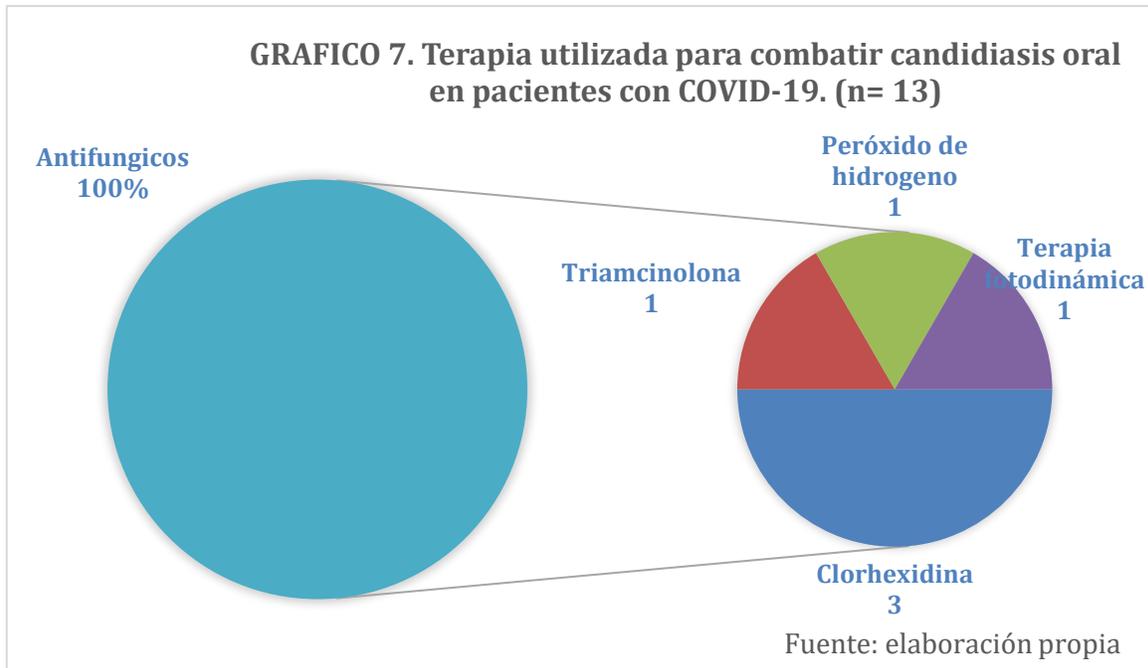
Gráfico 6. Zona de localización de candidiasis oral en pacientes con COVID-19 (n= 10)



Fuente: elaboración propia

Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

Para la resolución de esta coinfección, la mayoría de los pacientes fueron tratados con antimicóticos, destacando fluconazol y nistatina, otros tratamientos consistieron en el uso de enjuagues de clorhexidina, triamcinolona, peróxido de hidrogeno y terapia fotodinámica.



La información específica de cada uno de los 13 pacientes se ven reflejados a continuación en la Tabla 1.

Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

Tabla 1. Casos identificados de los reportes de caso y series de caso

Autor y año	No. de pacientes	Edad Años	Sexo	Historial médico	Tratamiento COVID-19	Aparición Días	Duración Días	Localización	Tratamiento Candidiasis oral
Vermosa, 2021 (26)	2	44 35	F M	-Sin antecedentes de relevancia -Sin antecedentes de relevancia	-NE -Remdesavir	NE	NE	-Paladar y lengua -Parte posterior de lengua	-Antifúngicos -Fluconazol oral
Ohashi, 2021 (27)	1	75	M	Fibrilación auricular	Lopinavir 800 mg/día Ritonavir 200 mg/día Ciclesonida 800 µg	14	21	Dorso de lengua y mucosa oral (carrillo)	Jarabe con anfotericina B
Díaz Rodríguez, 2020 (28)	1	78	F	NE	NE	NE	15	Lengua, paladar duro y blando	Solución acetónido de triamcinolona al 0.05%, nistatina.
Amorim Dos Santos, 2020 (29)	1	67	M	Enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad renal, trasplante de riñón.	Sulfato de hidroxiquina, ceftriaxona sódica, azitromicina, meropenem, sulfametoxazol, trimetoprima y anticoagulantes.	24	21	Dorso de lengua	Fluconazol y nistatina, enjuague de clorhexidina al 0.12% y peróxido de hidrógeno al 1%.
Berlingieri, 2022 (30)	1	88	F	Sin antecedentes de relevancia	Azitromicina, prednisona, levofloxacino, dexametasona, ácido acetilsalicílico, acetilcisteína y bromuro de ipratropio inhalado.	NE	7	Paladar, mucosa oral del carrillo y lengua	Nistatina y terapia fotodinámica

Candidiasis oral y su relación en pacientes con COVID-19 | 2023

Corchuelo, Ulloa, 2020 (31)	1	40	F	NE	Azitromicina Ibuprofeno Vitamina D2	NE	20	Dorso de lengua	Nistatina y clorhexidina tópica
Dima, 2020 (32)	3	0 (neonatos)	1 F 2 M	Sin antecedentes de relevancia	Vitamina D	NE	NE	NE	-Nistatina -Nistatina -Fluconazol y nistatina
Riad, 2021 (28,33)	3	70 25 56	F F F	- Depresión, neuropatía periférica, incontinencia urinaria, estreñimiento crónico y enfermedad vascular. -Sin antecedentes de relevancia. - Diabetes mellitus tipo 2 y artritis reumatoide	- Azitromicina, levofloxacina, rivaroxabán, y lactoferrina. - Moxifloxacina, pantoprazol y multivitamínicos - Azitromicina	-20 -14 -18	-10 -NE -7	-Lengua, piso de boca y paladar blando. -Dorso de lengua -Mucosa labial, el paladar blando y el dorso de la lengua	-Nistatina tópica y enjuague de clorhexidina al 0.2%. -Miconazol -Fluconazol y miconazol.
TOTAL	13	Edad promedio 44 años	8 F 5 M	7 sin antecedentes de relevancia 4 enf. previa 2 NE	-8 pacientes con antibióticos (Ceftriaxona, azitromicina, levofloxacina, meropenem, moxifloxacina) -2 pacientes con	14-24 días	7-21 días	10 lengua 5 paladar 3 mucosa oral 1 piso de boca 3 NE	-13 pacientes con antifúngicos (nistatina, fluconazol, anfotericina B, miconazol) - 3 pacientes con clorhexidina -1 triamcinolona -1 peróxido de hidrogeno -1 terapia fotodinámica

corticoesteroides
(ciclesonida,
prednisona,
dexametasona)
- 1 recibió intubación
-4 vitamina D
- Otros
(rivaroxabán, ácido acetilsalicílico,
remdesavir,
lopinavir,
ritonavir,
hidroxicloroquina,
ibuprofeno,
acetilcisteína,
bromuro de ipratropio,
lactoferrina,
multivitamínicos,
pantoprazol)
-2 NE

Valoración de la Calidad Metodológica

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se valoró de acuerdo con la guía CARE denominada así por las siglas en inglés de reporte de caso (CAsE REport) (34). Esta guía surge con el objetivo de brindar un respaldo y mejorar la integridad, transparencia y análisis de los reportes de casos por medio de una lista de 13 elementos que proporciona un marco para lograr un equilibrio entre el detalle adecuado del caso y la redacción concisa del mismo (35).

De los 8 estudios, 2 de ellos no contenían un título adecuado al no especificar que se trataba de reportes de caso. Todos los artículos contenían correctamente sus palabras clave, introducción, hallazgos clínicos, intervención terapéutica y seguimiento y resultado. De los trece elementos evaluados en la guía CARE, la perspectiva del paciente fue el menos considerado en los estudios, estando presente solo en 3 de los 8 estudios incluidos.

En la revisión de los artículos, se encontró que la mayoría mencionaba correctamente el resumen, información del paciente, línea de tiempo, evaluación diagnóstica, discusión y consentimiento informado. Sin embargo, algunos artículos presentaban información insuficiente o mínima en estos aspectos, por lo que se decidió no considerarlos en la investigación. Otros artículos no incluían elementos importantes como el resumen y la discusión.

De los 8 artículos incluidos, 7 mostraban una calidad alta al cumplir con 10 a 12 de los criterios requeridos, 1 artículo obtuvo una calidad media al cumplir solo con 5 criterios y 1 artículo logró cumplir con los 13 puntos evaluados. El análisis de calidad de cada estudio se puede observar en la Tabla 2.

Tabla 2. Evaluación de calidad de estudios

	Díaz Rodríguez, 2020 (28)	Amorim Dos Santos JA, 2020 (29)	Corchuelo, Ulloa, 2020 (31)	Dima, 2020 (32)	Verma, 2021 (26)	Ohashi, 2021 (27)	Riad, 2021 (33)	Berlingieri, 2022 (30)
Título	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Palabras clave	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Resumen	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Introducción	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Información del paciente	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Hallazgos clínicos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Línea de tiempo	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Evaluación de diagnóstico	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Intervención terapéutica	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Seguimiento y resultados	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Discusión	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Perspectiva del paciente	No	No	Si	No	No	No	Si	Si
Consentimiento informado	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
TOTAL PUNTOS: 13	5	11	13	12	11	12	10	11

DISCUSIÓN

El tema de estas coinfecciones ha sido cada vez más mencionado, conforme se van reportando los casos de COVID-19. Se han documentado infecciones fúngicas oportunistas en pacientes infectados en todos los continentes. Una revisión reportó la prevalencia de candidiasis, tanto superficial como invasiva, en diferentes países y regiones, informando tasas que van del 0.7% hasta el 23.5% (36).

Hemos visto que las infecciones fúngicas pueden surgir como primarias o secundarias a otras enfermedades ya existentes, como resultado de una alteración en el sistema inmunológico (37). Además de mostrar ventajas en cuanto a su entorno y estado del paciente, *Candida albicans* presenta ciertas características que actúan como mecanismo de respuesta contra las defensas del sistema inmunológico ya debilitado, como la presencia de glucanos en la matriz extracelular que inhiben la activación de los neutrófilos periféricos, las hifas capaces de perforar físicamente las células fagocíticas y la proteína Msb2 involucrada en el bloqueo de péptidos antimicrobianos (18).

Considerando el curso clínico, la progresión de la enfermedad y la gravedad de COVID-19, la mayoría de los pacientes en estado crítico experimentan inevitablemente al menos uno de los siguientes factores de riesgo para desarrollar candidiasis oral que incluyen el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, uso de ventilación mecánica, administración de corticosteroides y antibióticos de amplio espectro o tener una condición inmunodeprimida que les da un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones fúngicas oportunistas.

Salehi en un estudio de controles de caso realizado a 105 pacientes contagiados con COVID-19 y con desarrollo de candidiasis orofaríngea menciona varios factores asociados significativamente entre ambas infecciones (38), como la edad ya que se ha visto que con el envejecimiento se produce una reducción significativa de las defensas salivales innatas, además varios estudios han demostrado una relación entre la edad y la candidiasis orofaríngea (39,40).

De los trece pacientes incluidos en este estudio 5 corresponden al grupo de adultos mayores a partir de los 60 años, de los cuales todos, a excepción de uno, presentan antecedentes patológicos de relevancia, lo que nos puede dar la indicación de un sistema inmunológico alterado. Además, 3 de los pacientes se registraron como neonatos, lo que nos hace pensar la relación que tiene su contagio con la inmadurez que presenta aun su sistema inmunológico.

Por lo que si bien características como edad y sexo no tienen una relación directa con COVID-19, si van de la mano con la aparición de candidiasis oral. Se ha visto que existe una prevalencia en edades extremas, ya sea en recién nacidos o personas de edad avanzada, esta va de 16% en neonatos, aumentando durante los 18 primeros meses de vida hasta 44% y disminuyendo durante la infancia. Aunque se ve mayormente reflejada en personas mayores, con una prevalencia entre el 7% y 65%, por ser pacientes que reciben una mayor medicación y suelen presentar enfermedades sistémicas. La edad media para la aparición de esta infección se considera alrededor de los 50 años, con una mayor prevalencia en el sexo femenino (20).

La duración de la hospitalización es otro factor de riesgo, pues los pacientes con una estancia hospitalaria más prolongada pueden tener un mayor riesgo al recibir más antibióticos y corticosteroides. Así es como podemos observar que en este estudio el paciente con mayor estancia hospitalaria (24 días) fue también quien tuvo una duración más prolongada de la presencia de candidiasis oral (21 días). Aunado a otras características como el uso de antibióticos, la edad avanzada del paciente y el uso de ventilación mecánica por el estadio avanzado de la enfermedad.

Salehi menciona que la candidiasis ocurre con mayor frecuencia en los casos con ocho días de hospitalización en promedio. También se investigó el uso de ventilación mecánica, mala higiene bucal y prótesis dentales, colocándose estos últimos como el primer y tercer factor de riesgo más prevalente en los pacientes. Además, varias enfermedades subyacentes, como las cardiovasculares y la diabetes, eran más frecuentes en pacientes con COVID-19 y candidiasis orofaríngea (38).

Más de la mitad de los pacientes evaluados en esta revisión fueron tratados con antibióticos para combatir al COVID-19, lo que nos hace referencia a la relación que existe entre estos dos, pues se ha visto que el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro se considera como factor sistémico predisponente de candidiasis oral, debido a la inmunosupresión que provoca en el organismo. A esto se puede sumar su administración indiscriminada por la falta de conocimiento de esta nueva enfermedad y el miedo a desarrollar infecciones secundarias provocadas por bacterias.

En un estudio realizado en Irán hecho a 53 pacientes hospitalizados por COVID-19 y con presencia de candidiasis orofaríngea, se detectó uso de antibióticos de amplio espectro en el 92.5% de la muestra, siendo así el factor de riesgo más frecuente detectado (41). Estos medicamentos atacan sin distinción tanto a las bacterias patológicas como las naturales, que son bacterias beneficiosas o inofensivas en nuestro cuerpo, por lo que la pérdida de esta flora bacteriana favorecedora provoca que los microorganismos resistentes a los fármacos puedan crecer sin problemas y conducir a una infección secundaria. Entre ellos cabe resaltar el uso de azitromicina, reportado como uno de los medicamentos más utilizados durante la enfermedad (42).

Por otro lado, el uso de corticoesteroides en pacientes COVID-19 surgió a raíz de la difusión del informe preliminar del ensayo RECOVERY el 22 de junio de 2020, donde sugería el uso de dexametasona en base a la reducción de mortalidad de los pacientes que recibían este tratamiento. Cabe resaltar que esta recomendación se menciona únicamente a los pacientes que presentan un estado grave o avanzado (29). Otro estudio encontró que la ciclesonida inhalada logró suprimir la carga viral de COVID-19, ya que acorta la estadía en la unidad de cuidados intensivos y el uso de ventilación mecánica (43).

Según la información presentada, se conoce y se recomienda el uso de estos medicamentos, pero también se ha identificado que la exposición a corticoides tópicos o sistémicos es una causa común de la candidiasis oral relacionada con medicamentos.

Un estudio demostró que el 47.2% de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron candidiasis orofaríngea fueron tratados con corticoesteroides; considerándose así el tercer factor de riesgo más frecuente después del uso de antibióticos de amplio espectro con 92% y la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos con 49%, y seguido del uso de ventilación mecánica con 30% (41). Este grupo de medicamentos tienen como efecto inhibir la respuesta inmune y pueden llegar a inducir una hiperglucemia, lo que a su vez puede llevar al paciente a desarrollar candidiasis oral (37), así como la diabetes, debido a que la presencia de glucosa inhibe la adherencia del complemento C3 a las células fagocíticas, lo que no permite iniciar el proceso de fagocitosis para la eliminación de los microorganismos invasores (44). La xerostomía también se ha descrito como una manifestación típica de diabetes, causada por la deshidratación por hiperglucemia y poliuria, daño tejido glandular y cambios en la microcirculación de las glándulas salivales. Asimismo, la disminución de flujo salival puede producir la acidificación del pH oral, creando un entorno más adecuado para *Candida albicans* (20,45,46).

Además de esto, recientemente se ha encontrado la replicación del SARS-CoV-2 dentro de las células epiteliales salivales, lo que provoca inflamación y atrofia de las glándulas salivales y principalmente el compromiso de la producción salival de histatina-5, un potente inhibidor contra *C. albicans*. Un estudio de Alfaifi señala la comparación entre muestras salivales de un paciente contagiado y una muestra control, teniendo como resultado aproximadamente un 92 % de niveles de histatina-5 más bajos que los del sujeto de control sano (47) .

Otro aspecto importante por considerar es la ventilación mecánica utilizada en pacientes graves con COVID-19. Se ha visto que estos pacientes tienen un riesgo superior a infecciones bacterianas y fúngicas debido a una mayor introducción de microbios patógenos, así como la disminución de flujo salival que produce la misma intubación (48). Se ha demostrado que la naturaleza química de la superficie de contacto influye en la formación de biopelículas. *Cándida albicans* es la especie fúngica predominante aislada de infecciones de dispositivos médicos, como son los tubos endotraqueales utilizados en la ventilación mecánica y hechos de policloruro

de vinilo (PVC) que ha sido reportado como una superficie a la cual se adhiere fácilmente este hongo (49,50). No debemos olvidar que a esto se suman los factores de riesgo anteriormente mencionados para de manera conjunta ser más susceptibles los pacientes a estas infecciones.

Una vez que se forma una biopelícula de *Cándida albicans* en un dispositivo médico implantado, actúa como reservorio de células patógenas que se vuelve altamente resistente a los medicamentos y al sistema inmunitario del huésped, dificultando su eliminación. En un estudio realizado a 175 pacientes con ventilación mecánica por COVID-19, se observó que el 28% desarrolló infección fúngica causada por el microorganismo *Cándida albicans* (51).

Otro estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario de Bari se presentaron 28 pacientes que desarrollaron candidiasis oral, de los cuales 21 se observaban como formas rojas localizadas en la lengua y paladar, seguido 7 pacientes con placas blancas. Se observó que los primeros se destacaron principalmente en las formas moderadas de COVID-19, mientras que estos últimos fueron vistos a menudo en pacientes intubados con estados graves o críticos (52).

También se ha planteado la idea de que podrían estar relacionados otros factores psicológicos como lo es el estrés, la ansiedad, la depresión y los estados emocionales negativos relacionados con la interacción social restringida que deben presentar los pacientes al aislarse por prevención de más contagios, esto debido a que estos estados emocionales también pueden llegar a alterar la respuesta inmunitaria del huésped.

CONCLUSIONES

En base a esta revisión pudimos observar que dentro de los factores de riesgo más comunes en los pacientes COVID-19 fue el uso de antibióticos durante el tratamiento de su enfermedad, seguido de pacientes de edad avanzada y una hospitalización prolongada. Además de estos factores, encontramos otras características como uso de corticoesteroides y ventilación mecánica, debido a la disminución de la saliva y la inmunosupresión como efectos secundarios. Además, el uso de dispositivos médicos para la ventilación mecánica brinda un ambiente propicio para el crecimiento del hongo en forma de biopelícula.

No debemos descartar que los microorganismos orales están asociados no sólo con el desarrollo de enfermedades orales, sino también pueden conducir a un mayor riesgo de enfermedades sistémicas, incluyendo neumonía por aspiración, infección gastrointestinal, endocarditis por *Cándida* y afectar diversos órganos y patologías, que a su vez pueden llegar a complicar aún más la salud del paciente. De aquí la importancia de la prevención de este tipo de infecciones que tratándose adecuadamente y a tiempo pueden ser resueltas sin complicaciones, principalmente en los pacientes con COVID-19 que ya se encuentran debilitados por la misma enfermedad. La presencia de múltiples infecciones puede complicar el proceso de recuperación, agravar los síntomas, aumentar la necesidad de tratamiento, y, en casos graves, el riesgo de muerte.

Es por ello que los odontólogos debemos estar conscientes de la relación que existe entre ambas enfermedades, pues aunque los factores que se mencionan no son características consecuentes de la enfermedad COVID-19, son elementos que están altamente relacionados a la par de su desarrollo, por lo que existe una predisposición de estos pacientes a presentar candidiasis oral, y es aquí donde la atención odontológica juega un papel importante para su prevención y control.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Kady DM, Gomaa EA, Abdella WS, Ashraf Hussien R, Abd ElAziz RH, Khater AGA. Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. *Clin Exp Dent Res*. 2021 Oct 1;7(5):852–60.
2. Subramaniam T, Nikalje MR, Jadhav S. Oral manifestations among COVID-19: An observational study of 713 patients [Internet]. Vol. 1, *Dental Research Journal*. 2021. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480
3. Alberto J, Rivero V, Carlos J, Ledezma R, Pacheco IH, del Refugio M, et al. La salud de las personas adultas mayores durante la pandemia de COVID-19. *Journal of Negative and No Positive Results* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 9];5(7):726–39. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000700007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015 ; 69: 71–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488273/>
5. Jerônimo LS, Esteves Lima RP, Suzuki TYU, Discacciati JAC, Bhering CLB. Oral Candidiasis and COVID-19 in Users of Removable Dentures: Is Special Oral Care Needed? Vol. 68, *Gerontology*. S. Karger AG; 2022. p. 80–5.
6. Fernández Álvarez L, Almeida JD. Las mujeres en la pandemia y la ciencia. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat* [Internet]. [cited 2022 Dec 19];45(175):363–5. Available from: <https://www>.
7. Ezhilan M, Suresh I, Nesakumar N. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: A Diagnostic Challenge. 2020 [cited 2022 Dec 27]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108335>
8. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. Vol. 9, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central; 2020.
9. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. Vol. 21, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
10. Coronavirus [Internet]. [cited 2022 Oct 9]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
11. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C. The SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus

- pandemic: Current situation and implications for Mexico. *Arch Cardiol Mex.* 2020 May 1;90:7–14.
12. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Revista Medica Herediana.* 2020 Jul 31;31(2):125–31.
 13. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? Vol. 31, *Reviews in Medical Virology.* John Wiley and Sons Ltd; 2021.
 14. Reis VP, Bezerra AR, Maia ABP, Marques LC, Conde DC. An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings? *International Journal of Dermatology.* John Wiley and Sons Inc; 2021.
 15. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172.
 16. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet].* 2022 Oct 13 [cited 2023 Jan 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 17. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol.* 2016 Jul 1;34(4):487–94.
 18. Gulati M, Nobile CJ. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. Vol. 18, *Microbes and Infection.* Elsevier Masson SAS; 2016. p. 310–21.
 19. Rodríguez T, Zhurbenko R, Rodríguez C, Zayas Y, Rodríguez A. Identificación de especies de *Candida* de importancia clínica con un método auxonograma modificado [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000100008
 20. Rey OE, Mallón PM, Piñón RM, Biedma MB, Carrión BA. Oral candidosis in the older patient. *Av Odontoestomatol* vol.31. Available from: <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852015000300004>
 21. Bengel W. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-pdf-X0214098510886703>
 22. Holmstrup P, Axéll T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand [Internet].* 1990 [cited 2022 Oct 19];48(1):57–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2181811/>
 23. Bardellini E, Bondioni MP, Amadori F, Veneri F, Lougaris V, Meini A, et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Sep 1;26(5):e549–53.

24. Maciel PP, Júnior HM, Martelli DRB, Machado RA, de Andrade PV, Perez DE da C, et al. Covid-19 pandemic: Oral repercussions and its possible impact on oral health. Vol. 20, Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. Association of Support to Oral Health Research (APESB); 2020. p. 1–6.
25. Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. Oral Findings in Patients With COVID-19. *Actas Dermosifiliogr.* 2021.
26. Población de México por edad y sexo [Internet]. 2022[cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://aprendeencasa.sep.gob.mx/primaria/poblacion-de-mexico-por-edad-y-sexo/#:~:text=Los%20grupos%20de%20edad%20se%20clasifican%20en%20tres%3A,mayores%20de%2065%20a%2085%20o%20m%C3%A1s%20a%C3%B1os.>
27. Verma V, Talwar D, Kumar S, Acharya S, Verma A. Oral candidiasis as rare complication of COVID-19: A case series. *Medical Science.* 2021.
28. Ohashi N, Ideta Y, Takeda A, Iwai T, Kioi M, Miyazaki A, et al. Oral candidiasis caused by ciclesonide in a patient with COVID-19 pneumonia: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2021;9.
29. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Diseases.* Blackwell Publishing Ltd; 2020.
30. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, de Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? Vol. 97, *International Journal of Infectious Diseases.* Elsevier B.V.; 2020. p. 326–8.
31. Berlingieri G, Alvares CMA, Serrano RV, Palma LF, Campos L. Phototherapies for COVID-19-associated opportunistic oral infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Mar 1;37.
32. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 Nov 1;100:154–7.
33. Dima M, Enatescu I, Craina M, Petre I, Iacob ER, Iacob D. First neonates with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Romania: Three case reports. *Medicine.* 2020 Aug 14;99(33):e21284.
34. Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. Vol. 20, *Journal of Cosmetic Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 1580–4.
35. Ottawa, Riley D. Reporting Guidelines REPORTING GUIDELINES The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Citation Global Adv Health Med [Internet].* 2013 [cited 2023 Feb 2];2(5):38–43. Available from: www.gahmj.com

36. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. [cited 2022 Oct 14]; Available from: www.CARE-statement.
37. Arastehfar A, Carvalho A, Hong Nguyen M, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. Covid-19-associated candidiasis (Cac): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
38. Amin A, Vartanian A, Poladian N, Voloshko A, Yegiazaryan A, Al-Kassir AL, et al. Root causes of fungal coinfections in COVID-19 infected patients. Vol. 13, *Infectious Disease Reports*. MDPI; 2021. p. 1018–35.
39. Salehi M, Khajavirad N, Darazam IA, Hashemi SJ, Ansari S, Ghiasvand F, et al. Risk Factors of Oropharyngeal Candidiasis in COVID-19 Patients: A Case-control Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2021 Oct 1;16(5).
40. Suryana K, Suharsono H, Antara IGPJ. Factors associated with oral candidiasis in people living with HIV/AIDS: A case control study. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020;12:33–9.
41. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with Candida-related denture stomatitis. *Exp Gerontol*. 2012 Sep;47(9):741–8.
42. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadamsiahkali S, Izadi A, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*. 2020 Aug 1;63(8):771–8.
43. Lambayeque R, Alexandra Soto-Cáceres Cabanillas R, Ivonne Terrones- C, Alberto Soto-Cáceres V, Díaz-Vélez C, Ruiz Gallo P. Características de pacientes con alta clínica post SARS-Cov-2 hospitalizados en EsSalud Characteristics of clinic discharge patients with SARS-Cov-2 hospitalized at EsSalud in the Lambayeque Region. [cited 2022 Sep 11]; Available from: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.775>
44. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. 2020 [cited 2022 Oct 16]; Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.01648-20>.
45. Hostetter MK. Perspectives in Diabetes Handicaps to Host Defense Effects of Hyperglycemia on C3 and Candida albicans [Internet]. Vol. 39, *Diabetes*. 1990. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/39/3/271/357474/39-3-271.pdf>

46. Mussi MCM, Fernandes KS, Gallottini MHC. A call for further research on the relation between type 2 diabetes and oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022 Aug 1;134(2):206–12.
47. Davies AN, Brailsford SR, Beighton D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. *Oral Oncol*. 2006 Aug 1;42(7):698–702.
48. Alfaifi A, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Meiller TF, Jabra-Rizk MA, Amer AO, et al. Long-Term Post-COVID-19 Associated Oral Inflammatory Sequelae. 2022 [cited 2023 Jan 9];12:1. Available from: www.frontiersin.org
49. Amin A, Vartanian A, Poladian N, Voloshko A, Yegiazaryan A, Al-Kassir AL, et al. Root causes of fungal coinfections in COVID-19 infected patients. Vol. 13, *Infectious Disease Reports*. MDPI; 2021. p. 1018–35.
50. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm Formation by Candida Species on the Surface of Catheter Materials In Vitro. *INFECriON AND IMMUNITY*. 1994;62(3):915–21.
51. Kojic EM, Darouiche RO. Candida Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):255–67.
52. Delićdelić N, Matetic A, Domjanović JD, Kljaković T, Gašpić KG, Šarićšarić L, et al. Effects of Different Inhalation Therapy on Ventilator-Associated Pneumonia in Ventilated COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. 2022 [cited 2022 Sep 11]; Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061118>
53. Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, et al. COVID-19 symptomatic patients with oral lesions: Clinical and histopathological study on 123 cases of the university hospital policlinic of bari with a purpose of a new classification. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(4):1–10.